

# **Depressive Symptome bei Patienten mit olfaktorischen und gustatorischen Störungen**

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

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Cara Benzien

aus Hagenow

Dresden 2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>II</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Zielsetzung und Fragestellung .....	7
<b>2 Theoretische Grundlagen .....</b>	<b>8</b>
2.1 Das olfaktorische System .....	8
2.1.1 Anatomie und Physiologie des Riechens.....	9
2.1.2 Riechstörungen .....	10
2.2 Das gustatorische System.....	11
2.2.1 Anatomie und Physiologie des Schmeckens .....	12
2.2.2 Schmeckstörungen .....	13
2.3 Die psychische Erkrankung Depression .....	13
2.3.1 Symptomatik und Diagnosekriterien .....	14
2.3.2 Ätiologie und Pathogenese.....	14
2.3.3 Therapie.....	16
2.4 Zusammenhang mit Riechstörungen .....	16
2.5 Zusammenhang mit Schmeckstörungen .....	21
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
3.1 Studienpopulation .....	23
3.2 Studienablauf .....	24
3.2.1 Testung des Riechvermögens.....	24
3.2.2 Testung des Schmeckvermögens .....	28
3.2.3 Psychologische Diagnostik der Depression.....	29
3.3 Statistische Auswertung .....	30

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>32</b>
4.1	Vergleich von verschiedenen Arten chemosensorischer Störungen .....	32
4.2	Vergleich von Hyposmie und Anosmie .....	36
4.3	Vergleich von verschiedenen Ursachen der chemosensorischen Störungen.....	38
4.4	Korrelations- und Regressionsanalysen .....	40
4.5	Signifikante Studienergebnisse im Überblick .....	41
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>42</b>
5.1	Interpretation der Ergebnisse .....	42
5.1.1	Zusammenhang zwischen kombinierter chemosensorischer Störung und Depression.....	42
5.1.2	Zusammenhang zwischen Riechbeeinträchtigung und Depression .....	44
5.1.3	Zusammenhang zwischen gustatorischer Wahrnehmung und Depression.....	46
5.1.4	Zusammenhang zwischen Ätiologie und Depression.....	46
5.2	Diskussion der Testmethoden .....	47
5.3	Limitierende Faktoren.....	48
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b> .....	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>54</b>

**Anhang** ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

**Eigene Veröffentlichungen** ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

**Danksagung**..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

**Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahren**..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

**Erklärung über die Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben**Fehler! Textmarke nicht definiert.

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alltagsbeeinträchtigungen von Patienten mit Riechstörungen.....	3
Abbildung 2: Probandenverteilung.....	23
Abbildung 3: Sniffin'-Sticks.....	27
Abbildung 4: Probandeneinteilung zur detaillierten statistischen Auswertung.....	30
Abbildung 5: Verteilung chemosensorischer Störungen im Probandenkollektiv.....	32
Abbildung 6: Altersverteilung in Jahren.....	33
Abbildung 7: BDI-Ergebnisse.....	34
Abbildung 8: Testwerte der Sniffin' Sticks.....	35
Abbildung 9: Verteilung olfaktorischer Störungen im Probandenkollektiv.....	36
Abbildung 10: Altersverteilung bei olfaktorischen Störungen.....	37
Abbildung 11: BDI-Ergebnisse bei olfaktorischen Störungen.....	37
Abbildung 12: Geschlechterverteilung bei verschiedenen Ursachen der chemosensorischen Störungen.....	39
Abbildung 13: Altersverteilung bei verschiedenen Ursachen der chemosensorischen Störungen.....	39
Abbildung 14: Testwerte der Sniffin' Sticks für die vier Hauptursachen der chemosensorischen Störungen im Probandenkollektiv.....	40
Abbildung 15: Korrelation zwischen BDI- und SDI-Werten.....	41

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht psychopathologische Qualitäten des BDI .....	29
Tabelle 2: Ergebnisse der Diagnostik zum Nachweis einer Depression.....	34
Tabelle 3: Einteilung der Probanden nach Ätiologie und chemosensorischer Störung.....	38

# Abkürzungsverzeichnis

5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptor
ANCOVA	analysis of covariance
ANOVA	analysis of variance
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	brain-derived neurotrophic factor (Wachstumsfaktor)
BMI	Body-Mass-Index
ca.	circa
EKT	Elektrokrampftherapie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ggf.	gegebenenfalls
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
ICD	International statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
LSD	Least Significant Difference
m	männlich
N.	Nervus (Nerv)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
s.	siehe
SDI	Schwelle-Diskrimination-Identifikation
SPSS	statistical packages for social sciences
TNF	Tumornekrosefaktor
u. a.	unter anderem
VNS	Vagusnerv-Stimulation
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Riechen und Schmecken oder auch olfaktorische und gustatorische Wahrnehmung, aus dem lateinischen (olfacere = riechen, gustare = schmecken), zählen zu den fünf Sinnen des Menschen. Im Vergleich zum Hören oder Sehen wird ihre Bedeutung im Alltag häufig unterschätzt.

Weit verbreitet ist die Meinung, dass der Mensch im Vergleich zu anderen Lebewesen, wie Ratten oder Hunde, über einen schlechten Geruchssinn verfügt (Shepherd, 2004). Der Ursprung dieser Hypothese findet sich nicht in empirischen Studien, sondern in einer Aussage des berühmten Anatomen Paul Broca aus dem 19. Jahrhundert. Er äußerte die Meinung, dass es im Rahmen der Entwicklungsgeschichte zu einer anteilmäßigen Reduktion des Bulbus olfactorius, bei gleichzeitiger Vergrößerung des Frontallappens, gekommen sei. Hypothesenbildend war der Vergleich der relativen Größe des Bulbus olfactorius zur Gesamtgröße des Gehirns. Hierbei zeigte sich, dass anders als beim Menschen der Bulbus bei anderen Säugetieren in Relation zur Gesamtgröße mehr Volumen einnimmt (McGann, 2017). Entgegen der früheren Meinung konnte jedoch gezeigt werden, dass Primaten exzellente olfaktorische Fähigkeiten besitzen (Laska et al., 2000). Zwar ist der Bulbus olfactorius beim Menschen proportional zur Gesamtgröße des Gehirns kleiner, in absoluten Zahlen aber sogar größer, und verfügt im Vergleich zu anderen Säugetieren über eine ähnliche Anzahl von Neuronen, sodass davon ausgegangen wird, dass die Größe des Bulbus im Laufe der menschlichen Evolution nicht abgenommen hat (McGann, 2017). Im Vergleich zu Ratten verfügen Menschen zugegeben über weniger funktionelle olfaktorische Rezeptorgene, doch diese scheinen nicht allein für ein gutes Riechvermögen verantwortlich. Ergänzend haben auch andere Faktoren, wie die Struktur der Nasenhöhle, retronasales Riechen, olfaktorische Hirnareale und die Sprache erheblichen Einfluss, sodass die niedrigere Anzahl von Rezeptoren ausgeglichen werden kann (Shepherd, 2004). Jedoch wird selbst heutzutage der Theorie von Broca noch viel Gehör geschenkt, wodurch die Auswirkungen von Riechstörungen in der medizinischen Praxis noch immer unterschätzt werden (McGann, 2017).

Menschen können eine große Auswahl von Gerüchen differenzieren und sogar Duftspuren folgen. In Experimenten konnte gezeigt werden, dass Primaten bei manchen Gerüchen sensitiver waren als Hunde oder Ratten (Laska et al., 2000). Unsere Geruchsumgebung beeinflusst uns vielfach und kann zu starken emotionalen Reaktionen und Verhalten führen sowie Erinnerungen hervorrufen (McGann, 2017).

Riechen nimmt in unserem Alltag eine wichtige Rolle ein, auch wenn man sich nicht darüber bewusst ist. Wir sind täglich umgeben von tausenden Gerüchen, sei es der frische Kaffee am

## Einleitung

Morgen, der köstliche Geruch einer Bäckerei, aber auch der widerliche Geruch öffentlicher Toiletten, der individuelle Körpergeruch unseres Partners oder der wunderbare Geruch unserer Babys. Riecheindrücke machen die Welt lebendig und emotional (Croy and Hummel, 2017). Auch in unserem Sprachgebrauch kommt dem Riechen eine große Bedeutung zu, wenn man andere Menschen "nicht riechen" kann, „jemandem etwas unter die Nase reibt“, „die Nase voll hat“, „den Braten schon riechen kann“ oder „immer der Nase nach geht“.

Der Geruchssinn sicherte früher sowohl das Überleben des einzelnen als auch der Gruppe. So beeinflussten die Geruchsmoleküle des Raubtieres oder der Beute die Entscheidung zwischen Weglaufen oder Kämpfen und halfen bei der Differenzierung zwischen essbar und giftig (Croy et al., 2014a). Doch auch noch heutzutage hilft er uns Gefahren, wie Feuer, Gaslecks oder giftige Dämpfe, wahrzunehmen, verdorbenes Essen zu identifizieren und liefert hygienebezogene Informationen. Zusätzlich beeinflusst Riechen unsere sozialen Beziehungen und hat Einfluss auf unser reproduktives Verhalten, eingeschlossen Inzuchtvermeidung und Partnerwahl, weshalb wohl vor allem Erwachsene den Körpergeruch Verwandter korrekt identifizieren können (Ferdenzi et al., 2010; Stevenson, 2010). Auch im Rahmen der elterlichen Bindung zeigt sich die Bedeutung des Geruchssinns. Bereits 1981 konnte gezeigt werden, dass Mütter ihre Kinder allein am Körpergeruch korrekt identifizieren (Porter and Moore, 1981). Überdies können Körpergerüche Informationen über den emotionalen Zustand anderer Menschen vermitteln und ein empathisches sowie soziales Bewusstsein in Empfängern unterstützen (Croy et al., 2011). Beispielsweise führt detektierte Angst automatisch zu einer Rekrutierung empathiebezogener Ressourcen (Pregn-Kristensen et al., 2009). Neben negativen können auch positive Emotionen, wie Glück, durch Gerüche übertragen werden (Groot et al., 2015). Insgesamt zeigt sich eine positive Korrelation zwischen Riechsensitivität und sozial angenehmen Menschen (Croy et al., 2011).

Früher überlebenswichtig, verlassen wir uns heutzutage jedoch kaum noch auf unseren Geruchssinn, da mit der Entwicklung des Neokortex das Vertrauen in die Verbindung zwischen dem Bulbus olfactorius und dem limbischen System nachließ. Die Verbindung besteht jedoch weiterhin und so projizieren die olfaktorischen Fasern auch heute noch in limbische Strukturen, wie in die Amygdala, den Hippocampus, die Inselrinde, die vorderen Anteil des Gyrus cinguli und den orbitofrontalen Kortex (Kohli et al., 2016). Aufgrund dieser zentralen Beteiligung bei der Riechverarbeitung werden bewusst wahrgenommene Gerüche meist als gut oder schlecht, widerlich oder angenehm klassifiziert (Croy and Hummel, 2017).

Dennoch scheint das Geruchsvermögen weniger präzise als andere Sinne wie Sehen oder Hören zu sein. Obwohl der Mensch über eine niedrige Riechschwelle verfügt, verlagern nur ungewöhnlich hohe Geruchskonzentrationen unsere Aufmerksamkeit spontan auf den Geruchssinn. Ursache liegt in der relativ armen temporalen und räumlichen Auflösung der



## Einleitung

Verarbeitung (Sela and Sobel, 2010). Daher merken Menschen häufig nicht, wenn sich ihre Riechumgebung verändert. Hinzu kommen Schwierigkeiten beim Benennen von Gerüchen. Die Frage, die sich nun stellt, ist, warum ein so schwach wahrgenommener Sinn über den gesamten Verlauf der Evolution einwandfrei aufbewahrt wurde. Eine mögliche Ursache wäre, dass der Geruchssinn eine Schlüsselfunktion bei der emotionalen Regulation einnimmt (Croy and Hummel, 2017).

Dies fällt besonders dann auf, wenn Menschen ihren Geruchssinn einbüßen. Diese Menschen verlieren die Freude am Essen und Trinken. Sie zeigen eine Appetitlosigkeit und meiden gemeinsame Mahlzeiten mit Freunden. Auch können sie neben ihrem eigenen Körpergeruch auch den von anderen Menschen, wie Verwandten, nicht mehr wahrnehmen, was zu Unsicherheiten in Partnerschaften und Beziehungen zu ihren Kindern führen kann (Hüttenbrink et al., 2013). Das fehlende Bewusstsein für Hygiene kann Isolation und Verwundbarkeit fördern (Kohli et al., 2016). Hinzu kommt ein Ausbleiben der olfaktorischen Warnfunktion vor schädlichem Essen oder auch Rauch, sodass diese Patienten zum einen gefährdeter sind für Lebensmittelvergiftungen, zum anderen auch Angst davor haben, sich selbst oder Familienmitglieder nicht schützen zu können (Croy et al., 2014a).

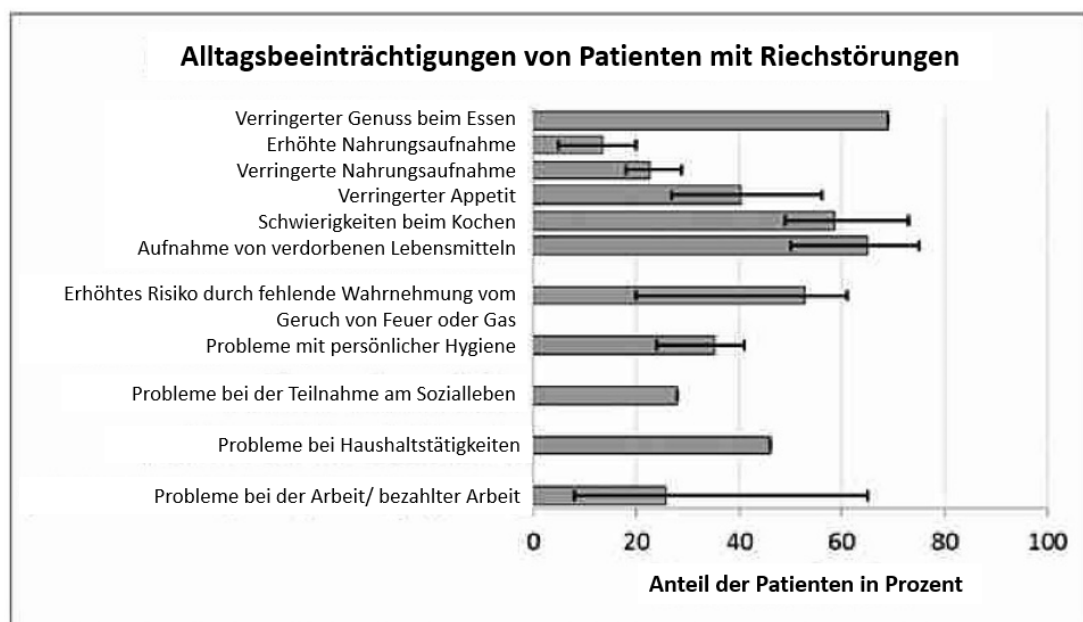


Abbildung 1: Alltagsbeeinträchtigungen von Patienten mit Riechstörungen (Quelle: Croy, Nordin et al. 2014 - Olfactory disorders and quality.jpg) (Croy et al., 2014)

Riechstörungen sind weit verbreitet. Sie können erhebliche Langzeitfolgen für die Betroffenen haben. Rund 1/5 der gesamten Population hat olfaktorische Beeinträchtigungen (Croy et al., 2014a). Dabei sind insgesamt rund 5% der Menschen von einer Anosmie, einem vollständigen Verlust der Riechfunktion, betroffen (Hüttenbrink et al., 2013). Die Beeinträchtigungen des Geruchssinns finden sich überwiegend im höheren Alter. Bei den über 50-Jährigen sind bereits 25% betroffen (Hüttenbrink et al., 2013).

## *Einleitung*

Die meisten Patienten mit Riechstörungen handhaben die Einschränkungen gut. Ein geringerer Teil hingegen hat beträchtliche Probleme und eine erhebliche Reduzierung der Lebensqualität (Croy et al., 2014a). Trotz dieser teils starken Einschränkungen wird eine Behandlung nicht zwangsläufig als notwendig betrachtet und daher nicht regelhaft durchgeführt. Ursächlich ist zunächst eine Fokussierung auf die Grunderkrankung sowie die teilweise bestehende Adaption der Patienten an die Riechstörung (Hüttenbrink et al., 2013).

Obwohl all diese Fakten bekannt sind, liegt die Forschung im Bereich des Riechens mindestens 40 Jahre hinter der von Hören und Sehen (Hüttenbrink et al., 2013). Der fundamentalen Bedeutung des Riechens für Leben und Gesundheit wurde erst im Jahre 2004 durch Vergabe des Nobelpreises für Physiologie und Medizin an Buck und Axel Ausdruck verliehen. Sie erhielten ihn für ihre bahnbrechende Entdeckung von olfaktorischen Rezeptorproteinen und dem Verständnis von olfaktorischer Organisation (Ache and Young, 2005).

In den vergangenen Jahren erzielten insbesondere die neurodegenerativen Erkrankungen, als Ursache von Riechstörungen, viel Aufmerksamkeit. So konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und Morbus Parkinson die Riechfunktion herabgesetzt ist. Dabei sind sowohl Identifikation, Diskrimination als auch die Riechschwelle betroffen (Atanasova et al., 2008). Die Riechstörungen treten bereits Jahre vor Beginn der anderen Symptome auf und können daher zur Früherkennung und Abschätzung der Prognose beider Erkrankungen genutzt werden (Yuan and Slotnick, 2014). Patienten mit einer Beeinträchtigung des Geruchssinns durch eine unbekannte Ursache haben ein 2-3fach erhöhtes Risiko für Parkinson und Alzheimer (Hüttenbrink et al., 2013). Die anatomische Nähe des olfaktorischen und limbischen Systems legt außerdem eine besondere Bedeutung des Riechens für neuropsychiatrische Erkrankungen nahe. Entsprechend finden sich olfaktorische Beeinträchtigungen bei Erkrankungen wie Schizophrenie, Bipolare Störungen insbesondere mit psychotischen Symptomen, Posttraumatische Belastungsstörungen, Autismus und Anorexie (Rochet et al., 2018). Die Ursache liegt in veränderten olfaktorischen Gehirnstrukturen im Rahmen dieser Erkrankungen. Dies ermöglicht Riechstörungen als Marker für psychische Erkrankungen zu nutzen (Atanasova et al., 2008). Umgekehrt stellt sich die Frage, ob Riechbeeinträchtigungen eine Umwandlung in eine psychische Erkrankung vorhersagen können.

Obwohl sich Riechstörungen häufig bei neuropsychiatrischen Krankheiten finden, ist das Verständnis, je nach Erkrankung, begrenzt. Dies zeigt sich auch beim Krankheitsbild der Depression. Bereits seit den 90er Jahren wird diesem Zusammenhang Beachtung geschenkt. 1991 führten Deems und seine Kollegen eine der ersten und größten Untersuchungen mit 750 Patienten durch, welche die Verbindung von Depression und Riechstörungen untersuchte.

## *Einleitung*

Hier zeigten sich bei Patienten mit eingeschränkter Riechfunktion depressive Symptome in unterschiedlichen Schweregraden (Deems et al., 1991). Seitdem haben sich viele Studien zur weiteren Untersuchung angeschlossen, mit teils sehr verschiedenen Ergebnissen. Aktuelle Studienergebnisse konnten einen signifikanten Zusammenhang von Riechstörungen und depressiven Episoden nachweisen. Etwa 1/3 aller Patienten mit Riechstörungen haben mindestens milde depressive Symptome (Croy et al., 2014a), in anderen Quellen sind es sogar 40-76% (Kohli et al., 2016). Dabei zeigen sich alle Bereiche des Riechens (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) verringert. Überdies korreliert der Schweregrad der Depression mit dem Schweregrad der Riechstörung. Entsprechend finden sich bei Anosmiepatienten die höchsten Depressionswerte (Kohli et al., 2016). Ursächlich sind eine reduzierte Riechaufmerksamkeit und verringerte Umschlagsraten von olfaktorischen Rezeptoren. Es konnten eine veränderte hedonische Wahrnehmung von Gerüchen, erhöhte Raten von Parosmie und Phantosmie, verlängerte und reduzierte olfaktorische Verarbeitung, reduzierte Aktivität in olfaktorisch bedeutsamen Verarbeitungsarealen im Thalamus, Inselrinde, orbitofrontalem Kortex und ein reduziertes Volumen des Bulbus olfactorius bei Patienten mit Depression nachgewiesen werden (Croy and Hummel, 2017).

Laut Scinska und Kollegen hingegen gibt es keinen Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und der Riechfunktion (Scinska et al., 2008). Auch in der Studie von Naudin und Mitarbeitern konnten keine Veränderungen bei der Identifikation von Gerüchen zwischen depressiven und gesunden Probanden beobachtet werden. Stattdessen zeigte sich eine Beeinträchtigung der hedonischen Wertung daher, ob ein Geruch als angenehm oder unangenehm zu werten ist. Die Kontrollgruppe unterteilte die acht präsentierten Gerüche in 3 Kategorien (angenehm, unangenehm und neutral). Die depressiven Patienten hingegen ordneten nur in 2 Gruppen (angenehm und unangenehm) ein, wobei sie generell Gerüche als unangenehmer einstufen. Nach 6 Wochen antidepressiver Therapie erfolgte die Verteilung indessen wie bei der gesunden Kontrollgruppe (Naudin et al., 2012). Auch in weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass depressive Patienten Gerüche als unangenehmer wahrnehmen. Dieser Unterschied verschwand auch hier nach Genesung bei den jeweiligen Patienten (Henry and Dargél, 2018). Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten kleine Kohorten, verschiedene Typen der Depression (saisonal, unipolar, bipolar), uneinheitliche Testmethoden, verschiedene Patientenpopulationen (primär olfaktorisch, primär depressiv) und die Einnahme von Medikamenten sein. (Naudin et al., 2012)

Zusammenfassend sind Depression und Riechstörung chronische Erkrankungen, welche weit verbreitet sind, Langzeitbeeinträchtigungen bewirken und großen Einfluss auf soziale Fertigkeiten, Beziehungen, Wohlbefinden und Lebensqualität haben. Obwohl beide Erkrankungen häufig vorkommen, ist ihre exakte Beziehung zueinander bis heute immer noch

## *Einleitung*

nicht vollständig verstanden. Der prinzipielle Zusammenhang zwischen Riechen und Depression wird jedoch zunehmend anerkannt.

Im Vergleich zu Riechstudien sind die Daten im Bereich der Schmeckfunktion noch sehr limitiert. Beim Überblicken der aktuellen Literatur wird deutlich, dass die Ergebnisse über Geschmacksdefizite bei Depression nicht eindeutig sind und daher ein Bedarf für weitere Erforschungen besteht. Im Rahmen der Untersuchung des Schmeckens gibt es nur wenige Studien, die standardisierte Testverfahren verwenden. In diesen zeigte sich, dass Patienten mit Bipolaren Störungen über mehr Schmeckstörungen klagten als gesunde Kontrollgruppen (Kazour et al., 2017). Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass die Geschmacksschwelle bei schwer depressiven Patienten erhöht ist (Berlin et al., 1998). Probanden mit einem starken Geschmackssinn zeigten eine geringere Anfälligkeit gegenüber Depression (Joiner and Perez, 2004). Hingegen erbrachte die Studie von Naudin und Kollegen keinen Nachweis über eine schlechtere Schmeckfunktion bei Depression, wohl aber bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (Naudin et al., 2015). Insgesamt wird deutlich, dass die Literatur einen Zusammenhang zwischen Geschmacksdefiziten und Depression aufzeigen konnte, dieser aber widersprüchlich ist.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass olfaktorische und gustatorische Störungen Depression verursachen können. Obwohl es viele Studien über Patienten mit Riechstörungen oder Schmeckstörungen gibt, haben nur wenige gemischte Beeinträchtigungen untersucht, trotz der starken Verbreitung in der klinischen Praxis. Der depressive Status von Patienten mit kombinierten chemosensorischen Störungen bleibt weiterhin unklar. Eine neue Studie lässt vermuten, dass kombinierte sensorische Beeinträchtigungen zu einer stärkeren Einschränkung der Lebensqualität führen (Khil et al., 2015). In dieser Arbeit von Khil und Kollegen wurde jedoch die Erkrankung Depression nicht explizit bewertet. Anhand der Daten kann man dennoch vermuten, dass es zu einer erhöhten Einschränkung bei gleichzeitiger Beeinträchtigung verschiedener sensorischer Kanäle kommt. Daher besteht die Möglichkeit, dass solche Patienten unter schwereren depressiven Symptomen leiden.

Einen weiteren Einfluss könnte die Ursache der chemosensorischen Störungen haben. Es konnte bereits gezeigt werden, dass verschiedene Ursprünge von chemosensorischen Erkrankungen unterschiedlichen Einfluss auf die Lebensqualität ausüben (Croy et al., 2014a). Fraglich ist, ob sich dieser Zusammenhang auch auf die Depression übertragen lässt, also ob unterschiedliche Ursachen die Stärke der depressiven Erkrankung beeinflussen.

## 1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, sich intensiver mit der Beziehung zwischen chemosensorischen Störungen und Depression auseinanderzusetzen. Dafür wurden die depressiven Symptome bei Patienten mit Riech- und/oder Schmeckstörungen erfasst, verglichen und auf die folgenden Fragestellungen untersucht:

- (1) Kann bestätigt werden, dass Patienten mit chemosensorischen Störungen im Vergleich zu gesunden Probanden vermehrt depressive Symptome haben?
- (2) Gibt es dabei einen Unterschied im Schweregrad der depressiven Symptome zwischen Patienten mit reiner Riechstörung, mit reiner Schmeckstörung sowie mit kombinierter Riech- und Schmeckstörung?
- (3) Hängt der Schweregrad des Riechverlustes mit einer stärkeren Ausprägung der depressiven Symptome zusammen?
- (4) Haben verschiedene Ursachen von chemosensorischen Störungen unterschiedlichen Einfluss auf die Riechleistung oder das Auftreten von depressiven Symptomen?

## 2 Theoretische Grundlagen

Der Geschmacks- und der Geruchssinn gehören zu den Sinnen des Menschen und werden im engeren als „chemische Sinne“ verstanden, da sie durch chemische Substanzen (Duftstoffe, Geschmacksstoffe) aktiviert werden. Beide Sinne sind eng miteinander verknüpft und wirken häufig gemeinsam. Die emotionale Verarbeitung der wahrgenommenen Empfindungen und die hedonische Bewertung erfolgt durch die Verbindung des Bulbus olfactorius, einer der primitivsten Gehirnstrukturen, mit dem limbischen System (Kohli et al., 2016). Grundlegend ist die Bindung von Molekülen an spezielle Chemosensoren, die anschließende Auslösung einer Signalkaskade und Weiterleitung an das zentrale Nervensystem (Schünke et al., 2011-2012).

Der folgende Abschnitt widmet sich den anatomischen und physiologischen Grundlagen der chemischen Sinne sowie der depressiven Erkrankung und vermittelt einen Überblick über die aktuelle Studienlage im Rahmen der Veränderung chemosensorischer Reize bei Depression.

### 2.1 Das olfaktorische System

Durch das menschliche Geruchssystem können mehr als 10.000 verschiedene olfaktorische Stimuli entdeckt und einige tausend verschiedene Düfte unterschieden werden (Frings and Müller, 2016). Dabei handelt es sich häufig um Stoffgemische, von denen wenige als Leitindikatoren für die Identifikation genügen. Die Riechfunktion ist ein komplexer Prozess und setzt sich aus 4 Komponenten zusammen: Wahrnehmungsschwelle, Geruchsidentifikation, Diskriminierung und hedonische Wertigkeit (Henry and Dargél, 2018). Dabei stehen die einzelnen Funktionen jeweils für spezifische Hirnstrukturen. Die Riechschwelle repräsentiert die Peripherie, da sie abhängig von der Durchgängigkeit der Nase und der Rezeptordichte im Riechepithel ist. Identifikation und Diskriminierung hingegen reflektieren kognitive Prozesse der Aufmerksamkeit und Erinnerung (Hedner et al., 2010). Hier nimmt der orbitofrontale Kortex eine entscheidende Rolle ein. Für die Wahrnehmung der hedonischen Komponente scheint insbesondere die Amygdala verantwortlich (Henry and Dargél, 2018). Dabei beeinflusst die Wertigkeit von Gerüchen, welche wiederum von der individuellen Vergangenheit abhängig ist, unsere Stimmung und unser Wohlbefinden. Bei früheren Begegnungen verknüpft man eine Emotion mit einem bestimmten Geruch. Nimmt man diesen nun zu einem späteren Zeitpunkt erneut wahr, wird die Assoziation aus der Erinnerung abgerufen und führt zu einem angepassten Verhalten (Rolls, 2004). Entsprechend können angenehme Gerüche positive Emotionen hervorrufen und Ruhe sowie Entspannung bewirken (Xu et al., 2015).

### 2.1.1 Anatomie und Physiologie des Riechens

Die Geruchswahrnehmung hat ihren Anfang in der 5cm<sup>2</sup> großen Regio olfactoria im Bereich der oberen Nasenmuscheln. Hier findet sich, neben dem von den Bowman-Drüsen produziertem Riechschleim, das mehrreihige Riechepithel, bestehend aus den undifferenzierten sowie teilungsfähigen Basalzellen, Stützzellen, Mikrovilli und den bipolaren Geruchsinnenzellen, welche primäre Sinneszellen und daher Neurone des ZNS sind. Letztere dienen der Riechfunktion. Jede Zelle exprimiert Rezeptortypen zur Wahrnehmung der Duftstoffe und regeneriert sich alle 30-60 Tage. Etwa 388 funktionelle Gene kodieren für 200-400 verschiedenen Rezeptoren (Witt and Hansen, 2009). Binden Riechmoleküle apikal an die Rezeptoren, wird eine Signalkaskade in Gang gesetzt, welche zur Depolarisation der Membran und Fortleitung über die Axone führt (Kahle et al., 2009). Diese Umwandlung eines chemischen Reizes in ein elektrisches Potenzial wird auch als Transduktion bezeichnet. Wenn ein Duftstoff länger an einen Rezeptor gebunden ist, kommt es zu einer nachlassenden Reizantwort und somit zu einer Adaption (Frings and Müller, 2016). Weiterhin unterscheidet man eine Wahrnehmungsschwelle von einer Erkennungsschwelle, deren Konzentration zur Stoffidentifikation deutlich höher sein muss (Sela and Sobel, 2010).

Die Axone der Sinneszellen bündeln sich zu rund 20 Fila olfactoria, ziehen gemeinsam durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale in die vordere Schädelgrube und vereinigen sich dann zum N. olfactorius. Dieser zieht dann weiter bis zum Bulbus olfactorius, dem Riechkolben, an der Basis des Frontallappens (Rochet et al., 2018). Hier vereinigen sich Neurone mit gleicher Selektivität, daher mit gleichem Rezeptortyp, in sogenannten Glomeruli. Es erfolgt eine Umschaltung auf die zweiten Neurone, die Mitral- und Büschelzellen, wobei es zu einer starken Informationsreduktion durch Konvergenz von rund 10.000 Axonen auf eine Mitral- oder Büschelzelle kommt. Laterale Inhibition durch Körnerzellen und Interneurone führt zu einer besseren Differenzierung und daraus folgend zu einer verbesserten Geruchswahrnehmung (Schünke et al., 2011-2012). Überdies steht die Kapazität des Bulbus olfactorius für Riechverarbeitung in Zusammenhang mit seiner Größe. Beim Bulbus olfactorius handelt es sich um eine plastische Struktur. Daher kann er sich aufgrund von Umwelteinflüssen verändern. Zum Beispiel können Virusinfektionen oder Traumata zu einer Volumenabnahme und folglich zu einer verringerten olfaktorischen Sensitivität führen (Negoias et al., 2010). Die olfaktorischen Funktion korreliert dabei stark mit dem Volumen, sodass beispielsweise Patienten mit Anosmie einen aplastischen Riechkolben haben (Croy and Hummel, 2017).

Die Axone verlaufen als Tractus olfactorius bis in das Trigonum olfactorium, wo sie sich aufzweigen und in beide Hirnhälften projizieren. Die Stria olfactoria lateralis zieht zum primären olfaktorischen Kortex, wobei es sich vor allem um 3 Strukturen handelt: Corpus amygdaloideum (Amygdala), entorhinaler und präpiriformer Kortex. Die Amygdala verarbeitet

zusammen mit dem Hippocampus die emotionale Bedeutung von Geruchsinformationen, unabhängig vom Thalamus. Daher könnten Gerüche Affekte hervorrufen, bevor diese ins Bewusstsein gelangen (Keller, 2011). Die Area entorhinalis ist Teil des limbischen Systems und damit verantwortlich für die Bildung des Geruchsgedächtnisses (Schünke et al., 2011-2012). Der Cortex piriformis projiziert in den höher geordneten orbitofrontalen Kortex, welcher entscheidend für die hedonische Wertung, Identifikation und Diskrimination von Gerüchen ist (Atanasova et al., 2008). Dabei werden nur wenige olfaktorische Informationen durch den Thalamus an den orbitofrontalen Kortex weitergeleitet (Croy and Hummel, 2017). Weitere tertiäre Projektionsziele sind die Inselrinde, der Hippocampus, das ventrale Striatum, das Pallidum, der Hypothalamus und der Gyrus cinguli. Ein Teil dieser Strukturen sind ebenfalls für die Erzeugung und die Regulation von Emotionen relevant (Croy and Hummel, 2017). Im Hypothalamus wird anhand der Geruchsinformationen die Nahrungsaufnahme und das Sexualverhalten gesteuert. Die Inselrinde verbindet die Geruchs- mit der Geschmackswahrnehmung.

Die Stria olfactoria medialis projiziert zum Tuberculum olfactorium und zur Septumregion. Sie hat vermutlich keinen Einfluss auf die bewusste Wahrnehmung von Gerüchen. Die Area septalis ist zum einen ein Teil des limbischen Systems und zum anderen über die Habenulae des Epithalamus mit dem Hirnstamm verbunden und erzeugt beispielsweise den Würgereflex bei unangenehmen Gerüchen (Schünke et al., 2011-2012).

Die entsprechenden Duftstoffe können entweder orthonasal, durch die Nasenhöhle, oder retranasal, über den Epipharynx durch die Choanen, zum Riechepithel gelangen. Sie unterscheiden sich aber in der neuronalen Verarbeitung. Für die Wahrnehmung von Lebensmitteln sind sowohl retro- als auch orthonasales Riechen, aber auch Geschmack, Textur und die trigeminalen Komponenten von Bedeutung (Bojanowski and Hummel, 2012).

Ergänzend zu Duftstoffen, die allein über den N. olfactorius wahrgenommen werden, gibt es noch jene, wie Chlor oder Ammoniak, die den N. trigeminus aktivieren. Die Wahrnehmung erfolgt durch Nozizeption an den freien Nervenenden in der Schleimhaut und ist daher auch bei Anosmie möglich (Frings and Müller, 2016).

### 2.1.2 Riechstörungen

Rund 1/5 der gesamten Population sind von Riechstörungen betroffen, Frauen häufiger als Männer. Unterteilt werden diese in qualitative und quantitative Störungen des Geruchsinns, wobei letztere häufiger auftreten (Croy et al., 2014a). Quantitative Riechstörungen umfassen Hyperosmie, Hyposmie und Anosmie. Dabei handelt es sich um eine erhöhte, herabgesetzte oder vollständig verlorene Geruchswahrnehmung. Die Anosmie kann man weiter unterteilen



in eine partielle, mit dem Verlust des Riechvermögens für einzelne Gerüche, und eine funktionelle Anosmie, mit dem Vorhandensein einer Restwahrnehmung. Qualitative Riechstörungen umfassen Parosmie, Phantosmie und Pseudosmie. Im Rahmen der Parosmie werden Gerüche verändert wahrgenommen, so kann beispielsweise Kaffee, der in der Regel als angenehm empfunden wird, unangenehm riechen. Bei der Phantosmie werden Gerüche in Abwesenheit einer Duftquelle wahrgenommen. Pseudoosmie (Geruchsillusion) bezeichnet eine unbewusste Umdeutung von Gerüchen (Rochet et al., 2018).

Riechstörungen können sinusal, postinfektiös, postviral, endokrin, neoplastisch, kongenital, posttraumatisch nach Schädel-Hirn-Traumata, toxisch durch Medikamente oder Metalle, iatrogen im Rahmen von endonasalen und neurochirurgischen Eingriffen, aufgrund von neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson oder idiopathisch bedingt sein. Häufigste Ursache sind sinusale, virale und traumatische Erkrankungen (Rochet et al., 2018).

Da olfaktorische Zellen zur Neurogenese befähigt sind, ist eine Regeneration der Riechfunktion möglich. Entsprechend zeigen 10-30% bei posttraumatischer Anosmie und 60% nach postinfektiösem Riechverlust eine Erholung im Laufe der Zeit (Hüttenbrink et al., 2013). Von großer Bedeutung ist dabei ein Riechtraining. Die wiederholten kurzen Expositionen von Gerüchen, über 12 bis 20 Wochen, erhöhen signifikant die gesamte Riechfunktion (Hummel et al., 2009; Wegener et al., 2018), können zu einer Vergrößerung des Bulbus olfactorius führen und bewirken Veränderungen im Riechepithel mit einem Anstieg der exprimierten Rezeptoren (Croy and Hummel, 2017). Das Riechtraining kann auch selektiv zur Wahrnehmung einzelner Gerüche angewendet werden (Croy et al., 2015). Weitere Therapiekonzepte umfassen eine operative Therapie (z.B. Polypektomie) und Gabe von Kortikosteroiden topisch oder systemisch bei sinusalen Erkrankungen (Hüttenbrink et al., 2013). Auch eine Kombination aus tiefer Hirnstimulation und nicht-invasiver Stimulation kann das olfaktorische System anregen (Yuan and Slotnick, 2014).

## 2.2 Das gustatorische System

Die Funktion des Geschmackssinnes ist die Nahrungskontrolle. Speisen können als bekömmlich oder ungenießbar bewertet werden. Je nachdem können entsprechend Würgereflexe ausgelöst oder durch Aktivierung von Speichel- und Magensaftsekretion der Weg für die weitere Verdauung gebahnt werden. Für das Geschmackserlebnis von großer Bedeutung ist, neben dem Schmecken, zu 75% auch das retronasale Riechen sowie die Somatosensorik und das Schmerzempfinden. Im Rahmen der retronasalen

Geruchswahrnehmung werden die Moleküle durch Bewegungen der Zunge, der Wange und des Rachens zum Riechepithel befördert (Burdach and Doty, 1987). Im Vergleich zum Riechen zeigen sich in der Literatur zwar Evidenzen für einen Zusammenhang zwischen Essen und Stimmung, allerdings ist dieser bisher weniger genau untersucht worden und daher deutlich schwächer (Canbeyli, 2010).

### 2.2.1 Anatomie und Physiologie des Schmeckens

Wir können fünf Geschmacksqualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami (=fleischig, herzhaft) unterscheiden, wobei jede eine unterschiedliche Funktion ausübt. Salzig dient der Steuerung unseres Elektrolythaushaltes. Süß weckt die Lust auf die Zunahme von kalorienreicher Nahrung. Bitter warnt vor giftigen Stoffen, hat dementsprechend die niedrigste Entdeckungsschwelle und kann im Rahmen der Schutzfunktion den Würgereflex auslösen. Sauer warnt vor verdorbenen Speisen. Scharf hingegen wird über den N. trigeminus wahrgenommen und ist keine Geschmacksqualität (Frings and Müller, 2016).

Die Wahrnehmung der Geschmacksqualitäten erfolgt über sekundäre Sinneszellen, welche zusammengefasst in Geschmacksknospen verteilt über Zunge, Gaumen, Pharynx und Larynx liegen. Im Bereich der Zunge sind diese in Geschmackspapillen zusammengefasst. Alle Geschmacksknospen enthalten Zellen für alle 5 Qualitäten, sodass, entgegen früherer Annahmen, in allen Bereichen der Zunge alle Geschmäcker wahrgenommen werden können (Manzini and Czesnik, 2009). Jede Sinneszelle ist nur für eine Geschmacksqualität sensitiv. Durch Bindung spezifischer Rezeptormoleküle wird eine Signalkaskade in Gang gesetzt, die zur zellulären Erregung und Weiterleitung ins zentrale Nervensystem führt. Die Innervation erfolgt über 3 Hirnnerven: Die Chorda tympani, als Ast des N. facialis, versorgt die vorderen  $\frac{2}{3}$  der Zunge und des Gaumens, der N. glossopharyngeus versorgt das hintere Drittel des Zungengrunds und der N. vagus innerviert Pharynx sowie Larynx. Ein kompletter Ausfall der Schmeckfunktion (Ageusie) ist daher selten (Schünke et al., 2011-2012).

Im Hirnstamm vereinigen sich die afferenten Fasern zum Tractus solitarius und ziehen gemeinsam zum Nucleus tractus solitarii in der Medulla oblongata, wo eine Umschaltung auf das zweite Neuron und eine Aufzweigung der Fasern erfolgt. Zum einen projizieren sie in den Hypothalamus und die Amygdala. Diese sind verantwortlich für vegetative Reaktionen, die emotionale Komponente und die hedonische Bewertung (Kazour et al., 2017). Zum anderen ziehen die Fasern ipsi- und kontralateral über den Thalamus in den primär gustatorischen Kortex. Im Vergleich zu anderen sensorischen Modalitäten finden sich bei der Geschmackswahrnehmung weniger empirische Daten über die neuroanatomischen Korrelate. Als kortikale Geschmacksareale konnten bisher die Inselrinde, sowie die frontalen und parietalen Opercula identifiziert werden. Neben der Aktivierung der primären gustatorischen

Außerdem findet sich ebenfalls eine Aktivierung des limbischen Systems (Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis, Amygdala), des Gyrus lingualis sowie des Gyrus temporalis (Canbeyli, 2010). Außerdem aktiv beim Schmecken ist der orbitofrontale Kortex, welcher ebenfalls für die Riechfunktion von entscheidender Bedeutung ist. Daher kann auch eine Beeinträchtigung des Riechens zu einer Schmeckstörung führen (Kazour et al., 2017).

### 2.2.2 Schmeckstörungen

Schmeckstörungen treten deutlich seltener als Riechstörungen auf. Ursächlich sind epitheliale, nervale oder zentrale Veränderungen. Epitheliale Ursachen können durch Bestrahlung, virale Infektionen, Medikamentennebenwirkungen (z. B. bei Penicillamin, L-Dopa) und Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Schilddrüsenunterfunktion, Cushing-Syndrom) entstehen. Hierbei kommt es zu einer Schädigung der Geschmacksknospen. Weiterhin können Verletzungen der Geschmacksnerven durch Operationen im Halsbereich wie Tonsillektomie, Tumore, Mittelohrentzündungen oder Schädelbasisbrüche zur Beeinträchtigung des Schmeckens führen. Ursache für zentralnervöse Störungen der Schmeckbahn sind Hirntumore, neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer oder bestimmte Epilepsieformen. Insgesamt haben Schmeckstörungen zwar vielfältige Ursachen, dennoch scheint der Geschmackssinn insgesamt weniger anfällig zu sein (Landis and Just, 2009).

In Anlehnung an die Riechstörungen erfolgt die Einteilung der gustatorischen Störung ebenfalls in qualitativ und quantitativ. Zu den qualitativen Beeinträchtigungen gehören die Phantogeusie und die Parageusie. Hierbei kommt es zu einer unangenehmen Geschmacksempfindung in Anwesenheit (Parageusie) oder bei Fehlen (Phantogeusie) eines gustatorischen Reizes. Quantitative Schmeckstörungen sind messbar und umfassen die Erhöhung (Hypergeusie) sowie die Herabsetzung der Empfindlichkeit (Hypogeusie) als auch einen kompletten Ausfall (Ageusie) (Frings and Müller, 2016). Obwohl Schmeckstörungen für die Betroffenen sehr unangenehm sind, gibt es bedauerlicherweise kaum wissenschaftlich fundierte Therapieansätze (Landis and Just, 2009).

## 2.3 Die psychische Erkrankung Depression

Etwa 15% aller weltweiten Erkrankungen sind psychische Störungen, wobei die Depression die häufigste psychische Störung darstellt (Atanasova et al., 2008). Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 16-20%. Frauen sind doppelt so häufig betroffen. Prinzipiell ist eine Erkrankung in

jedem Alter möglich, die Erstmanifestation liegt jedoch meist zwischen dem 20.-30. Lebensjahr (Pitschel-Walz, 2018). Häufig wird sie erst spät diagnostiziert, da eine Abgrenzung zu Zuständen wie Traurigkeit Schwierigkeiten bereitet. Die Depression zählt zu den affektiven Störungen, welche nach internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) in manische Episoden (F30), bipolare affektive Störungen (F31), depressive Episoden (F32), rezidivierende depressive Störungen (F33) und Zykllothymia (F34) unterteilt werden. Auch organische Erkrankungen wie Hypothyreose und Anämie können eine Depression bedingen.

### 2.3.1 Symptomatik und Diagnosekriterien

Bei der Depression handelt es sich um eine Erkrankung, die zwar prinzipiell selbstlimitierend ist, häufig aber in einen chronisch rezidivierenden Verlauf übergeht. Entsprechend der ICD-10-Kriterien können, neben den 3 Hauptsymptomen depressive Stimmung, Interessenverlust und Antriebshemmung, Zusatzsymptome wie Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, pessimistische Zukunftsaussichten, vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, Schlafstörungen, verminderter Appetit und Gedanken an Selbstverletzung vorhanden sein. Zusätzlich können somatische oder psychotische Syndrome auftreten. Entsprechend geht die Erkrankung mit einer hohen Beeinträchtigung von Sozialkompetenz, zwischenmenschlicher Beziehung und Lebensqualität einher (Atanasova et al., 2008). Anhand der Anzahl der Kriterien erfolgt eine Unterteilung in leicht, mittel und schwer. Zur Diagnosestellung müssen die Hauptsymptome für mindestens 2 Wochen durchgehend bestehen (Pitschel-Walz, 2018).

### 2.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Depression ist eine multifaktorielle Erkrankung mit verschiedenen Ätiologien. Dabei werden biologische, genetische und sozialpsychiatrische Umweltfaktoren einbezogen. Als Triggerfaktor depressiver Episoden sind seit langem negative Lebensereignisse bekannt (Beck, 1976). So konnte gezeigt werden, dass chronischer Stress mit der Entwicklung depressiver Symptome assoziiert ist. Von entscheidender Bedeutung sind dabei die persönlichen psychischen Bewältigungsstrategien (Canbeyli, 2010).

Die Pathophysiologie der Depression ist komplex und nur teilweise aufgeklärt. Kein Zweifel jedoch besteht an einem genetischen Einfluss, welcher polygen kodiert ist (Rochet et al., 2018). Weiterhin ursächlich könnte ein funktioneller Mangel an verschiedenen Neurotransmittern, wie Noradrenalin und Serotonin, im synaptischen Spalt sein. Durch die gute Wirkung auf Neurotransmittern basierter Medikamente erhält diese Monoaminmangel-Hypothese hohen Zuspruch (Willner et al., 2013). Ihre Wirksamkeit könnte jedoch auch in der Veränderung der

Neuroplastizität liegen (Atanasova et al., 2008). Erhöhte Serotoninspiegel verbessern beispielsweise die basale Teilungsrate im Gyrus dentatus. Dadurch wird eine Genesung der Depression gefördert (Jacobs et al., 2000).

Studien haben gezeigt, dass es im Rahmen von depressiven Episoden zu einem Nachlassen der Neurogenese in einzelnen Hirnarealen, wie dem Hippocampus, kommt (Kempermann and Kronenberg, 2003). Ursächlich könnten biochemische Veränderungen sein, die in der Regel mit einer Depression einhergehen. So kommt es zu einer Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit entsprechendem Hypercortisolismus, Veränderungen im serotoninergem System sowie einer erhöhten Freisetzung biochemischer Stressmoleküle (proinflammatorische Zytokine, IL6, TNF-alpha, IL-1beta) (Furtado and Katzman, 2015). Beispielsweise führte die Verabreichung von IL-6 bei Tieren zu depressivem Verhalten (Yuan and Slotnick, 2014). Glucocorticoide sowie inflammatorische Zytokine führen zu einer neuronalen Atrophie, indem sie die Neurogenese im Hippocampus limitieren, wodurch die Proliferation von zentralen und peripheren Neuronen gehemmt wird (Jacobs et al., 2000; Yuan and Slotnick, 2014). Auch dem Neutrophin BDNF (brain-derived neurotrophic factor) kommt eine entscheidende Bedeutung zu. Es fördert als Wachstumsfaktor die Bildung und Differenzierung neuer Neurone und sorgt gleichzeitig für einen Schutz der bestehenden (D'Sa and Duman, 2002). Stress reduziert die Bildung von BDNF im Hippocampus und im präfrontalen Cortex. Dies ist jedoch durch die Gabe von Antidepressiva oder Elektrokonvulsionstherapie umkehrbar (Yuan and Slotnick, 2014).

Zusammengefasst könnte eine mögliche Ursache von depressiven Episoden ein Nachlassen oder Fehlen der Neurogenese sein. Analysen der Hirnstrukturen von depressiven Patienten mittels bildgebender Verfahren konnten verdeutlichen, dass es zu Volumenabnahmen im Bereich des Hippocampus, des Bulbus olfactorius und des ventromedialen orbitofrontalen Kortex, ebenso wie zu Veränderungen der grauen Substanz kommt. Auch in der Amygdala zeigt sich eine reduzierte Dichte von Gliazellen (Kempermann and Kronenberg, 2003). Depression beinhaltet eine Dysfunktion von mehreren Bereichen: Präfrontaler Kortex, anteriorer cingulärer Kortex, Amygdala, Hippocampus, Nucleus accumbens, Basalganglien. Es handelt sich bei dieser Erkrankung entsprechend mehr um eine systemische als um eine fokale Fehlfunktion (Koenigs and Grafman, 2009).

Die affektiven Symptome der Depression könnten ihre Ursache in einer reduzierten Fähigkeit des Hippocampus zur Bewältigung von Neuem und Komplexem haben. Eine herabgesetzte Neurogenese führt zu einer inadäquaten Informationsverarbeitung, welche wiederum eine inadäquate Reaktion auf die Herausforderung der Umwelt zur Folge hat. Das System ist überwältigt und es wird heruntergefahren. Durch die Verbindung zum limbischen System kann

dieser Fehler zu den affektiven Symptomen einer Depression führen (Kempermann and Kronenberg, 2003).

### 2.3.3 Therapie

Zur Therapie der Depression stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Meist wird eine Kombination aus antidepressiven Medikamenten und Psychotherapie, insbesondere kognitive Verhaltenstherapie, angewandt. Supportiv können Schlafentzugstherapie, Lichttherapie, repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) oder Elektrokrampftherapie (EKT) eingesetzt werden. Wiederholte TMS ebenso wie Vagusnerv-Stimulation (VNS) kann die Stimmung beeinflussen und findet bei schweren depressiven Episoden und medikamentenresistenten Depressionen Anwendung (Avery et al., 2006).

Studien zeigen, dass im Rahmen der Genesung die oben aufgezeigten Effekte auf das Nervensystem reversibel sind. So konnte mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gezeigt werden, dass es bei depressiven Ratten zwar zu einer abnehmenden Zell-Proliferation kam, dieser Effekt aber durch die Gabe von Antidepressiva rückgängig war (D'Sa and Duman, 2002; Tamura et al., 2016). Dabei stimulieren, neben Medikamenten, auch alle anderen Formen der antidepressiven Therapie, z. B. Elektrokonvulsion, die Proliferation von hippocampalen Progenitorzellen und steigern damit die Neurogenese (Kempermann and Kronenberg, 2003). Folglich könnte die in vivo Darstellung der proliferativen Aktivität in den neuronalen Stammzellen zum einen für die Diagnosestellung, aber auch das Monitoring des therapeutischen Effekts genutzt werden (Tamura et al., 2016).

## 2.4 Zusammenhang mit Riechstörungen

Wie bereits im vorherigen Text aufgezeigt, sind Depression und Riechstörungen chronische Erkrankungen, die mit starken Langzeitbeeinträchtigungen einhergehen und großen Einfluss auf soziale Fertigkeiten, Beziehungen, Wohlbefinden und Lebensqualität haben. Ziel dieses Kapitels ist es, sich mit der Beziehung beider Erkrankungen zueinander detaillierter auseinanderzusetzen.

Betrachtet man die neuronale Verarbeitung, zeigt sich eine enge anatomische Verbindung durch überlappende Hirnstrukturen. Bei den gemeinsamen anatomischen Strukturen handelt es sich um den orbitofrontalen Kortex, die Inselrinde, den cingulären Kortex, den Hypothalamus, die Amygdala, den Hippocampus sowie den Nucleus caudatus (Canbeyli, 2010). Die Amygdala beispielsweise übernimmt die Hauptrolle beim Kodieren, Modulieren und

Lernen von Emotionen, gleichzeitig verarbeitet sie die emotionale Bedeutung von Geruchsinformationen (Pause et al., 2001; Winston et al., 2005). Riechen ist entsprechend eng verbunden mit emotionaler Verarbeitung und Stimmung, sodass depressive Symptome ihren Ursprung in einer reduzierten Riechsensitivität haben können. Riechstörungen senken die Intensität der Stimuli, die vom Bulbus olfactorius ins limbische System weitergeleitet werden. Dies kann zu einem schlechteren Management von Emotionen führen und Gefühle von Angst und Traurigkeit verstärken (Negoiias et al., 2010). Aber auch umgekehrt finden sich olfaktorische Defizite bei primär depressiven Patienten durch veränderte Aspekte der Informationsverarbeitung, u.a. Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Erinnerung (Kircanski et al., 2012). Studienergebnisse konnten diese wechselseitige Beziehung zwischen dem Geruchssinn und der Depression in zwei voneinander unterschiedlichen Populationen unterstützen: Diejenigen mit primärer Riechstörung und diejenigen mit primärer Depression.

Primär depressive Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollen Einschränkungen in allen Bereichen des Riechens. Es besteht durch eine Verschiebung der Wahrnehmungsschwelle eine reduzierte olfaktorische Sensitivität (Pause et al., 2001). Wie bereits im vorherigen Text aufgezeigt, spiegeln einzelne Funktionen des Riechens jeweils spezifische Hirnstrukturen wider. Ursache einer verschlechterten Identifikation und Diskriminierung von Gerüchen sind somit beeinträchtigte kognitive Funktionen bei Depression (Hedner et al., 2010). Auch die Riechschwelle ist im Rahmen depressiver Erkrankungen beeinträchtigt. Ursachen sind, entsprechend ihrer Lokalisation in der Peripherie, Veränderungen am Riechepithel mit einer Abnahme der olfaktorischen Rezeptordichte. Studien an Ratten konnten dies bestätigen, da jene mit depressiven Charakteristika über ein dünneres Riechepithel verfügen (Li et al., 2015). Auslöser könnte zum einen eine reduzierte Aufmerksamkeit für olfaktorische Stimuli während der Depression sein, zum anderen aber auch ein vermehrtes Auftreten von respiratorischen Infekten, welche charakteristischerweise bei depressiven Patienten gehäuft vorkommen (Pabel et al., 2018). Diese Infekte werden durch Veränderungen im Immunsystem mit einer Abnahme der Immunparameter hervorgerufen. Die Antworten der neutrophilen Phagozyten sowie die Lymphozytenproliferation sind reduziert, wohingegen es zu einer Zunahme der Monozyten, der Akutphase-Proteine und der Alpha1-Glykoproteine kommt (Yuan and Slotnick, 2014). Dadurch zeigen depressive Patienten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Erkrankungen der oberen Atemwege, welche wiederum die Riechfunktion beeinträchtigt.

Depression ist assoziiert mit einer Dysfunktion der Amygdala und nachfolgenden inhibitorischen Projektionen in den Bulbus olfactorius. Dies führt zu einer Unterbrechung der regulären olfaktorischen Funktion und einer Volumenabnahme des Bulbus (Negoiias et al., 2010). Dieses reduzierte Volumen ließ sich in neuroradiologischen Studien nachweisen (Croy et al., 2013). Das Volumen ist, wie bereits im Kapitel „Anatomie und Physiologie des

Riechens“ beschrieben, für die olfaktorische Funktion von großer Bedeutung. Der Bulbus olfactorius ist als einer der wenigen Strukturen zur Neubildung vollständiger Neurone befähigt, ansonsten handelt es sich meist eher um subzelluläre Level (Lepousez et al., 2013). Daher kommt es in der Kindheit zu einer Größenzunahme des Bulbus (Lötsch et al., 2014). Patienten mit angeborener Anosmie zeigen hingegen einen aplastischen Bulbus olfactorius. Personen, die lediglich einen hypo- oder aplastischen Bulbus olfactorius vorweisen, haben ein zweifach erhöhtes Risiko für Depression gegenüber gesunden Kontrollen mit gleichem Geschlecht und Alter (Croy et al., 2012). Diese Verbindung konnte in Tierversuchen detaillierter analysiert werden. Nach Entfernung des Bulbus olfactorius bei Ratten zeigten diese im Verlauf typische chemische Charakteristika und Verhaltensweisen, die im Rahmen depressiver Erkrankungen auftreten. Es kam zu endokrinen Veränderungen sowie Veränderungen des Immunsystems und der Neurotransmitter (Song and Leonard, 2005). Es fanden sich reduzierte Noradrenalin- und Serotoninspiegel, eine sinkende Anzahl Glutamatrezeptoren, eine Zunahme der GABAergen Sättigung sowie gesteigerte Cortisolspiegel (Yuan and Slotnick, 2014). Auch konnten die folgenden Verhaltensänderungen festgestellt werden: Anorexie mit Essstörungen und Gewichtsabnahme, psychomotorische Retardierung, Anhedonie, Reizbarkeit, reduziertes Sexualverhalten, reduzierte soziale Kontakte, abnehmende Körperpflege, beeinträchtigt räumliches Lernen und reduziertes Geschmackempfinden (Oral et al., 2013; Yuan and Slotnick, 2014). Folglich stellt das Volumen des Bulbus olfactorius eine erhöhte Verwundbarkeit gegenüber Depression dar. Zusätzlich ist die Tiefe des Sulcus olfactorius bei Depression reduziert. Hierbei handelt es sich um eine Struktur an der basalen Fläche des Frontallappens, in welcher der Tractus olfactorius liegt. Er korreliert negativ mit der Anzahl der depressiven Episoden und bestehenden Symptomen bei behandelten Patienten und ist somit auch ein Marker für eine erhöhte Verwundbarkeit gegenüber Depression (Takahashi et al., 2016).

Riechstörungen können zu Veränderungen von Neurotransmitter-Konzentrationen, z. B. Serotonin, im Gehirn führen (Yun-Feng, 2015). Durch eine verminderte Aktivität des Bulbus olfactorius kommt es zu einer Abnahme der Monoaminkonzentration, wodurch die Entstehung einer Depression begünstigt wird.

Ursache von Riechstörungen bei Depression könnte eine Dysfunktion von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. IL-6 und TNF $\alpha$ ) sein, welche in der Regel mit Stress einhergehen. Diese können die Blut-Hirn-Schranke übertreten und die Zellproliferation sowie die Neurogenese im olfaktorischen System limitieren. Insbesondere der Hippocampus und die Amygdala sind betroffen, wodurch auch die emotionale Instabilität noch weiter gefördert wird (Mineur et al., 2007). Ebenso führen erhöhte Konzentrationen von Kortikosteroiden, wie sie bei Depression auftreten, zu einer verringerten Neurogenese und Defiziten in der Riechwahrnehmung (Siopi et al., 2016). Viele Aspekte des Riechens sind von der adulten



Neurogenese abhängig, wodurch sich im Rahmen der Depression Riechstörungen entwickeln können. Dies geschieht beispielsweise auch durch neuronale Degeneration in den Habenulae, welche olfaktorische Informationen in anderen Arealen weiterleiten (Oral et al., 2013). Wichtig zu berücksichtigen ist der Einfluss der Neurogenese bei der Wiederherstellung des Riechens, da dieser Prozess eine lange Zeit dauert. Die neuen Neurone müssen zunächst in den Bulbus olfactorius migrieren, ehe sie dort neue Verbindungen schaffen können (Lepousez et al., 2013). Entsprechend wirken die Therapien zeitverzögert.

In der Einleitung wurde bereits auf die Beeinträchtigung der hedonischen Wertung bei depressiven Patienten hingewiesen. Ein großer Teil der Studien zeigt, dass depressive Patienten unangenehme Gerüche abstoßender wahrnehmen, während angenehme Gerüche als weniger ansprechend angegeben werden (Atanasova et al., 2010). Einige Studien hingegen konnten keine Veränderungen bei der hedonischen Wertung feststellen (Naudin et al., 2012). Außerdem wurden angenehme Gerüche teilweise von Patienten überbewertet, was im Gegensatz zu den Erwartungen aufgrund der Symptomatik bei Depression steht. Als Ursache werden funktionelle Veränderungen im ZNS, wie eine Dysfunktion des orbitofrontalen Kortex, vermutet (Atanasova et al., 2008). Ob Gerüche als angenehm empfunden werden, ist dabei sehr von der Person abhängig. Es gibt jedoch Gerüche, die allgemein eher als angenehm, beispielsweise Vanillin, oder unangenehm, z. B. Schwefelwasserstoff, empfunden werden. Letztendlich ist es aber sehr individuell und wird bereits peripher kodiert. Somit scheint die Wertigkeit eines Geruches bereits bei der Verarbeitung von Bedeutung zu sein (Lapid et al., 2011).

Angenehme Gerüche können positive Emotionen hervorrufen und Ruhe sowie Entspannung bewirken, weshalb sie immer mehr Anwendung in der Therapie von Depressionen finden. In Tierversuchen mit Nagetieren konnte gezeigt werden, dass sich nach einer Therapie mit Vanillin die depressiven Symptome minderten. Vanillin führt zu erhöhten Serotonin- und Dopamin-Spiegeln, wodurch das monoaminerge Defizit ausgeglichen wird, und es könnte somit als nebenwirkungsarmes pharmakologisches Mittel in der Behandlung von Depression eingesetzt werden (Xu et al., 2015). Auch für Orangenöl, Lavendel und Zitrone konnte ein angstlösender Effekt nachgewiesen werden. Ursachen sind hier Aktivierungen des orbitofrontalen Kortex und der Amygdala (Pause et al., 2001; Rochet et al., 2018). Dieser Prozess findet sich auch im Rahmen der Behandlung mit herkömmlichen Antidepressiva, nur dass diese häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen einhergehen (Naudin et al., 2012). Durch Einsatz solcher Geruchstoffe kann die Menge von Antidepressiva bemerkenswert reduziert werden (Komori et al., 1995). Das Training der Riechfunktion bietet somit eine gute Therapiemöglichkeit bei Depression. So zeigte die Untersuchung von Wegener und Kollegen, neben einer deutlich verbesserten Riechfunktion, eine signifikante Abnahme der Stärke der Depression nach fünfwöchigem täglichem Riechtraining im Vergleich zur Kontrollgruppe,

welche anstelle des Riechtrainings täglich Sudoku-Rätsel löste (Wegener et al., 2018). Riechtraining ist somit eine günstige und einfache Methode zur Verbesserung der Lebensqualität. Auch im Rahmen der tiefen Hirnstimulation scheint das Geruchssystem eine wichtige Funktion zu haben. Studien konnten eine verstärkte Aktivierung des olfaktorischen Systems nachweisen, welche zur sofortigen Erleichterung bei depressiven Patienten beitrug (Yuan and Slotnick, 2014).

Auch umgekehrt scheint eine antidepressive Therapie die Riechsensitivität zu verbessern. Beim Nachlassen der depressiven Symptome, unter Gabe von Antidepressiva oder psychologischer Therapie, verbessert sich außerdem die Riechfunktion (Croy et al., 2014b). Da Antidepressiva selbst zu Riechstörungen führen können, kann eine Beeinträchtigung der Riechfunktion jedoch nach einer klinischen Besserung der depressiven Symptome bestehen bleiben (Naudin et al., 2012). Zudem können nur einige Funktionen, beispielsweise die Riechschwelle und die Diskrimination von Gerüchen, normalisiert werden. Strukturelle Veränderungen beispielsweise im Bulbus olfactorius sind nicht reversibel (Negoias et al., 2016). In Tierexperimenten konnte jedoch gezeigt werden, dass zumindest die durch Bulbektomie induzierten Verhaltensänderungen sowie Veränderungen im endokrinen System, bei Neurotransmittern und im Immunsystem durch eine langfristige Gabe von Antidepressiva reversibel sind (Song and Leonard, 2005). Auch die verringerte Neurogenese durch Hyperkortisolismus, die reduzierte Aktivierung von olfaktorischen Strukturen und die veränderte hedonische Wertung von Gerüchen ist durch die Gabe von Antidepressiva reversibel (Naudin et al., 2012; Croy et al., 2014b; Siopi et al., 2016).

Etwa 1/3 aller Patienten mit Riechstörungen weist mindestens milde depressive Symptome auf (Croy et al., 2014a). Dabei korreliert der Schweregrad der Depression mit dem Schweregrad des Riechverlustes. Patienten mit angeborener Anosmie zeigen daher häufiger schwere depressive Symptome (Croy et al., 2012). Betrachtet man die Ausprägung von Riechstörungen im Rahmen einer primär depressiven Erkrankung, so zeigen Patienten mit schwerer Depression eine signifikant niedrigere Riechsensitivität und einen schmaleren Bulbus olfactorius (Negoias et al., 2010). Dennoch ist weniger der Schweregrad als der Verlauf und die Länge als prognostischer Marker für die Entwicklung von Beeinträchtigungen des Geruchssinns bedeutsam (Pabel et al., 2018).

Zusammengefasst gibt es vielfältige Gründe sich mit der Beziehung zwischen Depression und Riechen zu beschäftigen: 1) Es existiert eine enge anatomische Verbindung durch überlappende neuronale Strukturen. 2) Riechen ist eng verbunden mit emotionaler Verarbeitung und Stimmung, sodass depressive Symptome ihren Ursprung in einer reduzierten Riechsensitivität haben können. 3) Depression verändert Aspekte der Informationsverarbeitung, die zu olfaktorischen Defiziten führen. 4) Depressive Patienten

leiden unter einer Abnahme der Immunparameter mit vermehrt auftretenden oberen Atemwegsinfekten. Diese können die Riechfunktion langfristig beeinträchtigen. 5) Eine beidseitige Entfernung des Bulbus olfactorius in Nagetieren induzierte Verhaltensänderungen sowie Veränderungen im endokrinen System, bei Neurotransmittern und im Immunsystem. Diese sind denjenigen bei Depression sehr ähnlich und sind durch Antidepressiva reversibel. 6) Stresshormone induzieren neben den typischen depressiven Symptomen eine abnehmende Zellproliferation und Neurogenese im Hippocampus und in der Amygdala. 7) Riechtraining bietet eine nebenwirkungsarme und günstige Methode zur Therapie bei Depression.

## 2.5 Zusammenhang mit Schmeckstörungen

Im Vergleich zu Riechstudien sind die Daten im Bereich der Schmeckfunktion noch sehr limitiert. Hinzu kommen kontroverse Ergebnisse der Studien aufgrund nicht standardisierter Testverfahren und kleiner Stichprobengröße. So gibt es zwar jene, die keine Unterschiede im Schmecken zwischen Patienten mit Depression und Gesunden finden konnten (Naudin et al., 2015), aber auch einige, die eine Beeinflussung des Geschmackssinnes bei depressiven Patienten beschreiben (Berlin et al., 1998; Swiecicki et al., 2009).

Depressive Patienten beklagen häufig einen herabgesetzten Geschmackssinn, welcher die gesamte Episode hindurch besteht. 14% der Betroffenen zeigen eine Zunahme des Appetits, typischer sind jedoch ein Appetitmangel und die damit häufig verbundene Gewichtsabnahme. Der Verlust des Interesses am Essen ist eines der zentralen Symptome der Depression (Canbeyli, 2010). Auch eine Veränderung beim Schmecken selbst konnte in Tierversuchen nachgewiesen werden. Ratten zeigten bei mildem chronischen Stress eine verringerte Aufnahme von schmackhaftem Essen wie Süßigkeiten. Ursache ist eine reduzierte Expression von 5-HT<sub>1A</sub> in den Geschmackszellen, was zu einer reduzierten Verarbeitung von schmackhaftem Essen führen kann und zusätzlich zur Entwicklung einer Anhedonie (= Unfähigkeit, Lust und Freude zu empfinden) beitragen kann (Kim et al., 2017). Dieser Prozess war unter der Gabe von trizyklischen Antidepressiva reversibel (Canbeyli, 2010). Antidepressiva können jedoch auch eine Ursache von Schmeckstörungen sein, da diese das monoaminerge System beeinflussen, welches das Geschmackserlebnis verzerren oder abschwächen kann (Schiffman et al., 2000).

Im Rahmen der Appetitzunahme kommt es vor allem zu einem verstärkten Heißhunger auf Süßigkeiten. Beispielsweise zeigten Patienten mit saisonalen depressiven Episoden deutlich erhöhten Hunger auf Süßigkeiten im Winter im Vergleich zum Sommer. Ursache ist eine

Veränderung der Serotoninspiegel durch die Depression. Essen kann einen großen Einfluss auf die aktuelle Stimmungslage haben, sowohl bei gesunden als auch depressiven Patienten. Insbesondere Kohlenhydrate scheinen einen Einfluss auf die Stimmung zu nehmen, sodass beispielsweise ein Schokoriegel oder ein Apfel die Stimmung heben kann. So scheinen Probanden mit Heißhunger auf Kohlenhydrate weniger depressive Gedanken zu haben, als jene, welche keinen Heißhunger verspürten (Canbeyli, 2010). Generell zeigten Probanden mit einem starken Geschmackssinn eine geringere Anfälligkeit gegenüber Depression (Joiner and Perez, 2004).

Die Amygdala spielt auch im Bereich des Schmeckens eine wichtige Rolle. Sie ist u. a. für die hedonische Bewertung von Geschmacksstoffen verantwortlich, weshalb es nicht verwunderlich ist, dass Patienten mit Bipolaren Störungen ansteigende Saccharose-Konzentration angenehmer bewerten als die gesunde Kontrollgruppe (Kazour et al., 2017). Schwer depressive Patienten zeigten eine herabgesetzte Sensitivität, insbesondere bei süßen Geschmacksstoffen, die sich mit der Genesung normalisierte (Canbeyli, 2010). Swiecicki und Kollegen konnten jedoch keinen Unterschied in der hedonischen Bewertung zur Kontrollgruppe finden (Swiecicki et al., 2009).

Auch beschreiben die Patienten häufig einen sehr belastenden bitteren Geschmack, der teilweise zusätzlich metallisch, sauer und scharf ist (Schiffman et al., 2000). Ergänzend kann auch eine Beeinträchtigung der Riechfunktion zu einer eingeschränkten Geschmacksrepräsentation in depressiven Patienten führen, da ein Teil der Neurone sowohl auf Schmecken als auch auf Riechen antwortet (Kazour et al., 2017). In der Therapie einer Depression hat sich gezeigt, dass eine Vagusnerv-Stimulation eine verbesserte Geschmackswahrnehmung von „Süß“ und „Bitter“ bei schwer depressiven Patienten bewirken kann (Sperling et al., 2011).

Insgesamt kann zwar ein Zusammenhang zwischen Geschmacksdefiziten und Depression aufgezeigt werden, dieser bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

## 3 Material und Methoden

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, welche im Einklang mit den Vorgaben der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1975 (überarbeitet 1983) konzipiert und durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden genehmigt wurde (EK 251112006). Die Studienleitung übernahm Prof. Dr. med. Thomas Hummel.

### 3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 961 Probanden eingeschlossen (s. Abbildung 2). Das Patientenkollektiv umfasst 899 Patienten mit depressiver Erkrankung und einem Durchschnittsalter von 55,4 Jahren (Standardabweichung  $\pm 13.3$  Jahre). Davon waren 352 weiblichen und 547 männlichen Geschlechts. Die Kontrollgruppe setzt sich aus 62 gesunden Teilnehmern, 21 weiblich und 41 männlich, mit einem Durchschnittsalter von 46,8 Jahren (Standardabweichung  $\pm 13.6$  Jahre) zusammen.

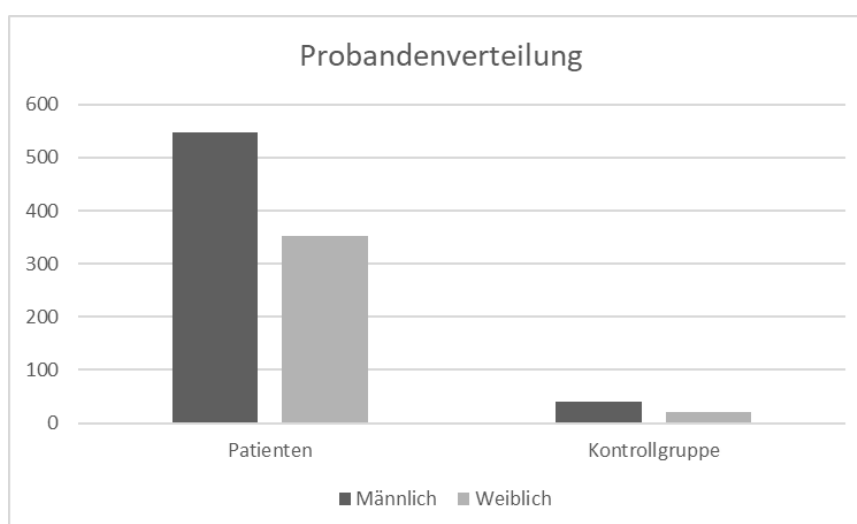


Abbildung 2: Probandenverteilung: insgesamt 961 Probanden, davon 899 Patienten und 62 gesunde Kontrollen. Von den Patienten waren 352 weiblich und 547 männlich. In der gesunden Kontrollgruppe fanden sich 21 weibliche und 41 männliche Teilnehmer.

Es wurden Patientendaten des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Abteilung für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden verwendet. Ausgeschlossen wurden Personen mit wesentlichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen (z. B. einem komplizierten Diabetes mellitus oder Erkrankungen der

Nieren), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können, sowie Frauen in Schwangerschaft und Stillzeit.

## 3.2 Studienablauf

Alle Patienten erhielten eine ausführliche ärztliche Hals-Nasen-Ohren-Untersuchung, einschließlich einer endoskopischen Untersuchung der Nase, eine strukturierte Anamnese, eine standardisierte Riech- und Schmecktestung sowie eine psychologische Diagnostik in Form des deutschen Beck-Depressions-Inventars (BDI). Informationen über Ursache und Dauer der Erkrankung sowie der Body-Mass-Index (BMI) wurden erfasst. Die gesunden Probanden wiesen keine relevanten Erkrankungen im HNO-Bereich auf und erwähnten keine Störungen des Geruchs- oder Geschmackssinnes.

Nach Sichtung der vorhandenen Daten erfolgte eine Übertragung der teils papierbasierten Angaben in die elektronische Datenbank des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Universitätsklinik Carl Gustav Carus. Anschließend wurden die Daten tabellarisch in Microsoft Excel 2010 strukturiert, ehe sie in die Statistik- und Analyse-Software SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) übertragen wurden. Zum Schutz der persönlichen Daten bei elektronischer Benutzung wurden die Namen der Patienten mit Hilfe einer Studien-ID verschlüsselt.

### 3.2.1 Testung des Riechvermögens

Wie vorangegangene Studien zeigten, weicht die Selbsteinschätzung der Riechfähigkeit oft von der Realität ab (Sela and Sobel, 2010). Lötsch und Hummel untersuchten dazu 6049 Probanden. 79% der Teilnehmer, die ihr Riechvermögen als fehlend oder beeinträchtigt beschrieben, hatten tatsächlich eine Anosmie. Von den Probanden, die angaben gut oder ausgezeichnet riechen zu können, wiesen lediglich 64,6% eine Normosmie auf. Daher kann man mit standardisierten Antworten zwar bereits einen ersten Eindruck von der Riechleistung der Patienten bekommen, objektive Testverfahren sind jedoch für eine sichere Diagnosestellung unverzichtbar (Lötsch and Hummel, 2019). In dieser Studie erfolgte die Testung des orthonasalen Riechvermögens mittels der Sniffin' Sticks (Firma Burghart Messtechnik, Wedel) als validiertes und standardisiertes Messinstrument (s. Anhang). Dieser Test wurde für den deutschsprachigen Raum in den 90er Jahren entwickelt, ist mittlerweile sehr verbreitet und wird in Deutschland in 91% der Fälle angewandt (AWMF, 2016). Er unterteilt sich in drei einzelne Subtests: die Geruchsschwelle, die Diskrimination und die

Identifikation (Hummel et al., 1997). Dabei werden den Patienten mit Duftstoffen gefüllte Filzstifte in einem Abstand von 2 cm vor beide Nasenlöcher für drei Sekunden zum Riechen dargeboten. Im Anschluss an die Riechprobe wird der Stift umgehend mit einer Kappe verschlossen. Dies verhindert zum einen das Austrocknen und verlängert somit die Haltbarkeit, andererseits wird eine Kontamination der Umgebungsluft und dadurch eine Beeinflussung des Riechergebnisses verhindert (Hummel et al., 1997). Die Riechtestung sollte möglichst in einem duftneutralen Raum zur Vermeidung von Adoptionsvorgängen erfolgen (Stuck et al., 2014) und die Untersucher sollten möglichst geruchlose Handschuhe tragen, um störende Gerüche von Seifen und Cremes zu eliminieren (Göktas et al., 2018). Die Testung kann trotz geschwollener Nasenschleimhaut stattfinden, da sich das Riechvermögen unter einer behinderten Nasenatmung nur gering verändert. Gegebenenfalls können abschwellende Maßnahmen angewendet werden. Bei Testung von Schwelle und Diskrimination sollte die Versuchsperson zudem mittels Augenmaske verblindet werden, um Täuschungsversuche zu verhindern. Eine beidseitige Testung ist in der Regel ausreichend und kann bei Bedarf, um einen Schwellentest mit einseitig verschlossenem Nasenloch erweitert werden (Stuck et al., 2014).

Die drei Komponenten Schwelle, Diskrimination und Identifikation werden einzeln nacheinander getestet. Zuerst erfolgt die Untersuchung der Schwelle, dann schließt sich die Diskrimination an und zum Schluss die Identifikation. Dabei ist die Reihenfolge sehr wichtig, um das Riechergebnis nicht zu beeinflussen (Göktas et al., 2018). Die Testung der Identifikation und der Diskrimination beinhaltet die Präsentation von überschwelligen Gerüchen und erfordert höhere kognitive Prozesse verglichen mit der Schwellenwertbestimmung, welche die Funktion der olfaktorischen Peripherie stärker reflektiert (Kohli et al., 2016). Die Bereiche können sich jedoch auch überlagern und sind nicht immer eindeutig voneinander zu trennen (Hummel and Welge-Lüssen, 2009). Am Ende der Untersuchung erfolgt die Auswertung separat für die einzelnen Komponenten, sowie eine Addition aller zu einem Gesamtergebnis, welches als SDI-Wert bezeichnet wird.

Der Test basiert auf der Forced-Choice-Methode. Daher sind die Patienten gezwungen, immer eine Antwort abzugeben, wodurch der Test zuverlässiger und standardisierter wird. Die Versuchspersonen haben nicht die Möglichkeit „kein Geruch empfunden“ zu wählen, wofür sich manche bei Unsicherheit entscheiden würden, obwohl sie möglicherweise schwach einen Geruch wahrgenommen haben. Wichtig ist aber auch, die Möglichkeit einer zufälligen richtigen Antwort bei der Auswertung zu berücksichtigen (Göktas et al., 2018).

Die Sniffin' Sticks dienen einer gründlichen Untersuchung der olfaktorischen Funktion und erlauben eine Einteilung in anosmisch, hyposmisch und normosmisch. Die einzelnen Komponenten des Testverfahrens können auch separat, beispielsweise zum Screening für

Riechstörungen, benutzt werden (AWMF, 2016). Weitere Vorteile sind die Wiederverwendbarkeit, die einfache Handhabung sowie die Kosteneffizienz und ein einfacher Transport. Der Test ist circa ein halbes Jahr lang haltbar (Hummel et al., 1997).

### *3.2.1.1 Schwelle*

Die Geruchsschwelle gibt diejenige Konzentration an, ab welcher ein Duftstoff durch die Probanden wahrgenommen wird. Der Test besteht aus insgesamt 48 Stiften in 16 Tripletts.

Ein Stift in jedem Triplet enthält einen Duftstoff in unterschiedlicher Verdünnung, während die verbliebenen zwei Stifte mit einem geruchsneutralen Lösungsmittel getränkt sind. Dafür wird eine Verdünnungsreihe bestehend aus 16 Stufen verwendet. Aufgabe ist es, denjenigen Stift zu identifizieren, der mit dem Duftstoff versetzt ist. Dies muss zweimal hintereinander geschehen, um als korrekte Antwort gewertet zu werden. Die Reihenfolge der Stifte wird dabei zufällig gewählt. Die Riechschwelle wird entweder für Phenylethylalkohol (rosenähnlicher Duft) oder n-Butanol (leicht käsiger Geruch) bestimmt (Hummel and Welge-Lüssen, 2009).

Begonnen wird mit der höchsten Konzentration, um die Probanden mit dem gesuchten Geruch vertraut zu machen (Göktas et al., 2018). Anschließend erfolgt die eigentliche Messung, bei welcher die Duftstoffe in aufsteigender Konzentration, beginnend mit der niedrigsten, präsentiert werden. Wird zweimal in Folge der mit Duftstoff versetzte Stift korrekt identifiziert, markiert dies den ersten Umkehrpunkt. Zur Zeitersparnis wird bis hierhin nur jedes zweite Triplet verwendet. Anschließend wird die Konzentration schrittweise erniedrigt, bis die Geruchsschwelle unterschritten wird und der richtige Stift nicht mehr erkannt wird. Dies markiert den zweiten Umkehrpunkt. Die Konzentration wird nun erneut schrittweise erhöht, bis der Zielduft erneut zweimal hintereinander identifiziert wird. Insgesamt werden nach diesem Verfahren sieben Umkehrpunkte ermittelt, wobei der Mittelwert der letzten vier den Geruchsschwellenwert ergibt. Die maximale Punktzahl beträgt entsprechend der Verdünnungen 16. Sollten Probanden 3 mal in Folge den Duftstoff bei höchster Konzentration nicht erkennen, so kann der Test mit dem Ergebnis 1 Punkt abgebrochen werden (Hummel and Welge-Lüssen, 2009).

Um eine visuelle Ermittlung zu verhindern, sollte die Augen der Probanden abgedeckt werden (Hummel et al., 1997). Zudem sollte man die Untersuchung zwischen den Tripletts für circa 30 Sekunden pausieren. Insgesamt dauert der Test etwa 15 Minuten (Göktas et al., 2018).

### *3.2.1.2 Diskrimination*

Mit Hilfe dieses Tests soll überprüft werden, inwieweit Patienten unterschiedliche Gerüche voneinander differenzieren können. Hierfür werden ebenfalls 48 Stifte in 16 Tripletts verwendet.



## Material und Methoden

Dabei sind zwei mit dem gleichen überschwelligem Duftstoff getränkt, während der dritte einen anderen enthält. Aufgabe ist es, denjenigen zu identifizieren, welcher anders riecht. Dafür darf jeder Stift nur einmal gerochen werden. Wie beim Schwellentest sind die Probanden verblindet und sie müssen sich für eine Antwort entscheiden (Forced-Choice-Methode). Die Reihenfolge der Stifte in einem Tripletts ist randomisiert, die einzelnen Stifte werden mit einem Abstand von 3 Sekunden präsentiert und zwischen zwei Tripletts wird möglichst 30 Sekunden pausiert. Der Wert für die Diskrimination ergibt sich durch Addition der richtigen Antworten und kann entsprechend zwischen minimal 0 und maximal 16 Punkten liegen (Hummel et al., 1997).

### 3.2.1.3 Identifikation

Ziel dieses Testverfahrens ist es zu überprüfen, inwieweit die Teilnehmer Gerüche aus dem Alltag richtig zuordnen können. Hierfür werden 16 verschiedene Riechstifte mit Duftstoffen in überschwelliger Konzentration verwendet. Pro Stift haben die Probanden eine Auswahl von vier ähnlichen Antwortmöglichkeiten, die sowohl in Bildform als auch in Textform dargestellt sind. Dies ist insbesondere bei Kindern von Bedeutung, da ihre Lesefähigkeit teilweise noch eingeschränkt ist. Die selektive Wahlmöglichkeit verringert zudem Verzerrungen aufgrund von verbalen Fähigkeiten (Göktas et al., 2018). Signifikant höhere Ergebnisse wurden nach aktuellen Studien erreicht, wenn den Probanden vor der Duftdarbietung die Auswahlmöglichkeiten vorgelegt wurden (Sorokowska et al., 2015). Auch bei diesem Test wird die Forced-Choice-Methode angewandt. Die Präsentation der Gerüche erfolgt im Abstand von 30 Sekunden, um eine Geruchsdesensibilisierung zu vermeiden. Das Ergebnis ist die Summe der richtigen Antworten und kann somit maximal 16 Punkte betragen (Hummel et al., 1997).



Abbildung 3: Sniffin'-Sticks – zu erkennen sind die Stifte für die drei einzelnen Testverfahren, sowie die Antwortmöglichkeiten in Bild- und in Textform für den Identifikationstest

### 3.2.1.4 Auswertung und Normwerte

Nach Durchführung der 3 Subtests werden die jeweils erreichten Punkte zu einem Gesamtwert addiert. Dieser wird als SDI bezeichnet und liegt zwischen 1 und 48 Punkten. Anhand der Punkte kann anschließend eine Unterteilung in Normosmie, Hyposmie und Anosmie erfolgen.

Hyposmie ist definiert als Wert, der kleiner als das 10. Perzentil der Verteilung der Riechtestergebnisse einer Studienpopulation von 16 – 35-Jährigen ist, daher ab einem Wert kleiner 30,5 (Kobal et al., 2000). Nach dieser Definition kann also eine Person hyposmisch sein, obwohl sie im Vergleich zu ihrer Altersgruppe normosmisch ist. Dementsprechend wären 45% der Probanden über 55 Jahre hyposmisch (Göktas et al., 2018). Für eine differenziertere Auswertung entwickelten Hummel und Kollegen 2007, nach Durchführung einer Studie mit über 3000 Probanden, eine altersabhängige Bewertung. Hierbei wurde das 10. Perzentile der Verteilung der Riechtestergebnisse weiterhin als Grenze zwischen Hyposmie und Normosmie verwendet, nun jedoch gestaffelt nach Alter und Geschlecht (Hummel et al., 2007). In der Praxis wird meist einfachheitshalber mit dem ursprünglichen Normwert der 16 – 35-Jährigen gearbeitet.

Eine Normosmie liegt vor bei SDI-Werten größer 30,5. Findet sich eine Punktzahl kleiner als 16,5, spricht man von einer funktionellen Anosmie (Hummel et al., 2007). Unter einer funktionellen Anosmie versteht man, dass die Probanden entweder über keine oder nur eine geringe olfaktorische Funktion verfügen, die in jedem Fall für den Alltag nicht ausreichend ist (Kobal et al., 2000). Die Grenze zwischen Anosmie und Hyposmie (16,5 Punkte) ist altersunabhängig.

### 3.2.2 Testung des Schmeckvermögens

Die Untersuchung der Schmeckfunktion erfolgte in dieser Studie mittels sogenannter Schmecksprays. Diese geben einen orientierenden Überblick über die globale Schmeckleistung und werden als Screening-Test eingesetzt. Ziel ist es, die Fähigkeit zur Identifikation von überschwelligen Geschmacksstoffen durch die jeweiligen Probanden zu ermitteln (AWMF, 2016). Dafür werden die Geschmacksrichtungen süß, sauer, salzig und bitter in flüssiger Form oral appliziert. Sie befinden sich in Glasflaschen mit Sprühvorrichtung und werden in den folgenden Konzentrationen verwendet: 10%-ige Saccharoselösung, 5%-ige Zitronensäurelösung, 7,5%-ige Natriumchloridlösung, 0,05%-ige Chininhydrochloridlösung. Kleine Mengen der jeweiligen Lösung, ca. 60 µl pro Sprühstoß, werden den Patienten auf die Zunge gesprüht. Anschließend schließen die Probanden den Mund und verteilen die Flüssigkeit im gesamten Mundraum. Danach kann mit Leitungswasser nachgespült werden, um einen verbliebenen Geschmack zu minimieren. Nach jedem getesteten Schmeckstoff

müssen die Probanden im Sinne der Forced-Choice-Methode eine Antwort abgeben. Am Ende werden die richtigen Antworten addiert, sodass maximal 4 Punkte möglich sind (Hummel and Welge-Lüssen, 2009).

Der große Vorteil dieses Testverfahrens ist die einfache und schnelle Durchführbarkeit. Jedoch kann lediglich eine globale Testung erfolgen. Für spezifische Fragestellungen, wie beispielsweise eine seitengetrennte Untersuchung, braucht es weitere diagnostische Abklärung. Für die Diagnose einer qualitativen Schmeckstörung ist eine ausführliche Anamnese wegweisend, weil Messungen nicht möglich sind (Hummel and Welge-Lüssen, 2009).

### 3.2.3 Psychologische Diagnostik der Depression

Als psychologisches Testverfahren zur Erfassung des Schweregrades der Depression wurde der BDI angewandt (BECK et al., 1961). Dabei handelt es sich um einen standardisierten Eigenbeurteilungstest, der in der Klinik regelmäßig ab einem Alter von 13 Jahren als Ergänzung zur klinischen Diagnostik verwendet wird. Sein Vorteil liegt in der schnellen und einfachen Anwendung (Payk and Brüne, 2017).

Der BDI dient der Erfassung der subjektiven Schwere einer depressiven Symptomatik. Dafür werden die Patienten aufgefordert, 21 Fragen zu beantworten, welche sich auf die letzte Woche beziehen (s. Anhang). Im Rahmen der alphabetisch geordneten Fragen von A bis U wird auf die typischen Symptome einer depressiven Erkrankung eingegangen. Die eingeschlossenen psychopathologischen Qualitäten sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

(A) Stimmung	(B) Pessimismus	(C) Versagensgefühl
(D) Unzufriedenheit	(E) Schuldgefühle	(F) Strafbedürfnis
(G) Selbsthass	(H) Selbstanklagen	(I) Suizidalität
(J) Weinerlichkeit	(K) Reizbarkeit	(L) Sozialer Rückzug
(M) Entschlussunfähigkeit	(N) Körperbild	(O) Arbeitsunfähigkeit
(P) Schlafstörungen	(Q) Ermüdbarkeit	(R) Appetitverlust
(S) Gewichtsverlust	(T) somatische Beschäftigung	(U) Libidoverlust

Tabelle 1: Übersicht psychopathologische Qualitäten des BDI (BECK et al., 1961)

Die Antworten der einzelnen Fragen sind dabei mehrfach abgestuft, von „nicht vorhanden“ (0 Punkte) bis „erhebliche Belastung“ (3 Punkte). Der Depressionswert ergibt sich anschließend durch Addition der angekreuzten Antworten. Werte kleiner als 10 Punkte entsprechen einer klinischen Unauffälligkeit oder einer Remission, zwischen 10-18 einem leichten depressiven Syndrom, zwischen 19-29 Punkte einem mittelgradigem depressiven Syndrom und Werte  $\geq 30$  einer schweren Depression (DGPPN et al., 2015).

### 3.3 Statistische Auswertung

Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2010 sowie der Statistik- und Analyse-Software SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde auf 0.05 eingestellt.

Für die deskriptive Statistik, welche der geordneten und übersichtlichen Darstellung von Daten dient, wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet und wie folgt dargestellt: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Die Probanden wurden je nach Fragestellung für genauere Analysen in verschiedene Subgruppen unterteilt. Für Vergleiche der chemosensorischen Störungen ergaben sich vier Gruppen: die gesunde Kontrollgruppe (im Folgenden als Kontrollgruppe bezeichnet), Patienten mit ausschließlicher Riechstörung, mit ausschließlicher Schmeckstörung sowie mit kombinierter Riech- und Schmeckstörung. Für detaillierte Untersuchungen der Probanden mit beeinträchtigter Riechfunktion erfolgte die Einteilung in funktionelle Anosmie (im Folgenden als Anosmie bezeichnet), Hyposmie und Kontrollgruppe. Die genauere Analyse des Einflusses von verschiedenen Ursachen der chemosensorischen Störungen fand durch Unterteilung in die vier Subgruppen sinusal, idiopathisch, infektiös und traumatisch statt.

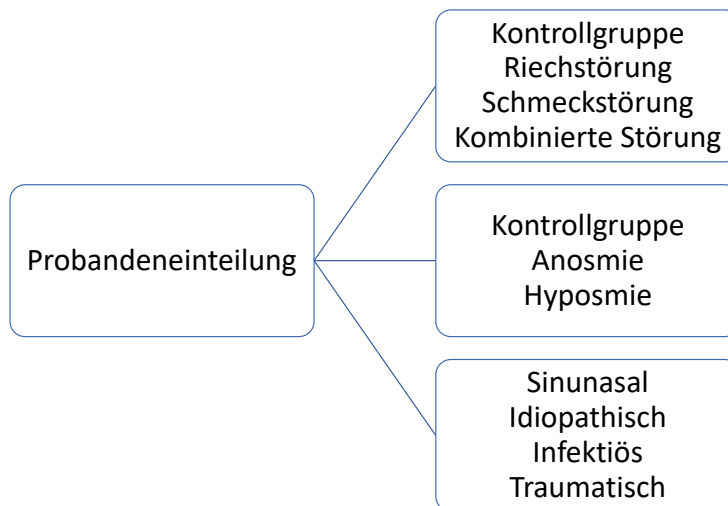


Abbildung 4: Probandeneinteilung in 3 Subgruppen zur detaillierten statistischen Auswertung

Die Untersuchung auf Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ ), da es sich um nominalskalierte Daten handelt.

Weiterhin wurden Alter und Dauer der Störungen mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) auf Signifikanz überprüft. Zur weiteren Analyse und Darstellung möglicher signifikanter Unterschiede zwischen dem SDI, Depressionswert, Schmeckwert und dem BMI

*Material und Methoden*

wurden Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit den Kovariata Alter und Geschlecht durchgeführt. Vorteil einer ANCOVA ist das Eliminieren von Störvariablen zur leichteren Untersuchung von Gruppeneffekten. Bei signifikantem Ergebnis erfolgten Paarvergleiche mit dem LSD (Least Significant Difference) Post-Hoc-Test. Zusätzlich wurde die Effektstärke  $\eta^2$  berechnet, um zu quantifizieren, wie groß der nachgewiesene Effekt ist.  $\eta^2$  liegt im Wertebereich zwischen 0 und 1 und ist größer, desto stärker der Effekt ist (Kessler, 2015).

Schrittweise erfolgten multiple lineare Regressionsanalysen, um den Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen auf den Depressionswert zu untersuchen. Dazu gehörten das Alter, das Geschlecht, der SDI-Wert, der Schmeckwert, die Dauer der Erkrankung und der BMI. Ein Einschluss erfolgte bei einem Signifikanzniveau von  $P < 0,05$ .

Hinzu kamen Korrelationsanalysen mittels Spearman-Korrelation, um Zusammenhänge zwischen Depression und Alter der Probanden sowie Dauer der Störung zu beurteilen. Mittels partieller Korrelation wurde anschließend, unter Berücksichtigung der Störvariablen Alter und Geschlecht, Assoziationen zwischen Depression und anderer Indizes berechnet.

## 4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Resultate der Studie detailliert und anschaulich erläutert. Es erfolgte dafür eine Unterteilung der Probanden in Gruppen, entsprechend dem Kapitel 3.3. Es wird das Probandenkollektiv vorgestellt sowie die deskriptive und induktive Statistik der Messergebnisse präsentiert. Abschließend werden die Zusammenhänge der Regressions- und Korrelationsanalysen dargestellt.

### 4.1 Vergleich von verschiedenen Arten chemosensorischer Störungen

In die Studie wurden insgesamt 961 Personen eingeschlossen. 899 zeigten eine chemosensorische Störung, wovon wiederum 804 ausschließlich über Riechstörungen, 47 nur über Schmeckstörungen und 48 Patienten über eine Kombination von olfaktorischer und gustatorischer Beeinträchtigung klagten (s. Abbildung 5). Die Dauer der jeweiligen Erkrankung variierte dabei signifikant, bei jedoch kleiner Effektstärke ( $F=6.32$ ,  $p=0.002$ ,  $\eta^2=0.017$ ). Patienten mit ausschließlicher Riechstörung hatten durchschnittlich einen längeren Verlauf ( $160.1 \pm 90.7$  Tage) als jene mit reiner Schmeckstörung ( $121.7 \pm 67.0$  Tage) oder kombinierter Riech- und Schmeckstörung ( $130.1 \pm 84.8$  Tage).

Verteilung chemosensorischer Störungen im Probandenkollektiv

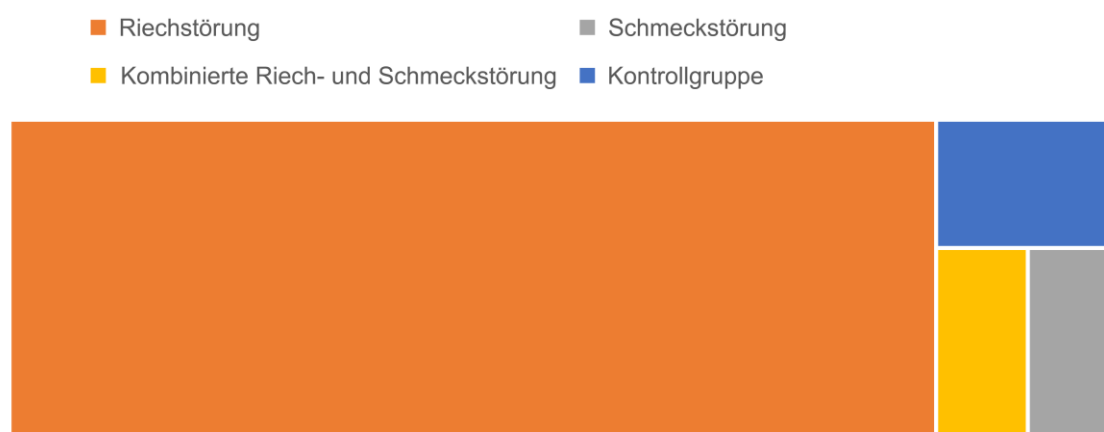


Abbildung 5: Verteilung chemosensorischer Störungen im Probandenkollektiv – am häufigsten reine Riechstörungen, gefolgt von der Kontrollgruppe und anschließend Teilnehmer mit kombinierten Störungen sowie reiner Schmeckstörung

## Ergebnisse

Beim Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander fand sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung ( $\chi^2=0.99$ ,  $p=0.8$ ). Die Kontrollgruppe bestand aus 41 männlichen sowie 21 weiblichen Probanden. Bei Patienten mit reiner Riechstörung waren es 491 männliche und 313 weibliche Patienten, mit einer reinen Schmeckstörung waren 29 männlich und 18 weiblich. Bei Probanden mit kombinierter Störung gab es 27 männliche und 21 weibliche Patienten. Insgesamt waren in jeder Gruppe mehr Männer als Frauen vertreten.

In der Altersstruktur fiel ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auf ( $F=10.63$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.032$ ), wie in Abbildung 6 verdeutlicht wird. Post-hoc-Tests zeigten, dass die Teilnehmer in den Gruppen Schmeckstörung ( $58.9 \pm 11.1$  Jahre) und kombinierte Störung ( $59.1 \pm 13.6$  Jahre) am ältesten waren. Im Durchschnitt etwas jünger waren die Probanden mit Riechstörungen ( $54.9 \pm 13.3$  Jahre), hingegen am jüngsten waren diejenigen in der Kontrollgruppe ( $46.8 \pm 13.6$  Jahre). Auch wenn die gustatorische Funktion wenig vom Alter beeinflusst wird, hat aber das Alter einen entscheidenden Einfluss auf die Riechleistung, sodass die weiteren Analysen unter Elimination dieser Störvariable erfolgten.

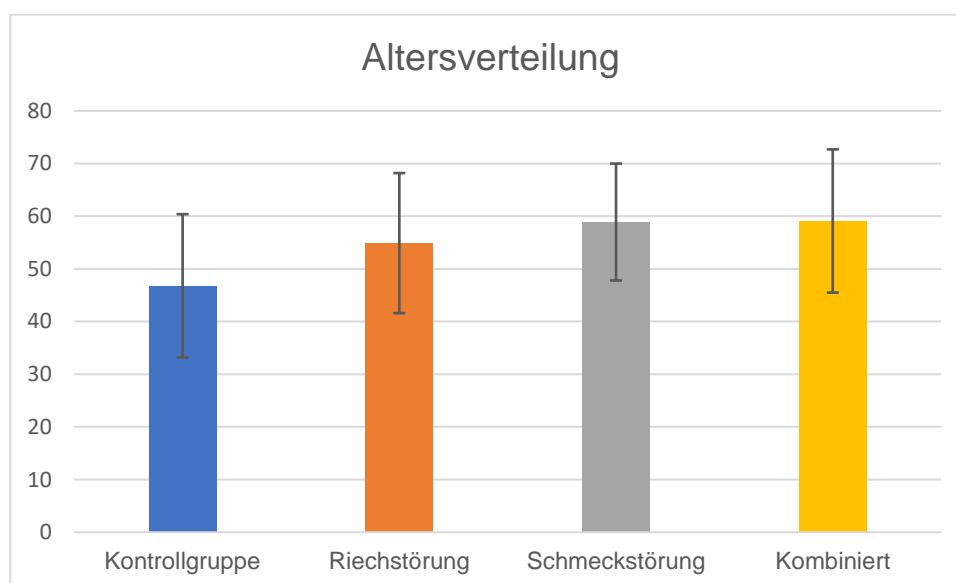


Abbildung 6: Altersverteilung in Jahren - Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen

Zur Erfassung des Schweregrades der Depression wurde der BDI (BECK et al., 1961) verwendet. In der ANCOVA zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ( $F=4.76$ ,  $p=0.001$ ,  $\eta^2=0.024$ ). In anschließenden Post-hoc-Tests ergab sich, dass Patienten mit kombinierten Riech- und Schmeckstörungen signifikant höhere Ergebnisse im BDI erzielten als die Kontrollgruppe ( $p=0.032$ ) und die Gruppe mit reinen Riechstörungen ( $p=0.033$ ). Kein signifikanter Unterschied fand sich beim Vergleich mit der Gruppe von Probanden mit reinen Schmeckstörungen ( $p=0.567$ ). Die erhöhten BDI-Ergebnisse sind gleichbedeutend mit einem vermehrten Auftreten von depressiven Symptomen.

## Ergebnisse

Bei Unterteilung der BDI-Ergebnisse in die 4 Kategorien, minimal (0-9 Punkte), mild (10-18 Punkte), moderat (19-29 Punkte) und schwer ( $\geq 30$  Punkte), zeigten sich signifikante Unterschiede in der Verteilung dieser Kategorien innerhalb der 4 Gruppen ( $\chi^2=17.8$ ,  $p=0.037$ ). Teilnehmer mit kombinierter Riech- und Schmeckstörung beispielsweise hatten einen deutlich höheren Anteil von milder (33.3%) und moderater (10.4%) Depression. In der Kontrollgruppe waren hingegen 96.8% der Teilnehmer allenfalls von einer milden Depression betroffen. Die genauen Daten sind in der folgenden Tabelle unterteilt in Gruppe und Kategorien aufgeführt und in Abbildung 7 grafisch dargestellt.

BDI	Kontrollgruppe (n=62)		Riechstörung (n=804)		Schmeckstörung (n=47)		Kombinierte Riech- und Schmeckstörung (n=48)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<b>BDI</b>	6.6 $\pm$ 6.0		7.6 $\pm$ 7.0		8.7 $\pm$ 10.0		10.6 $\pm$ 8.5	
<b>Minimal (BDI 0-9)</b>	45	72.6%	559	69.5%	34	72.3%	25	52.1%
<b>Mild (BDI 10-18)</b>	15	24.2%	185	23.0%	8	17.0%	16	33.3%
<b>Moderat (BDI 19-29)</b>	1	1.6%	46	5.7%	2	4.3%	5	10.4%
<b>Schwer (BDI <math>\geq 30</math>)</b>	1	1.6%	14	1.7%	3	6.4%	2	4.2%

Tabelle 2: Ergebnisse der Diagnostik zum Nachweis einer Depression - aufgeführt sind die BDI-Ergebnisse der einzelnen Gruppen, sowie die Unterteilung in minimal, mild, moderat und schwer, jeweils mit Angabe der Probandenanzahl absolut und prozentual

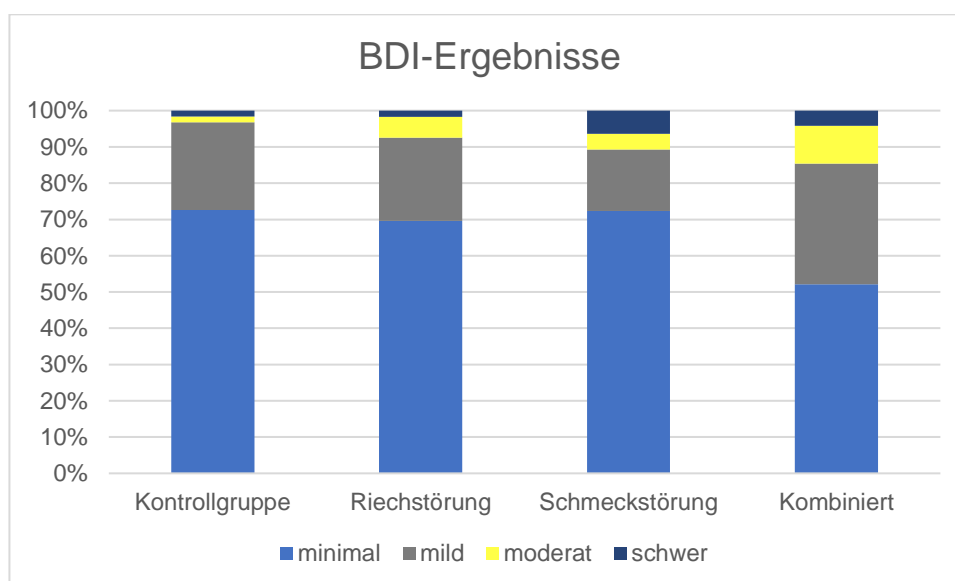


Abbildung 7: Verteilung der BDI-Kategorien – Je Gruppe Einteilung in minimal (0-9 P.), mild (10-18 P.), moderat (19-29 P.) und schwer ( $\geq 30$  P.) anhand der Ergebnisse im BDI



## Ergebnisse

Außerdem zeigten Frauen (BDI  $8.5 \pm 9.0$ ) insgesamt signifikant höhere Depressionswerte als Männer (BDI  $6.8 \pm 6.0$ ) ( $t=3.56$ ,  $p<0.001$ ).

Zur Erfassung der Riechleistung von Probanden wurde im Rahmen dieser Studie der SDI-Test verwendet. In jeder Kategorie sind maximal 16 Punkte möglich und somit maximal 48 Punkte zu erreichen. Wie zu erwarten, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen ( $F=54.60$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.233$ ). Patienten mit Riechstörungen oder kombinierter Störung zeigten schlechtere Ergebnisse als jene aus der Kontrollgruppe und der Gruppe mit Schmeckstörungen. Die Ergebnisse des SDI-Tests insgesamt sowie die Teilergebnisse sind in Abbildung 8 grafisch dargestellt.

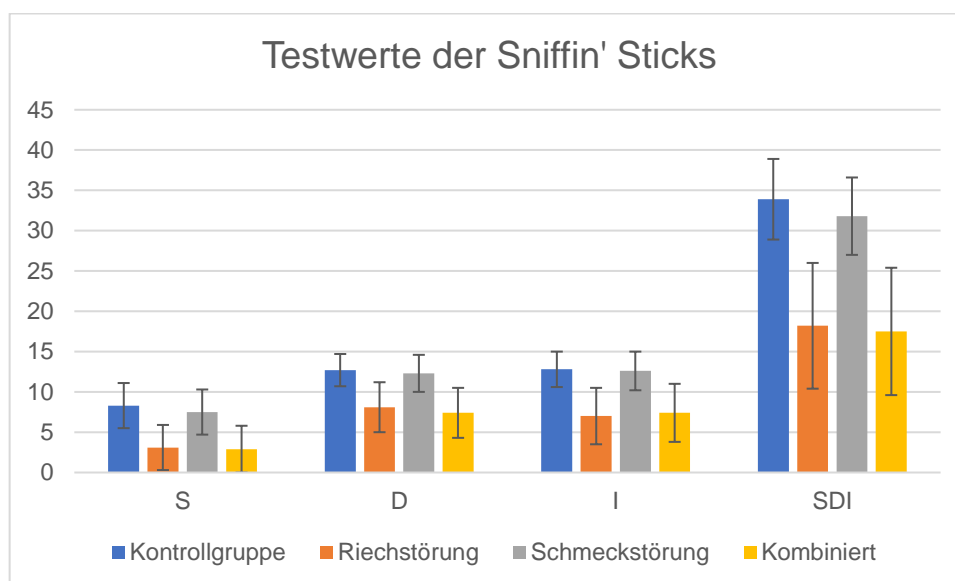


Abbildung 8: Testwerte der Sniffin' Sticks - Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des SDI, sowie der einzelnen Teiluntersuchungen Schwelle (S), Diskrimination (D) und Identifikation (I) für die drei Patientengruppen und die Kontrollgruppe

Bei Auswertung der Schmeckwerte mittels ANCOVA zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ( $F=32.70$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.159$ ). Im Post-hoc-Test waren Patienten mit kombinierten Störungen am schwersten von Beeinträchtigungen des Geschmackssinnes betroffen. Zwischen den anderen Gruppen zeigte sich kein Unterschied, selbst zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit Schmeckstörungen gab es keinen signifikanten Unterschied. Beim Vergleich des BMI hingegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen, wobei Patienten mit kombinierten Störungen den höchsten BMI ( $27.0 \pm 4.6$ ) aufwiesen ( $F=7.47$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.038$ ).

## 4.2 Vergleich von Hyposmie und Anosmie

Von den 961 eingeschlossenen Probanden hatten 899 eine chemosensorische Störung, 852 eine Riechstörung und 95 eine Schmeckstörung. Von diesen 95 Patienten wurden 93 mit einer Hypogeusie, ein Patient mit einer Ageusie und ein Patient mit einer Parageusie diagnostiziert. Keiner der Patienten mit Hypo- und Ageusie hatte begleitend eine Parageusie. Die Probanden mit Riechstörungen wurden anhand der SDI-Ergebnisse in Probanden mit Hyposmie (n=473) und funktionelle Anosmie (n=379) unterteilt (s. Abbildung 9). 245 Patienten (177 mit Hyposmie und 68 mit Anosmie) hatten zusätzlich eine Parosmie oder Phantosmie. Wie die Einteilung der Gruppen zu erwarten ließ, zeigten sich sowohl im SDI-Test als auch in den Einzeltests für Schwelle, Diskrimination und Identifikation signifikante Unterschiede ( $p < 0.001$ ) bei hoher Effektstärke ( $\eta^2 > 0.4$ ) zwischen den Gruppen, wobei Hyposmie-Patienten höhere Ergebnisse als Anosmie-Patienten, aber niedrigere Ergebnisse als die Kontrollgruppe erzielten.

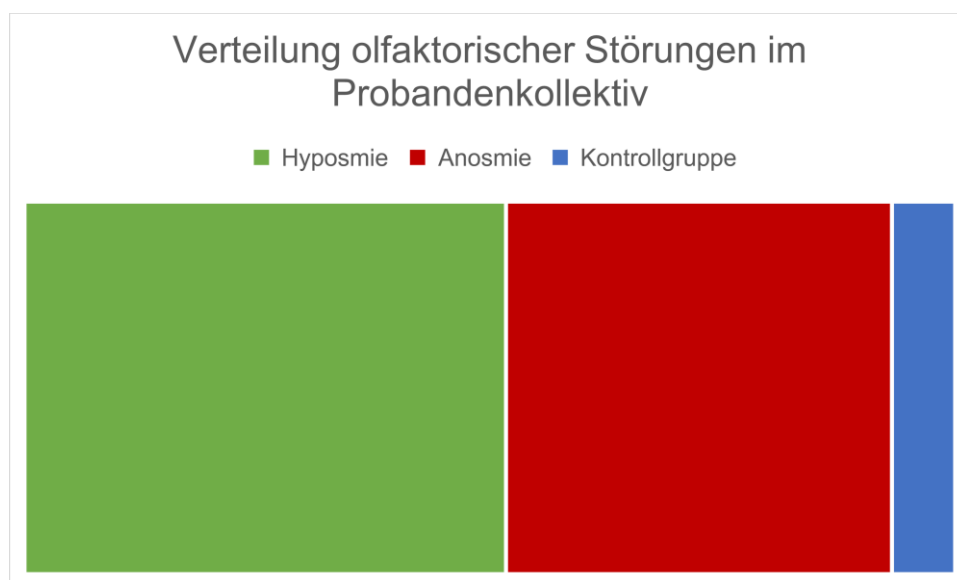


Abbildung 9: Verteilung olfaktorischer Störungen im Probandenkollektiv – Hyposmie 473, Anosmie 379, Kontrollgruppe 62 Teilnehmer

Die Untersuchung der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $\chi^2 = 2,12$ ,  $p = 0.35$ ). In der Kontrollgruppe waren 41 Teilnehmer männlich und 21 weiblich. Bei den Hyposmie-Patienten waren 296 männliche und 177 weibliche Probanden vertreten. Die Gruppe der Anosmie-Patienten setzte sich aus 222 männlichen und 157 weiblichen Probanden zusammen. Insgesamt waren in jeder Gruppe mehr Männer als Frauen vertreten.

Die Dauer der jeweiligen Erkrankung unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen Hyposmie ( $155.0 \pm 85.3$  Tage) und Anosmie ( $163.8 \pm 96.4$  Tage) ( $t[850] = 2.8$ ,  $p = 0.06$ ).

## Ergebnisse

Jedoch zeigte sich bei Betrachtung der Altersstruktur ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $F=11.57$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.025$ ), wie in Abbildung 10 verdeutlicht wird. Post-hoc-Tests zeigten, dass die Patienten mit Hyposmie ( $55.6 \pm 12.3$  Jahre) oder Anosmie ( $54.8 \pm 14.6$  Jahre) älter waren als diejenigen in der Kontrollgruppe ( $46.8 \pm 13.6$  Jahre). Aus diesem Grund wurde das Alter als Kovariable gewertet.

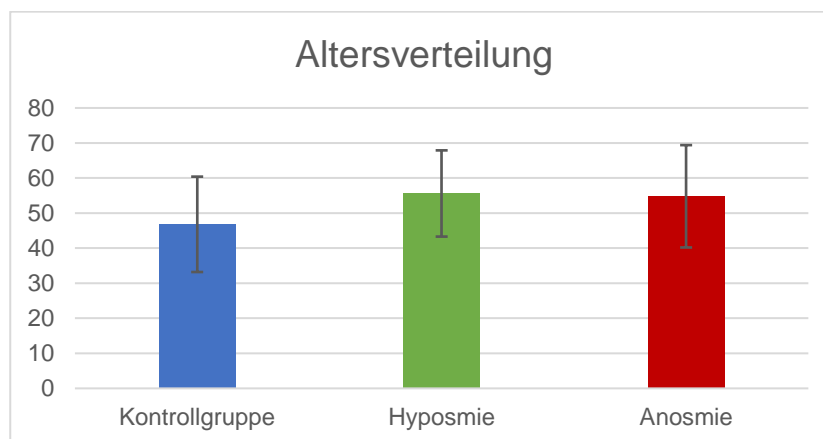


Abbildung 10: Altersverteilung in Jahren - Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen

Die weitere Analyse zum Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen Depressionswerten, Schmeckwerten und dem BMI erfolgte mittels ANCOVA mit den Kovariablen Alter und Geschlecht. Es konnten signifikante Unterschiede ( $F=4.54$ ,  $p=0.001$ ,  $\eta^2=0.02$ ) zwischen den einzelnen Gruppen in Bezug auf den BDI nachgewiesen werden. Patienten mit Anosmie ( $BDI=8.4 \pm 7.6$ ) hatten signifikant höhere Depressionswerte als die gesunde Kontrollgruppe ( $BDI=6.6 \pm 6.0$ ;  $p=0.023$ ) und Patienten mit Hyposmie ( $BDI=7.3 \pm 6.7$ ;  $p=0.039$ ). Im Durchschnitt zeigten die Patienten mit Hyposmie zwar höhere BDI-Ergebnisse als die Kontrollgruppe, dies war aber nicht statistisch signifikant ( $p=0.684$ ). In Abbildung 11 sind die Ergebnisse des BDI zur besseren Übersicht grafisch dargestellt.

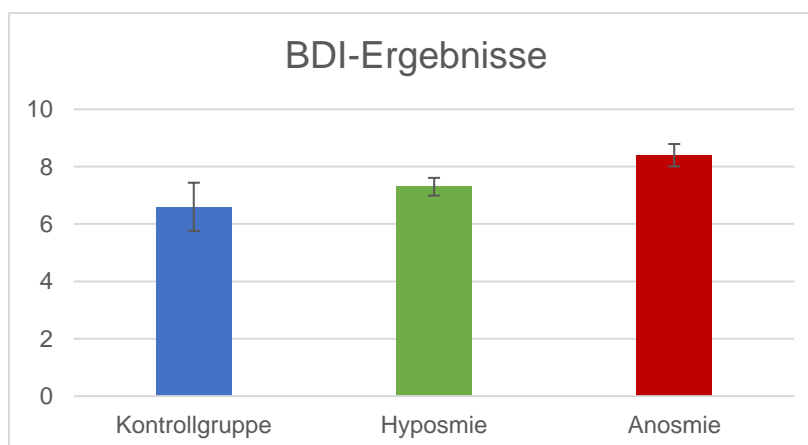


Abbildung 11: BDI-Ergebnisse - Darstellung der Mittelwerte. Zu jedem Wert ist der Standardfehler (SEM) dargestellt.

Beim Vergleich des BMI zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $F=10.1$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.043$ ) zwischen den einzelnen Gruppen, wobei Patienten mit Hyposmie ( $BMI=26.3 \pm 4.6$ ) und Anosmie ( $BMI=26.2 \pm 4.5$ ) im Durchschnitt einen höheren BMI hatten als die Kontrollgruppe ( $BMI=24.7 \pm 4.1$ ). Kein signifikanter Unterschied fand sich beim Schmecken ( $p=0.84$ ).

### 4.3 Vergleich von verschiedenen Ursachen der chemosensorischen Störungen

Chemosensorische Störungen entstehen durch verschiedenste Ursachen (s. Kapitel 2.1.2 & 2.2.2). Häufigste Auslöser sind sinunasale, virale und traumatische Erkrankungen (Rochet et al., 2018). Um den Einfluss dieser Ursachen auf den Verlauf einer Depression zu untersuchen, erfolgte die Einteilung der 899 Probanden mit chemosensorischen Störungen entsprechend ihrer Ätiologie in fünf Gruppen. In absteigender Häufigkeit waren es die folgenden: infektiös ( $n=343$ ) > idiopathisch ( $n=201$ ) > sinusal ( $n=166$ ) > traumatisch (149). Bei 50 Patienten lag eine andere Ursache zugrunde (u.a. neurodegenerative Prozesse, Operation). Eine genaue Übersicht mit zusätzlicher Unterteilung nach Riechstörung, Schmeckstörung und kombinierter Störung findet sich in Tabelle 3.

Ursache	Riech- störung ( $n=804$ )	Schmeck- störung ( $n=47$ )	Kombinierte Störung ( $n=48$ )	Total ( $n=899$ )	Prozent
Sinusal	134	14	8	166	~18%
Idiopathisch	167	17	17	201	~22%
Infektiös	329	7	7	343	~38%
Traumatisch	134	1	14	149	~17%
Andere	40	8	2	50	~6%

Tabelle 3: Einteilung der Probanden nach Ätiologie und chemosensorischer Störung

Die Dauer der jeweiligen Erkrankung variierte zwischen den Gruppen signifikant ( $F=7.18$ ,  $p<0.001$ ). Patienten mit sinusalen (172.1  $\pm$  95.6 Tage) oder idiopathischer (175.2  $\pm$  102.6 Tage) Ursache hatten einen längeren Verlauf als jene mit infektiöser (152.2  $\pm$  85.2 Tage) oder traumatischer Genese (136.9  $\pm$  73.3 Tage).

Bei Betrachtung der Altersstruktur zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $F=18.17$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.06$ ), wie in Abbildung 12 verdeutlicht wird. In Post-hoc-Tests wurde deutlich, dass die Patienten mit idiopathischer (57.9  $\pm$  12.4 Jahre) oder infektiöser

## Ergebnisse

Genese ( $56.4 \pm 11.7$  Jahre) älter waren als diejenigen mit sinusaler Ursache ( $53.2 \pm 13.8$  Jahre). Diese wiederum waren signifikant älter als jene mit traumatischer ( $48.6 \pm 15.4$  Jahre) Erkrankung. Auch bei der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $F=24.74$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.027$ ), weshalb sowohl Alter als auch Geschlecht als Kovariable mit einbezogen wurden. Außer in der Gruppe der traumatischen Ursache ( $m=68$ ,  $w=77$ ) waren in den anderen Gruppen sinusal ( $m=99$ ,  $w=71$ ), idiopathisch ( $m=126$ ,  $w=90$ ) und infektiös ( $m=260$ ,  $w=114$ ) mehr Männer als Frauen vertreten (s. Abbildung 13).

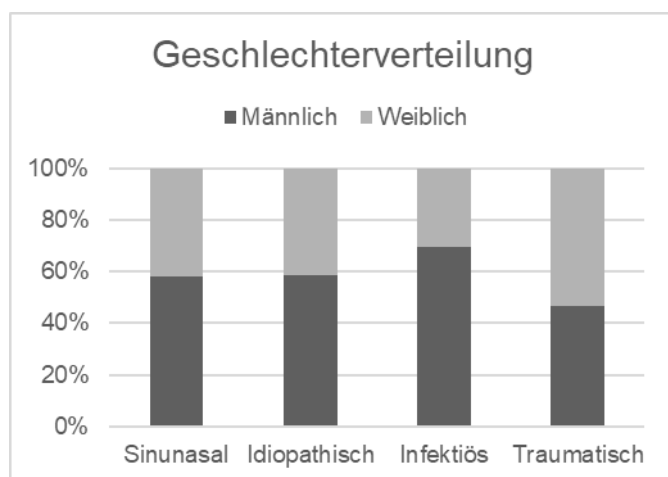


Abbildung 12: Geschlechterverteilung je Gruppe

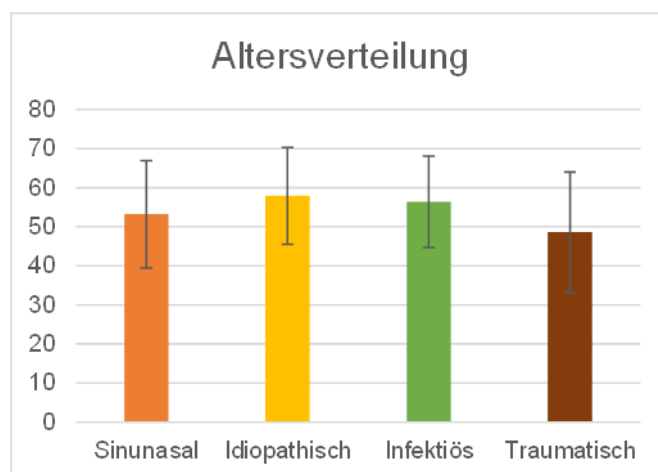


Abbildung 13: Altersverteilung in Jahren - Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen

Bei Auswertung der BDI-Ergebnisse fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ( $F=5.56$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.03$ ). In anschließenden Post-hoc-Tests zeigte sich, dass Patienten mit traumatisch bedingter Riechstörung ( $BDI= 9.6 \pm 7.7$ ) höhere Depressionswerte erzielten. Kein signifikanter Unterschied konnte zwischen den anderen Gruppen ( $BDI_{\text{sinusal}}= 7.8 \pm 8.1$ ;  $BDI_{\text{idiopathisch}}= 7.5 \pm 7.0$ ;  $BDI_{\text{infektiös}}= 7.2 \pm 6.9$ ) gefunden werden.

Die mittels SDI-Tests erfasste Riechleistung wurde mit einer ANCOVA auf signifikante Ergebnisse überprüft. Für alle Einzeltests (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) sowie im Gesamtergebnis fanden sich relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ( $F=20.0$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.104$ ). In anschließenden Post-Hoc-Tests zeigten Patienten mit traumatischer Ursache der Riechstörung über alle Bereiche signifikant schlechtere Ergebnisse. Bei der Diskrimination und im Gesamtergebnis hatten Patienten mit sinusaler Ursache signifikant niedrigere Ergebnisse als Probanden mit idiopathischer oder infektiöser Genese, aber höhere als posttraumatische. Weitere Vergleiche zwischen den Gruppen sinusal, idiopathisch und infektiös waren statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der SDI-Tests inklusive Standardabweichung insgesamt sowie die Teilergebnisse sind in Abbildung 14 grafisch zusammengefasst.

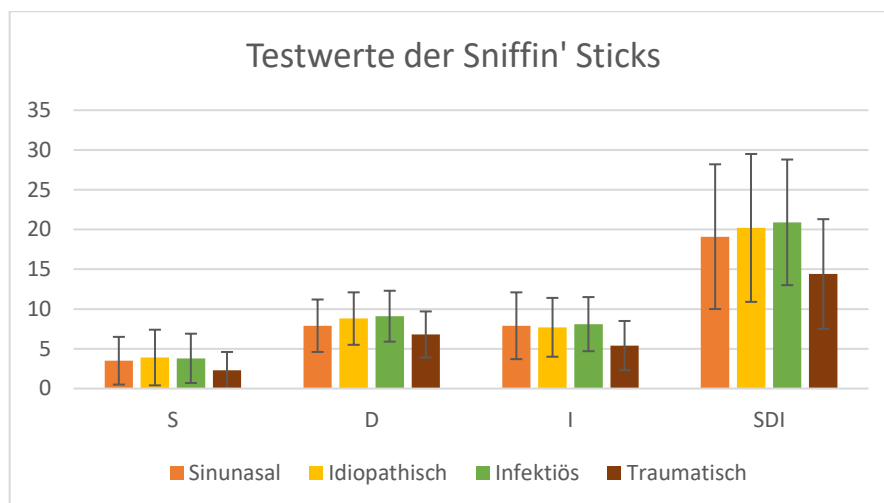


Abbildung 14: Testwerte der Sniffin' Sticks - Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des SDI, sowie der einzelnen Teiluntersuchungen Schwelle (S), Diskrimination (D) und Identifikation (I) für die vier Hauptursachen der chemosensorischen Störungen im Probandenkollektiv

Analog zum Riechen zeigten sich auch signifikante Unterschiede beim Schmecken ( $F=2.476$ ,  $p=0.031$ ,  $\eta^2=0.02$ ). Patienten mit idiopathischer Genese hatten niedrigere Schmeckwerte. Beim Vergleich des BMI zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $F=5.729$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.03$ ) zwischen den einzelnen Gruppen, wobei Patienten mit infektiös bedingter Riechstörung ( $BMI=26.4 \pm 4.5$ ) einen höheren BMI aufwiesen als sinusal ( $BMI=25.8 \pm 4.6$ ), idiopathisch ( $BMI=25.9 \pm 4.2$ ) oder traumatisch ( $BMI=25.9 \pm 4.9$ ) bedingte.

#### 4.4 Korrelations- und Regressionsanalysen

In Korrelationsanalysen über alle Teilnehmer ( $r=-0.11$ ,  $p=0.001$ ) und Patienten mit chemosensorischen Störungen ( $r=-0.14$ ,  $p=0.001$ ) zeigte der Depressionswert eine negative Korrelation zum Riechwert (siehe Abbildung 15). Bei Patienten mit reinen Riechstörungen war der Depressionswert negativ korreliert mit der Riechschwelle ( $r=-0.10$ ,  $p=0.010$ ), der Diskrimination ( $r=-0.10$ ,  $p=0.007$ ) und dem SDI-Wert ( $r=-0.10$ ,  $P=0.008$ ). Eine solche Korrelation wurde für Patienten mit Schmeckstörungen und kombinierten Riech- und Schmeckstörungen nicht gefunden. In Regressionsanalysen über alle Teilnehmer waren bei Patienten mit chemosensorischen Störungen ( $B=-0.374$ ,  $\beta=-0.441$ ,  $t=-2.550$ ,  $p=0.017$ , 95% KI  $(-0.675, -0.073)$ ,  $R^2=0.194$ ) und Patienten mit reinen Riechstörungen ( $B=-0.326$ ,  $\beta=-0.398$ ,  $t=-2.294$ ,  $p=0.029$ , 95% KI  $(-0.618, -0.035)$ ,  $R^2=0.194$ ) die SDI-Werte signifikant mit den BDI-Werten assoziiert.

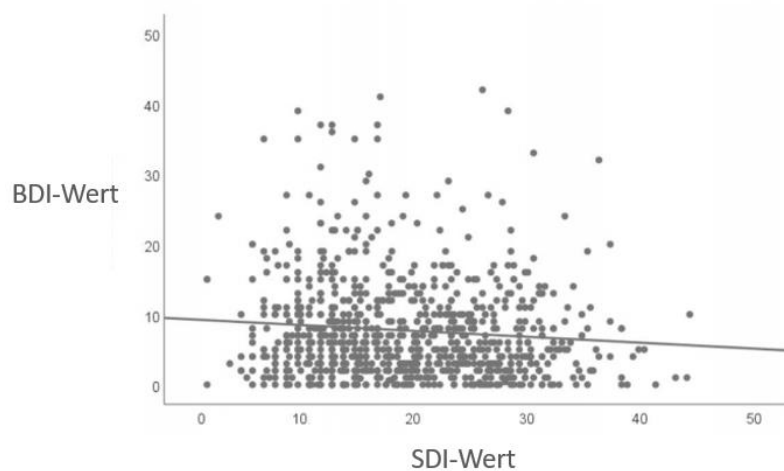


Abbildung 16: Korrelation zwischen BDI- und SDI-Werten bei Patienten mit chemosensorischen Störungen

## 4.5 Signifikante Studienergebnisse im Überblick

Die Analyse der Daten ergab die folgenden signifikanten Ergebnisse:

- (1) Patienten mit kombinierter Riech- und Schmeckstörung zeigten höhere Depressionswerte im Vergleich zu Patienten mit reinen Riechstörungen und der Kontrollgruppe.
- (2) Der Anteil von milder und moderater Depression war bei Probanden mit kombinierter Störung signifikant erhöht, verbunden mit einem reduzierten Anteil von minimaler Depression.
- (3) Frauen wiesen einen höheren Depressionswert auf als Männer.
- (4) Patienten mit Anosmie zeigten höhere Depressionswerte als die gesunde Kontrollgruppe.
- (5) Bei Betrachtung von verschiedenen Ursachen chemosensorischer Störungen hatte die Gruppe mit traumatischer Genese höhere Depressionswerte und eine niedrigere Riechleistung im Vergleich zu den anderen Gruppen.
- (6) SDI-Werte waren mit den Depressionswerten bei Patienten mit chemosensorischen Störungen assoziiert.

## 5 Diskussion

Depression ist eine weit verbreitete psychische Erkrankung, die erhebliches Leiden verursachen kann. Jährlich erkranken in Deutschland allein etwa 5,3 Millionen Menschen zwischen 18 und 79 Jahren an einer unipolaren Depression (Jacobi et al., 2016). Der Zusammenhang mit Riechstörungen wird bereits seit den 90er Jahren untersucht (Deems et al., 1991) und zahlreiche Studien zeigten eine signifikante Abnahme des Geruchssinns beim Vergleich mit gesunden Kontrollen (Kohli et al., 2016; Rochet et al., 2018). Zudem weisen etwa 1/3 aller Patienten mit Riechstörungen mindestens milde depressive Symptome auf (Croy et al., 2014a). Der Schweregrad der Depression korreliert mit dem Schweregrad des Riechverlustes, sodass Patienten mit angeborener Anosmie häufiger über schwerere depressive Symptome klagen (Croy et al., 2012). Auch die gustatorische Funktion könnte mit einem depressiven Zustand assoziiert sein (Andersen et al., 2014; Nagai et al., 2015), wobei die Anzahl der Studien im Vergleich zu Riechstudien noch sehr limitiert ist.

Fraglich ist nun, ob es im Rahmen kombinierter chemosensorischer Störungen, welche in der Praxis weit verbreitet sind, zu einem erhöhten Effekt und damit zu schwereren depressiven Symptomen kommt. Deshalb analysiert die vorliegende Studie, als erste Studie in diesem Bereich, die depressiven Symptome bei Patienten mit kombinierter Riech- und Schmeckstörung genauer.

### 5.1 Interpretation der Ergebnisse

#### 5.1.1 Zusammenhang zwischen kombinierter chemosensorischer Störung und Depression

Die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen, dass Patienten mit kombinierter Riech- und Schmeckstörung im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe und der Gruppe mit Riechstörungen erhöhte Depressionswerte zeigten. Im Durchschnitt hatten die Probanden mit kombinierter Störung außerdem höhere BDI-Werte als die Patienten mit reiner Schmeckstörung, dies war jedoch nicht statistisch signifikant. Die vorliegenden Ergebnisse stehen im Einklang mit den Aussagen von Khil und Kollegen, dass kombinierte sensorische Störungen die Auswirkung einzelner sensorischer Beeinträchtigungen auf die Gesundheit verschlechtern (Khil et al., 2015). Daher kann man annehmen, dass es zu einem additiven Effekt bei gleichzeitiger Beeinträchtigung verschiedener chemosensorischer Kanäle kommt und die Patienten unter schwereren depressiven Symptomen leiden.



## Diskussion

Die Beziehung zwischen Chemosensorik und Depression scheint nach aktueller Studienlage wechselseitig zu sein. Einerseits können Riech- und Schmeckeinflüsse die emotionale Verarbeitung beeinflussen. Patienten mit chemosensorischen Störungen sind anfälliger gegenüber depressiven Erkrankungen. So sinkt beispielsweise der Grad der Aktivierung, die vom Bulbus olfactorius ins limbische System weitergeleitet wird, was wiederum ein schlechteres Management von Emotionen bedingt und Gefühle von Angst und Traurigkeit verstärken kann (Negoias et al., 2010). Aber auch die Neurotransmitter-Konzentrationen im Gehirn sind durch chemosensorische Störungen verändert (z.B. Abnahme der Monoaminkonzentration durch verminderte Aktivität des Bulbus olfactorius), wodurch die Entstehung einer Depression begünstigt wird (Yun-Feng, 2015). Eine regelmäßige systemische Exposition gegenüber Gerüchen kann deshalb depressive Symptome verbessern (Wegener et al., 2018). Angenehme Gerüche wie Vanillin führen zu erhöhten Serotonin- und Dopamin-Spiegeln, wodurch das monoaminerge Defizit bei einer Depression ausgeglichen werden kann (Xu et al., 2015). Andererseits zeigen Patienten mit Depression häufig chemosensorische Störungen, u. a. durch veränderte Aspekte der Informationsverarbeitung (Kircanski et al., 2012) sowie durch Veränderungen am Riechepithel mit einer Abnahme der olfaktorischen Rezeptordichte (Li et al., 2015). Stresshormone induzieren neben typischen depressiven Symptomen eine abnehmende Zellproliferation und Neurogenese im Hippocampus und in der Amygdala, wodurch Defizite in der Riechwahrnehmung auftreten (Mineur et al., 2007; Siopi et al., 2016). Außerdem kommt es durch eine Dysfunktion der Amygdala zu inhibitorischen Projektionen in den Bulbus olfactorius mit anschließender Volumenabnahme und Beeinträchtigung der olfaktorischen Verarbeitung (Negoias et al., 2010). Die Remission der Depression kann in einer Erholung der chemosensorischen Beeinträchtigung resultieren (Croy et al., 2014b).

Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich vermuten, dass eine gleichzeitige Abnahme von olfaktorischen und gustatorischen Zuflüssen additive Effekte auf die Exazerbation der emotionalen Dysfunktion hat, was wiederum zu höheren Anteilen von milder und moderater Depression führen kann. In der vorliegenden Studie fand sich beim Vergleich zwischen den Probanden mit kombinierter Störung und den anderen Probanden signifikant erhöhte Anteile von milder und moderater Depression. Der Anteil an minimaler Depression war entsprechend reduziert. Der Unterschied fällt zwar deutlicher beim Vergleich mit den gesunden Teilnehmern auf, aber auch im Gegensatz zu Patienten mit reinen Riech- und Schmeckstörungen zeigten sich diese Unterschiede in der Gruppenverteilung. Es kann angenommen werden, dass es bei Patienten mit kombinierten Störungen zu mehr funktionellen Veränderungen in den gemeinsamen Hirnarealen für emotionale und chemosensorische Verarbeitung (Amygdala, Hippocampus, Inselrinde und orbitofrontaler Kortex) kommt.

Die aktuellen Ergebnisse zeigen, dass, entgegen der gängigen Praxis, bei Patienten mit kombinierter chemosensorischer Störung dem emotionalen Zustand mehr Beachtung geschenkt werden sollte, um ggf. weitere Diagnostik oder Therapien anzuschließen. Regelmäßige systemische Exposition von chemosensorischen Stoffen kann z. B. als ergänzende therapeutische Strategie zur Besserung depressiver Symptome genutzt werden.

### 5.1.2 Zusammenhang zwischen Riechbeeinträchtigung und Depression

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Patienten mit Anosmie höhere Depressionswerte hatten als Patienten mit Hyposmie und die gesunden Kontrollen. Die Depressionswerte bei Patienten mit Hyposmie waren im Durchschnitt ebenfalls höher als bei den Kontrollen, dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. In den Korrelations- und Regressionsanalysen korreliert der SDI-Wert negativ mit dem BDI-Wert bei Patienten mit chemosensorischen Störungen, was bedeutet, dass sich der Depressionswert bei sinkender Riechleistung verschlechtert. Der Korrelationskoeffizient war jedoch niedrig. Vorangegangene Studien konnten bereits bestätigen, dass olfaktorische Beeinträchtigungen zu Einschränkungen in den olfaktorisch-assoziierten Arealen führen, welche die Lebensqualität beeinflussen und wiederum die Wahrscheinlichkeit für eine Depression steigern. Die Zufuhr von Informationen zum Bulbus olfactorius und nachfolgend über die Amygdala in das limbische System sowie die Inselrinde ist reduziert. Diese verminderte Informationszufuhr kann eine Volumenabnahme des Bulbus bedingen (Croy and Hummel, 2017). Das damit verbundene reduzierte Signal vom Bulbus zu den zentralen olfaktorischen Arealen kann depressive Symptome verstärken, sodass Personen mit hypo- oder aplastischem Bulbus olfactorius ein zweifach erhöhtes Risiko für Depression gegenüber gesunden Kontrollen mit gleichem Geschlecht und Alter haben (Croy et al., 2012). In Tierversuchen konnte dieser Zusammenhang bereits detaillierter untersucht werden. Nach Entfernung des Bulbus olfactorius entwickelten sich für Depression typische chemische Veränderungen wie reduzierte Noradrenalin- und Serotoninspiegel, sinkende Anzahl Glutamatrezeptoren, Zunahme der GABAergen Sättigung und gesteigerte Cortisolspiegel (Yuan and Slotnick, 2014). Auch konnten charakteristische Verhaltensänderungen festgestellt werden, beispielsweise Anorexie, Anhedonie, psychomotorische Retardierung, Reizbarkeit, reduziertes Sexualverhalten, reduzierte soziale Kontakte, abnehmende Körperpflege und beeinträchtigtes räumliches Lernen (Oral et al., 2013; Yuan and Slotnick, 2014). Ein reduziertes Volumen des Bulbus olfactorius ist somit ein Anzeichen für eine erhöhte Verwundbarkeit gegenüber Depression.

In einigen vorwiegend älteren Studien hingegen konnte ein solcher Zusammenhang zwischen Depression und Riechstörung nicht bestätigt werden. Viele dieser Untersuchungen analysierten jedoch ausschließlich die Identifikation und hatten zudem eine andere Zielsetzung,

## Diskussion

da sie bei älteren Patienten nach einer möglichst eindeutigen Abgrenzung zwischen Alzheimer und Depression suchten (Solomon et al., 1998; McCaffrey et al., 2000; Pentzek et al., 2007). Wenn man hingegen jene Studien betrachtet, die versucht haben, die gesamte Riechfunktion mit Schwelle, Diskrimination und Identifikation in standardisierten und validierten Testverfahren abzubilden, zeigen nur wenige keinen signifikanten Zusammenhang (Scinska et al., 2008; Swiecicki et al., 2009). Andere Untersuchungen konnten zwar nicht immer bei der Identifikation einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe feststellen, jedoch für die Riechschwelle, die hedonische Wertigkeit oder die Diskrimination (Lombion-Pouthier et al., 2006; Negoias et al., 2010; Naudin et al., 2012). Ursache für die teilweise verschiedenen Ergebnisse können kleine Kohorten, verschiedene Typen der Depression (saisonal, unipolar, bipolar), uneinheitliche Messinstrumente, verschiedene Patientenpopulationen (primär olfaktorisch, primär depressiv) und die Einnahme von Medikamenten sein. Viele aktuelle Studien belegen aber den Zusammenhang zwischen Depression und Riechen, sodass dieser zunehmend anerkannt wird (Croy and Hummel, 2017). Außerdem wird in der aktuellen Literatur beschrieben, dass Patienten mit primärer Depression eine signifikant niedrigere Riechsensitivität und einen schmaleren Bulbus olfactorius aufweisen (Negoias et al., 2010). Vor allem Verlauf und Länge der Depression sind prognostische Marker für die Entwicklung von Riechstörungen (Pabel et al., 2018). Die in vorherigen Studien bereits beschriebene Hypothese einer Anfälligkeit für depressive Symptome bei Riechstörungen konnte die vorliegende Studie bekräftigen, da die Anosmie-Patienten signifikant höhere Werte im BDI erzielten.

Obwohl die Beziehung zwischen Riechen und Depression konsequent in der Forschung und in der Klinik beobachtet wird, ist es bisher nicht möglich, Ursache von Konsequenz in dieser Beziehung zu trennen. Dafür braucht es in Zukunft vor allem Längsschnitt- sowie Interventionsstudien. Weiterhin ist es wichtig, bei Patienten, die beispielsweise eine emotionsfokussierte Therapie erhalten sollen, auf die Sinnhaftigkeit für Untersuchungen der chemosensorischen Funktion hinzuweisen, um ggf. Riechtraining als ergänzende therapeutische Strategie zu nutzen. Auch könnte in Erwägung gezogen werden, ein Screening auf Depression bei Patienten mit Anosmie (eventuell auch Hyposmie) durchzuführen, um frühzeitig mit entsprechenden Maßnahmen zu beginnen und schwere Verläufe abzumildern. Außerdem könnte in weiteren Studien mit größeren Stichprobengrößen und längeren Nachuntersuchungen untersucht werden, ob der Depressionsstatus als Anzeichen für eine erfolgreiche Therapie dienen kann.

Bei weiteren Analysen ist zudem aufgefallen, dass der BMI zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich war. Patienten mit Riechstörungen, aber auch mit Schmeckstörungen, zeigten eine Zunahme ihres BMIs im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Dies steht im Einklang mit vorherigen Untersuchungen, die eine Gewichtszunahme auf Kompensationsmechanismen

mit einer erhöhten Verwendung von Süßstoffen, Salz und Gewürzen zurückführen (Walliczek-Dworschak and Hummel, 2017).

### 5.1.3 Zusammenhang zwischen gustatorischer Wahrnehmung und Depression

In der vorliegenden Studie fand sich keine signifikante Korrelation zwischen dem BDI und dem Schmeckspray-Ergebnis, weder in den Korrelationsanalysen noch in den Regressionsanalysen. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass es keinen Bezug zwischen den beiden Störungen gibt. Vorherige Studien (Andersen et al., 2014; Nagai et al., 2015) deuten eine Assoziation zwischen gustatorischer Wahrnehmung und depressivem Zustand an. Andersen und Kollegen konnten beispielsweise Unterschiede in der Detektion von Saccharose zwischen gesunden Kontrollen und Probanden mit niedriger Serotonin-Konzentration, wie sie bei Depression zu finden ist, nachweisen (Andersen et al., 2014). Auch Han und Kollegen zeigten, dass Patienten mit Geschmackverlust, aber nicht mit Riechverlust, einen höheren Grad von Depression im Vergleich zu den Kontrollen hatten. Zudem lassen die Ergebnisse eine Interaktion zwischen Riechen, trigeminaler Funktion und Schmecken mutmaßen, sodass sie sowohl Riech- als auch Schmeckuntersuchungen in der klinischen Praxis empfehlen (Han et al., 2018).

Berücksichtigt werden sollte, dass in dieser Studie zur Erfassung des Schmeckvermögens die überschwelligen Schmecksprays verwendet wurden, die keine präzise Charakterisierung der quantitativen Schmeckstörungen ermöglichen. Außerdem klagen viele Patienten mit Schmeckstörungen über qualitative Beeinträchtigungen, die jedoch kaum in den quantitativen Testverfahren abgebildet werden. Um die Beziehung zwischen Schmecken und Depression in Zukunft besser abklären zu können, empfiehlt es sich, Studien mit größeren Stichproben und detaillierten Testverfahren, wie den Schmeckstreifen (Mueller et al., 2003), durchzuführen. Dabei handelt es sich um imprägnierte Filterpapierstreifen, die das regionale Schmeckvermögen und dabei die qualitative und quantitative Wahrnehmung von Schmeckreizen prüfen können. Die Prüfung erfolgt in aufsteigender Konzentration mit 4 Schmeckstoffen und eine lateralisierte Anwendung ist möglich (Hummel and Welge-Lüssen, 2009).

### 5.1.4 Zusammenhang zwischen Ätiologie und Depression

Die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen, dass traumatisch bedingte chemosensorische Störungen, im Vergleich zu anderen Ursachen, mit einer schlechteren Riechleistung und schweren Symptomen einer Depression assoziiert sind. Depression ist dafür bekannt, eine der häufigsten Komorbiditäten nach Schädel-Hirn-Trauma zu sein und kann über Jahre bestehen

## Diskussion

bleiben. Die Häufigkeit schwankt in vorhergehenden Studien durch methodische Heterogenität zwischen 11.3 und 42.4% (Ponsford et al., 2018). Zudem treten chemosensorische Störungen vermehrt nach Kopfverletzungen auf, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Schweregrad steigt. In der Studie von Singh und Kollegen betrug die Inzidenz für Anosmie beispielsweise 19% (Singh et al., 2018). Ursache sind Schäden an den olfaktorischen Strukturen von der Nasenhöhle bis zum Gehirn. Daher können zentrale Strukturen wie Bulbus olfactorius und Frontallappen betroffen sein (Coelho and Costanzo, 2016). Diese und andere Areale sind, wie bereits aufgezeigt, stark mit dem emotionalen Netzwerk verbunden und sind daher von Bedeutung in der Regulation von Emotionen. Daher könnte der durch Schädel-Hirn-Traumata hervorgerufene Schaden an Riechstrukturen ursächlich für die Entwicklung depressiver Symptome sein. Zukünftige neuroradiologische Studien können helfen, diese Beziehung zwischen traumatisch bedingten Gehirnschäden und depressiven Symptomen detaillierter zu untersuchen.

Bei den anderen Probanden mit sinunasaler, infektiöser und ggf. auch idiopathischer Ursache sind vor allem Schäden in der Peripherie und weniger zentrale Schäden Auslöser für die chemosensorischen Störungen. Dies könnte die mildere olfaktorische Beeinträchtigung und die geringeren depressiven Symptome erklären. Schäden an olfaktorischen Hirnarealen mit entsprechenden chemosensorischen Störungen finden sich ebenfalls in neurodegenerativen Erkrankungen, was wiederum zu Dysfunktionen der emotionalen Verarbeitung und depressiven Symptomen führen kann (Marine and Boriana, 2014). Die Gruppe von Probanden mit neurodegenerativen Erkrankungen in der vorliegenden Studie war jedoch zu klein (n=8), um in sinnvoller Weise Analysen durchzuführen.

## 5.2 Diskussion der Testmethoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Die 961 Teilnehmerdaten entstammen der Datenbank des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Abteilung für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden. Dadurch handelt es sich vor allem um Probanden, die aufgrund von Beeinträchtigungen das Institut aufgesucht haben und somit sind die Ergebnisse nicht unbedingt vollständig auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar. Zudem sind die Stichprobengrößen teilweise unausgeglichen, was die statischen Analysen beeinflusst haben kann. So war beispielsweise die Anzahl der Patienten in den Gruppen Schmeckstörung und „Kombinierte Störung“ deutlich kleiner als die Gruppe der Riechstörung. Insgesamt betrachtet,

## Diskussion

handelt es sich um relativ große klinische Proben, da minimal 47 Individuen in jeder Gruppe waren.

Die Testung der olfaktorischen Funktion erfolgte mittels der Sniffin' Sticks, einem validierten, objektiven und standardisierten Messinstrument mit sehr guter Reliabilität zur Unterscheidung von Norm-, Hyp- und Anosmie (Hummel et al., 1997). Der Test erfordert jedoch eine beträchtliche Mitarbeit sowie Konzentration, Auffassungsvermögen, Ausdauer und Motivation durch den Probanden. Andernfalls können die Ergebnisse beeinträchtigt werden. Daher kommt auch dem Untersucher eine wichtige Aufgabe zu, indem er die Probanden anspricht und motiviert konzentriert mitzuarbeiten. Daneben gibt es noch weitere Einflussfaktoren, die bei der Interpretation der Testergebnisse berücksichtigt werden müssen. Beispielsweise ist für die Identifikation von Bedeutung, inwieweit Gerüche bekannt sind. Durch die Forced-Choice-Methode ist außerdem das zufällige Auswählen der richtigen Antwort möglich (Göktas et al., 2018) und zusätzlich können Probanden die Ergebnisse direkt beeinflussen, indem sie absichtlich anders antworten. Zudem schwankt die Geruchsschwellenleistung intraindividuell täglich (Stevens et al., 1988).

Die Testung des Schmeckvermögens erfolgte mit den Schmeckstreifen, einem Test mit überschwelligen Proben zur globalen Bestimmung der Schmeckfunktion. Dabei wird jedoch die gustatorische Fähigkeit mit Schwelle, Diskrimination und Identifikation der Patienten nicht vollumfänglich erfasst. Auch regionale Störungen können nicht detektiert werden, sodass die überschwellige Testung nur als Screening-Verfahren verwendet werden sollte. Außerdem kann mit dem Schmeckstreifentest lediglich auf quantitative Schmeckstörungen überprüft werden, obwohl eine qualitative Schmeckstörung, wie Parageusie oder Phantogeusie, am häufigsten ist (AWMF, 2016).

Die depressiven Symptome der Probanden wurden mittels BDI, einem Selbstbeurteilungsfragebogen mit 21 Fragen, untersucht. Dabei handelt es sich um ein objektives und zuverlässiger Testinstrument mit langjähriger Praxisbewährung sowie guter Validität, wobei jedoch eine mangelnde Differenzierbarkeit zwischen Angst und Depression besteht (Wintjen and Petermann, 2010). Er ist mit seinem klaren Aufbau schnell und einfach anwendbar, dient jedoch ausschließlich dem Aufdecken einer depressiven Symptomatik, ohne dass eine differenzierte klinische Diagnose gestellt werden kann.

### 5.3 Limitierende Faktoren

Die Aussagekraft der durchgeführten Studie wird durch mehrere Faktoren limitiert, wovon einige bereits im vorherigen Kapitel erläutert wurden. Dazu zählt zum einen die

## *Diskussion*

Unausgewogenheit der Stichprobengrößen, die zwischen 47 und 804 Probanden schwankt, und dadurch die statistischen Analysen beeinträchtigen kann. Zudem war auch das Alter zwischen den einzelnen Gruppen signifikant verschieden, sodass es zwar als Kovariable mit einbezogen wurde, aber die kleine Stichprobengröße und das jüngere Alter der Kontrollgruppe das Ergebnis dennoch beeinflusst haben könnten. Mit zunehmendem Alter verändern sich die chemosensorischen Organe durch nachlassende Regenerationsfähigkeit, Verlust der Selektivität von Rezeptorzellen sowie einem verschlechterten Transport der Duftstoffe zu den Riechsinneszellen, Abnahme von Enzymen, Veränderungen von Neurotransmittern und akkumulierenden schädigenden Einflüssen (virale Infektionen, Traumata) auf das Riechepithel (Doty and Kamath, 2014). Dies führt insbesondere zu einem Nachlassen der Riechschwelle. Diskrimination und Identifikation, bei welchen überschwellige Gerüche detektiert werden und welche auf kognitiven Prozessen beruhen, sind in der Regel weniger betroffen (Hummel et al., 2007). Das abnehmende Riechvermögen betrifft in etwa die Hälfte aller 65- bis 80- Jährigen (Doty and Kamath, 2014).

Weitere Limitationen umfassen die bereits aufgeführten Messmethoden des BDI und der Schmecksprays. Wie bereits erwähnt, scheint die Prüfung des Schmeckvermögens möglicherweise zu grob zu sein, um die gustatorische Fähigkeit der Patienten vollumfänglich zu erfassen und somit Korrelationen zwischen gustatorischer Funktion und Depression aufdecken zu können. So war beispielsweise bei Auswertung der Schmecksprays der Unterschied zwischen Patienten mit Schmeckstörungen und der Kontrollgruppe nicht signifikant, obwohl dieser allein aufgrund der Einteilung in die Gruppen vorhanden sein müsste. Die Depression wurde ausschließlich mittels BDI beurteilt, welcher jedoch nur die Schwere der depressiven Symptome abschätzt und sich nicht zur alleinigen Diagnose einer schweren Depression eignet. Weitere Diagnostik wie klinische Anamnesegespräche durch einen Psychiater fehlen, sodass sich diese Studie eher auf die depressiven Symptome als auf die Erkrankung Depression fokussiert. Folglich sollten die präsentierten Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

## 6 Zusammenfassung

**Hintergrund und Zielsetzung:** Depression und chemosensorische Störungen sind weit verbreitete chronische Krankheitsbilder mit schweren Langzeitbeeinträchtigungen und großem Einfluss auf die sozialen Fertigkeiten, die persönlichen Beziehungen sowie die Lebensqualität (Rochet et al., 2018). Riech- und Schmeckeeinflüsse beeinflussen die emotionale Verarbeitung und führen bei Beeinträchtigung zu einer erhöhten Verwundbarkeit gegenüber depressiven Erkrankungen. Unklar ist dabei, inwieweit die Kombination chemosensorischer Störungen, der Schweregrad oder die Ursache des Funktionsverlustes Einfluss auf eine Depression haben. Diese Zusammenhänge genauer zu analysieren, war das Ziel dieser Studie.

**Methoden:** Dafür wurden 961 Patientendaten des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden verwendet. Es handelt sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, bestehend aus 62 gesunden Kontrollen und 899 Patienten mit chemosensorischen Störungen. Es war eine ausführliche Hals-Nasen-Ohren-Untersuchung mit endoskopischer Untersuchung der Nase, eine strukturierte Anamnese, eine standardisierte Riech- und Schmecktestung mittels Sniffin' Sticks und Schmecksprays sowie eine psychologische Diagnostik in Form des deutschen Beck-Depression-Inventars (BDI) erfolgt. Zudem waren Informationen über Ursache und Dauer der Erkrankung sowie der Body-Mass-Index erfasst worden. Die statistischen Analysen erfolgten mit der Statistik- und Analyse-Software SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

**Ergebnisse:** Die Analyse der Daten ergab, dass Patienten mit kombinierter Riech- und Schmeckstörung signifikant höhere Werte im BDI zeigten im Vergleich zu Patienten mit reinen Riechstörungen und der Kontrollgruppe. Dabei war der Anteil von milder und moderater Depression bei diesen Probanden ebenfalls signifikant erhöht und damit verbunden der Anteil von minimaler Depression reduziert. Außerdem hatten Frauen im Vergleich zu Männern höhere Depressionswerte. Beim Vergleich zwischen Patienten mit Hyposmie und Anosmie bestätigte sich, dass anosmische Patienten höhere Depressionswerte zeigten. Außerdem zeigte die Studie, dass Patienten mit traumatischer Ursache ihrer Erkrankung höhere Ergebnisse im BDI und eine schlechtere Riechleistung im Vergleich zu Probanden mit sinunasaler, idiopathischer oder infektiöser Ursache hatten. Abschließende Korrelations- und Regressionsanalysen über alle Teilnehmer lassen vermuten, dass eine reduzierte Riechleistung mit erhöhten Depressionswerten assoziiert ist. Über alle Analysen erwies sich das Alter, jedoch nicht das Geschlecht, als Einflussfaktor.



*Zusammenfassung*

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse der Studie bestätigen die Hypothese, dass eine gleichzeitige Abnahme von olfaktorischen und gustatorischen Zuflüssen emotionale Dysfunktionen verstärken und einige Patienten unter schwereren depressiven Symptomen leiden. Daher sollte in der klinischen Praxis, sowohl bei Patienten mit gemischten chemosensorischen Störungen als auch bei Patienten mit Anosmie vermehrt auf depressive Symptome geachtet werden und eventuell ein Screeningverfahren in Erwägung gezogen werden. Regelmäßige olfaktorische und gustatorische Exposition könnte zudem als ergänzende therapeutische Strategie genutzt werden, um depressive Symptome zu lindern.

## 7 Summary

**Background and objective:** Depression and chemosensory disorder are common diseases inducing long-term impairments and have a major impact on social skills, relationships and quality of life (Rochet et al., 2018). Chemosensory input can influence emotional processing and lead to an increased vulnerability to depression if they are impaired. However, the impact of a combination of chemosensory dysfunction, the severity, or the cause for the loss of function on depression remains unclear.

**Methods:** Therefore 961 subjects at the Smell and Taste Clinic at the Department of Otorhinolaryngology of the University Hospital in Dresden were included. It is a retrospective case-control study consisting of 62 healthy controls and 899 patients with chemosensory disorders. All subjects received a detailed otorhinolaryngological examination including nasal endoscopy, a structured history, a standardized test for smell and taste function using “Sniffin’ Sticks” and “taste sprays” as well as a psychological diagnosis using the German version of Beck’s Depression Inventory (BDI). Furthermore, information was obtained on cause and duration of the disorder and the body mass index. Statistical analysis was performed using the SPSS software package (Statistical Packages for Social Sciences, vs. 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

**Results:** The analysis of the data showed that patients with combined olfactory and gustatory disorders had significantly higher depression scores than patients with smell disorders only and controls. These participants exhibited significantly higher proportions of mild and moderate depression and therefore the proportion of minimal depression was reduced. Furthermore, women had higher depression scores than men. Comparing patients with hyposmia and anosmia, this study confirmed that anosmia patients exhibited higher depression scores. In addition, patients from the posttraumatic group had higher depression scores and lower smell scores than patients with sinunasal, idiopathic, or postinfectious causes of chemosensory dysfunction. Correlation and regression analysis across all participants and patients with chemosensory disorders suggested that reduced olfactory function is associated with enhanced depression scores. Age, but not sex, was found to be an influencing factor in all analysis.

**Conclusion:** The results of the study confirm the hypothesis that a simultaneous decrease input of olfaction and gustation seems to have additive effect on the exacerbation of emotional dysfunction and some patients suffer from more severe depressive symptoms. Therefore, in clinical practice, more attention should be paid to depressive symptoms in patients with mixed chemosensory disorders, as well as in patients with anosmia, and a screening method should

*Summary*

be considered. Regular olfactory and gustatory exposures may serve as a supplementary therapeutic strategy to relieve depressive symptoms.

## 8 Literaturverzeichnis

- Ache B. W., Young J. M. 2005. Olfaction: diverse species, conserved principles. *Neuron* 48, 3, 417–430. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.10.022.
- Andersen S. B., McMahon B., Madsen M. K., Knudsen G. M., Holst K. K., Møller P., Hageman I. 2014. Sweet taste sensitivity is influenced by 5-HTTLPR genotype and affected in seasonal affective disorder. *Psychiatry research* 220, 1-2, 727–729. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.07.045.
- 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, 2-3, 190–196. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.11.016.
- 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, 7, 1315–1325. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.003.
- Avery D. H., Holtzheimer P. E., Fawaz W., Russo J., Neumaier J., Dunner D. L., Haynor D. R., Claypoole K. H., Wajdik C., Roy-Byrne P. 2006. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biological Psychiatry* 59, 2, 187–194. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.07.003.
- AWMF. 2016. Riech- und Schmeckstörungen. S2k-Leitlinie 017/050. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-050I\\_S2k\\_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen\\_2017-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050I_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2017-03.pdf).
- Beck A. T. 1976. Cognitive therapy and the emotional disorders. New York, N.Y.: Penguin. 356 S.
- BECK A. T., WARD C. H., MENDELSON M., MOCK J., ERBAUGH J. 1961. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry* 4, 561–571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
- Berlin I., Givry-Steiner L., Lecrubier Y., Puech A. J. 1998. Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and schizophrenic patients in comparison with healthy subjects. *Eur. psychiatr.* 13, 6, 303–309. DOI: 10.1016/S0924-9338(98)80048-5.
- Bojanowski V., Hummel T. 2012. Retronasal perception of odors. *Physiology & Behavior* 107, 4, 484–487. DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.03.001.

- Burdach K. J., Doty R. L. 1987. The effects of mouth movements, swallowing, and spitting on retronasal odor perception. *Physiology & Behavior* 41, 4, 353–356. DOI: 10.1016/0031-9384(87)90400-8.
- Canbeyli R. 2010. Sensorimotor modulation of mood and depression: an integrative review. *Behavioural brain research* 207, 2, 249–264. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.11.002.
- Coelho D. H., Costanzo R. M. 2016. Posttraumatic olfactory dysfunction. *Auris, nasus, larynx* 43, 2, 137–143. DOI: 10.1016/j.anl.2015.08.006.
- Croy I., Hummel T. 2017. Olfaction as a marker for depression. *Journal of neurology* 264, 4, 631–638. DOI: 10.1007/s00415-016-8227-8.
- Croy I., Negoias S., Novakova L., Landis B. N., Hummel T. 2012. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PloS one* 7, 3, e33365. DOI: 10.1371/journal.pone.0033365.
- Croy I., Negoias S., Symmank A., Schellong J., Joraschky P., Hummel T. 2013. Reduced olfactory bulb volume in adults with a history of childhood maltreatment. *Chemical senses* 38, 8, 679–684. DOI: 10.1093/chemse/bjt037.
- Croy I., Nordin S., Hummel T. 2014a. Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chemical senses* 39, 3, 185–194. DOI: 10.1093/chemse/bjt072.
- Croy I., Springborn M., Lötsch J., Johnston A. N. B., Hummel T. 2011. Agreeable smellers and sensitive neurotics--correlations among personality traits and sensory thresholds. *PloS one* 6, 4, e18701. DOI: 10.1371/journal.pone.0018701.
- Croy I., Symmank A., Schellong J., Hummel C., Gerber J., Joraschky P., Hummel T. 2014b. Olfaction as a marker for depression in humans. *Journal of affective disorders* 160, 80–86. DOI: 10.1016/j.jad.2013.12.026.
- Deems D. A., Doty R. L., Settle R. G., Moore-Gillon V., Shaman P., Mester A. F., Kimmelman C. P., Brightman V. J., Snow J. B. 1991. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 117, 5, 519–528. DOI: 10.1001/archotol.1991.01870170065015.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF. 2015. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. DOI: 10.6101/AZQ/000364.
- Doty R. L., Kamath V. 2014. The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in psychology* 5, 20. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00020.

- D'Sa C., Duman R. S. 2002. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar disorders* 4, 3, 183–194. DOI: 10.1034/j.1399-5618.2002.01203.x.
- Ferdenzi C., Schaal B., Roberts S. C. 2010. Family scents: developmental changes in the perception of kin body odor? *Journal of chemical ecology* 36, 8, 847–854. DOI: 10.1007/s10886-010-9827-x.
- Frings S., Müller F. 2016. Gustatorisches und olfaktorisches System. In: Behrends J., Bischofberger J., Deutzmann R., Ehmke H., Frings S., Grissmer S., Hoth M., Kurtz A., Leipziger J., Müller F., Pedain C., Rettig J., Wagner C., Wischmeyer E. (Hrsg.). *Duale Reihe Physiologie*, 3. Aufl.: Georg Thieme Verlag, S. 707–715. [https://eref.thieme.de/ebooks/1502150#/ebook\\_1502150\\_SL62150503](https://eref.thieme.de/ebooks/1502150#/ebook_1502150_SL62150503).
- Furtado M., Katzman M. A. 2015. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry research* 229, 1-2, 27–36. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.06.009.
- Göktas Ö., Fräßdorf S., Walliczek-Dworschak U., Han P., Hummel T. 2018. Beurteilung der chemosensorischen Funktion mit validierten Riech- und Schmecktests. *Laryngo-rhinotologie*, 344–356. DOI: 10.1055/s-0043-124025.
- Groot J. H. B. de, Smeets M. A. M., Rowson M. J., Bulsing P. J., Blonk C. G., Wilkinson J. E., Semin G. R. 2015. A sniff of happiness. *Psychological science* 26, 6, 684–700. DOI: 10.1177/0956797614566318.
- Han P., Georgi M., Cuevas M., Haehner A., Gudziol V., Hummel T. 2018. Decreased electrogustometric taste sensitivity in patients with acquired olfactory dysfunction. *Rhinology* 56, 2, 158–165. DOI: 10.4193/Rhin17.186.
- Hedner M., Larsson M., Arnold N., Zucco G. M., Hummel T. 2010. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 32, 10, 1062–1067. DOI: 10.1080/13803391003683070.
- Henry C., Dargél A. A. 2018. What can we learn about mood disorders from olfactory processes? *Bipolar disorders* 20, 6, 562–563. DOI: 10.1111/bdi.12660.
- 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, 3, 237–243. DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.

- Hummel T., Rissom K., Reden J., Hähner A., Weidenbecher M., Hüttenbrink K.-B. 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope* 119, 3, 496–499. DOI: 10.1002/lary.20101.
- Hummel T., Sekinger B., Wolf S. R., Pauli E., Kobal G. 1997. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses* 22, 1, 39–52. DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.
- Hummel T., Welge-Lüssen A. 2009. Erfassung des Riech- und Schmeckvermögens. In: Hummel T., Welge-Lüssen A. (Hrsg.). *Riech- und Schmeckstörungen*: Georg Thieme Verlag, S. 42–59. [https://eref.thieme.de/ebooks/1111382#/ebook\\_1111382\\_SL45859324](https://eref.thieme.de/ebooks/1111382#/ebook_1111382_SL45859324).
- Hüttenbrink K.-B., Hummel T., Berg D., Gasser T., Hähner A. 2013. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Deutsches Arzteblatt international* 110, 1-2, 1-7. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0001.
- Jacobi F., Höfler M., Strehle J., Mack S., Gerschler A., Scholl L., Busch M. A., Maske U., Hapke U., Gaebel W., Maier W., Wagner M., et al. 2016. Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul "Psychische Gesundheit" (DEGS1-MH). *Der Nervenarzt*, 1, 77–90. DOI: 10.1007/s00115-013-3961-y.
- Jacobs B. L., van Praag H., Gage F. H. 2000. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular psychiatry* 5, 3, 262–269. DOI: 10.1038/sj.mp.4000712.
- Joiner T. E., Perez M. 2004. Phenylthiocarbamide tasting and family history of depression, revisited: low rates of depression in families of supertasters. *Psychiatry research* 126, 1, 83–87. DOI: 10.1016/j.psychres.2003.12.020.
- Kahle W., Frotscher M., Spitzer G. 2009. Nervensystem und Sinnesorgane. 10., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme. 423 S.
- 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. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.009.
- Keller A. 2011. Attention and olfactory consciousness. *Frontiers in psychology* 2, 380. DOI: 10.3389/fpsyg.2011.00380.
- Kempermann G., Kronenberg G. 2003. Depressed new Neurons?—Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biological Psychiatry* 54, 5, 499–503. DOI: 10.1016/S0006-3223(03)00319-6.

- Kessler H. 2015. Methodische Grundlagen. In: Kessler H. (Hrsg.). *Kurzlehrbuch Medizinische Psychologie und Soziologie*, 3. Aufl.: Georg Thieme Verlag, S. 53–92. [https://eref.thieme.de/ebooks/1111887#/ebook\\_1111887\\_SL45998527](https://eref.thieme.de/ebooks/1111887#/ebook_1111887_SL45998527).
- Khil L., Wellmann J., Berger K. 2015. Impact of combined sensory impairments on health-related quality of life. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 24, 9, 2099–2103. DOI: 10.1007/s11136-015-0941-7.
- Kim D., Chung S., Lee S. H., Koo J. H., Lee J.-H., Jahng J. W. 2017. Decreased expression of 5-HT1A in the circumvallate taste cells in an animal model of depression. *Archives of oral biology* 76, 42–47. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.01.005.
- Kircanski K., Joormann J., Gotlib I. H. 2012. Cognitive Aspects of Depression. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science* 3, 3, 301–313. DOI: 10.1002/wcs.1177.
- Kobal G., Klimek L., Wolfensberger M., Gudziol H., Temmel A., Owen C. M., Seeber H., Pauli E., Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European archives of oto-rhino-laryngology : 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* 257, 4, 205–211. DOI: 10.1007/s004050050223.
- Koenigs M., Grafman J. 2009. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural brain research* 201, 2, 239–243. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.03.004.
- 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, 6, 479–486. DOI: 10.1093/chemse/bjw061.
- Komori T., Fujiwara R., Tanida M., Nomura J., Yokoyama M. M. 1995. Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *Neuroimmunomodulation* 2, 3, 174–180. DOI: 10.1159/000096889.
- Landis B. N., Just T. 2009. Schmeckstörungen. In: Hummel T., Welge-Lüssen A. (Hrsg.). *Riech- und Schmeckstörungen*: Georg Thieme Verlag, S. 95–106. [https://eref.thieme.de/ebooks/1111382#/ebook\\_1111382\\_SL45860781](https://eref.thieme.de/ebooks/1111382#/ebook_1111382_SL45860781).
- Lapid H., Shushan S., Plotkin A., Voet H., Roth Y., Hummel T., Schneidman E., Sobel N. 2011. Neural activity at the human olfactory epithelium reflects olfactory perception. *Nature neuroscience* 14, 11, 1455–1461. DOI: 10.1038/nn.2926.



- Laska M., Seibt A., Weber A. 2000. 'Microsmatic' primates revisited: olfactory sensitivity in the squirrel monkey. *Chemical senses* 25, 1, 47–53. DOI: 10.1093/chemse/25.1.47;
- Lepousez G., Valley M. T., Lledo P.-M. 2013. The impact of adult neurogenesis on olfactory bulb circuits and computations. *Annual review of physiology* 75, 339–363. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183731.
- Li Q., Yang D., Wang J., Liu L., Feng G., Li J., Liao J., Wei Y., Li Z. 2015. Reduced amount of olfactory receptor neurons in the rat model of depression. *Neuroscience letters* 603, 48–54. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.07.007.
- 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, 2-3, 187–191. DOI: 10.1016/j.jad.2005.11.012.
- Lötsch J., Hummel T. 2019. Clinical Usefulness of Self-Rated Olfactory Performance-A Data Science-Based Assessment of 6000 Patients. *Chemical senses* 44, 6, 357–364. DOI: 10.1093/chemse/bjz029.
- Lötsch J., Schaeffeler E., Mittelbronn M., Winter S., Gudziol V., Schwarzacher S. W., Hummel T., Doehring A., Schwab M., Ultsch A. 2014. Functional genomics suggest neurogenesis in the adult human olfactory bulb. *Brain structure & function* 219, 6, 1991–2000. DOI: 10.1007/s00429-013-0618-3.
- Manzini I., Czesnik D. 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Schmeckens. In: Hummel T., Welge-Lüssen A. (Hrsg.). *Riech- und Schmeckstörungen*: Georg Thieme Verlag, S. 27–41. [https://eref.thieme.de/ebooks/1111382#/ebook\\_1111382\\_SL45859093](https://eref.thieme.de/ebooks/1111382#/ebook_1111382_SL45859093).
- Marine N., Borianna A. 2014. Olfactory markers of depression and Alzheimer's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 45, 262–270. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.06.016.
- McCaffrey R. J., Duff K., Solomon G. S. 2000. Olfactory dysfunction discriminates probable Alzheimer's dementia from major depression: a cross-validation and extension. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 12, 1, 29–33. DOI: 10.1176/jnp.12.1.29.
- McGann J. P. 2017. Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science (New York, N.Y.)* 356, 6338, 1–6. DOI: 10.1126/science.aam7263.
- Mineur Y. S., Belzung C., Crusio W. E. 2007. Functional implications of decreases in neurogenesis following chronic mild stress in mice. *Neuroscience* 150, 2, 251–259. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.09.045.

- Mueller C., Kallert S., Renner B., Stiasny K., Temmel A. F. P., Hummel T., Kobal G. 2003. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". *Rhinology* 41, 1, 2–6.
- Nagai M., Matsumoto S., Endo J., Sakamoto R., Wada M. 2015. Sweet taste threshold for sucrose inversely correlates with depression symptoms in female college students in the luteal phase. *Physiology & Behavior* 141, 92–96. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.01.003.
- Naudin M., El-Hage W., Gomes M., Gaillard P., Belzung C., Atanasova B. 2012. State and trait olfactory markers of major depression. *PloS one* 7, 10, e46938. DOI: 10.1371/journal.pone.0046938.
- Naudin M., Mondon K., El-Hage W., Perriot E., Boudjarane M., Desmidt T., Lorette A., Belzung C., Hommet C., Atanasova B. 2015. Taste identification used as a potential discriminative test among depression and Alzheimer's disease in elderly: A pilot study. *Psychiatry research* 228, 2, 228–232. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.03.021.
- Negoias S., Croy I., Gerber J., Puschmann S., Petrowski K., Joraschky P., Hummel T. 2010. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 169, 1, 415–421. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.012.
- Negoias S., Hummel T., Symmank A., Schellong J., Joraschky P., Croy I. 2016. Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder. *Brain imaging and behavior* 10, 2, 367–372. DOI: 10.1007/s11682-015-9400-x.
- Oral E., Aydin M. D., Aydin N., Ozcan H., Hacimuftuoglu A., Sipal S., Demirci E. 2013. How olfaction disorders can cause depression? The role of habenular degeneration. *Neuroscience* 240, 63–69. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.026.
- 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. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.033.
- Pause B. M., Miranda A., Göder R., Aldenhoff J. B., Ferstl R. 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research* 35, 5, 271–277. DOI: 10.1016/S0022-3956(01)00029-2.
- Payk T. R., Brüne M. 2017. Beck Depressions-Inventar Revision (BDI-II). In: Payk T. R., Brüne M. (Hrsg.). *Checkliste Psychiatrie und Psychotherapie*, 7. Aufl.: Georg Thieme Verlag, S. 73–74. [https://eref.thieme.de/ebooks/2019713#/ebook\\_2019713\\_SL77904491](https://eref.thieme.de/ebooks/2019713#/ebook_2019713_SL77904491).

- Pentzek M., Grass-Kapanke B., Ihl R. 2007. Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging clinical and experimental research* 19, 3, 255–258. DOI: 10.1007/BF03324698.
- Pitschel-Walz G. 2018. Depressive Episode (F32) und rezidivierende depressive Störung (F33). In: Leucht S., Förstl H. (Hrsg.). *Kurzlehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie*, 2. Aufl.: Georg Thieme Verlag, S. 104–113. [https://eref.thieme.de/ebooks/2345381#/ebook\\_2345381\\_SL44297398](https://eref.thieme.de/ebooks/2345381#/ebook_2345381_SL44297398).
- Ponsford J., Alway Y., Gould K. R. 2018. Epidemiology and Natural History of Psychiatric Disorders After TBI. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 30, 4, 262–270. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.18040093.
- Porter R., Moore J. 1981. Human kin recognition by olfactory cues☆. *Physiology & Behavior* 27, 3, 493–495. DOI: 10.1016/0031-9384(81)90337-1.
- Prehn-Kristensen A., Wiesner C., Bergmann T. O., Wolff S., Jansen O., Mehdorn H. M., Ferstl R., Pause B. M. 2009. Induction of empathy by the smell of anxiety. *PloS one* 4, 6, e5987. DOI: 10.1371/journal.pone.0005987.
- Rochet M., El-Hage W., Richa S., Kazour F., Atanasova B. 2018. Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship. *Brain sciences* 8, 5. DOI: 10.3390/brainsci8050080.
- Rolls E. T. 2004. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition* 55, 1, 11–29. DOI: 10.1016/S0278-2626(03)00277-X.
- Schiffman S. S., Zervakis J., Suggs M. S., Budd K. C., Iuga L. 2000. Effect of Tricyclic Antidepressants on Taste Responses in Humans and Gerbils. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 65, 4, 599–609. DOI: 10.1016/s0091-3057(99)00246-4.
- Schünke M., Schulte E., Schumacher U., Voll M., Wesker K. 2011-2012. Prometheus LernAtlas der Anatomie Kopf, Hals und Neuroanatomie. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme. 584 S.
- 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, 4, 450–456. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2008.01824.x.
- Sela L., Sobel N. 2010. Human olfaction: a constant state of change-blindness. *Experimental brain research* 205, 1, 13–29. DOI: 10.1007/s00221-010-2348-6.
- Shepherd G. M. 2004. The human sense of smell: are we better than we think? *PLoS biology* 2, 5, E146. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020146.

- 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, 9, 1122–1128. DOI: 10.1080/02699052.2018.1483028.
- Siopi E., Denizet M., Gabellec M.-M., Chaumont F. de, Olivo-Marin J.-C., Guilloux J.-P., Lledo P.-M., Lazarini F. 2016. Anxiety- and Depression-Like States Lead to Pronounced Olfactory Deficits and Impaired Adult Neurogenesis in Mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 36, 2, 518–531. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2817-15.2016.
- Solomon G. S., Petrie W. M., Hart J. R., Brackin H. B. 1998. Olfactory dysfunction discriminates Alzheimer's dementia from major depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 10, 1, 64–67. DOI: 10.1176/jnp.10.1.64.
- Song C., Leonard B. E. 2005. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 29, 4-5, 627–647. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.010.
- Sorokowska A., Albrecht E., Hummel T. 2015. Reading first or smelling first? Effects of presentation order on odor identification. *Attention, perception & psychophysics* 77, 3, 731–736. DOI: 10.3758/s13414-014-0811-3.
- Sperling W., Biermann T., Spannenberger R., Clepce M., Padberg F., Reulbach U., Kornhuber J., Thuerauf N. 2011. Changes in gustatory perceptions of patients with major depression treated with vagus nerve stimulation (VNS). *Pharmacopsychiatry* 44, 2, 67–71. DOI: 10.1055/s-0030-1268427.
- Stevens J. C., Cain W. S., Burke R. J. 1988. Variability of olfactory thresholds. *Chemical senses* 13, 4, 643–653. DOI: 10.1093/chemse/13.4.643.
- Stevenson R. J. 2010. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chemical senses* 35, 1, 3–20. DOI: 10.1093/chemse/bjp083.
- Stuck B. A., Beule A., Damm M., Gudziol H., Hüttenbrink K.-B., Landis B. N., Renner B., Sommer J. U., Uecker F. C., Vent J., Hummel T. 2014. Positionspapier "Die chemosensorische Testung bei der gutachterlichen Abklärung von Riechstörungen". *Laryngo- rhino- otologie*, 327–329. DOI: 10.1055/s-0033-1364034.
- 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, 5, 827–834. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.03.030.

- Takahashi T., Nishikawa Y., Yücel M., Whittle S., Lorenzetti V., Walterfang M., Sasabayashi D., Suzuki M., Pantelis C., Allen N. B. 2016. Olfactory sulcus morphology in patients with current and past major depression. *Psychiatry research. Neuroimaging* 255, 60–65. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2016.07.008.
- Tamura Y., Takahashi K., Takata K., Eguchi A., Yamato M., Kume S., Nakano M., Watanabe Y., Kataoka Y. 2016. Noninvasive Evaluation of Cellular Proliferative Activity in Brain Neurogenic Regions in Rats under Depression and Treatment by Enhanced 18FFLT-PET Imaging. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 36, 31, 8123–8131. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0220-16.2016.
- Walliczek-Dworschak U., Hummel T. 2017. The Human Sense of Olfaction. *Facial plastic surgery : FPS* 33, 4, 396–404. DOI: 10.1055/s-0037-1603828.
- Wegener B.-A., Croy I., Hähner A., Hummel T. 2018. Olfactory training with older people. *International journal of geriatric psychiatry* 33, 1, 212–220. DOI: 10.1002/gps.4725.
- Willner P., Scheel-Krüger J., Belzung C. 2013. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37, 10 Pt 1, 2331–2371. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.12.007.
- 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, 39, 8903–8907. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1569-05.2005.
- Wintjen L., Petermann F. 2010. Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 58, 3, 243–245. DOI: 10.1024/1661-4747.a000033.
- Witt M., Hansen A. 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T., Welge-Lüssen A. (Hrsg.). *Riech- und Schmeckstörungen*: Georg Thieme Verlag, S. 12–26. [https://eref.thieme.de/ebooks/1111382#/ebook\\_1111382\\_SL45858713](https://eref.thieme.de/ebooks/1111382#/ebook_1111382_SL45858713).
- Xu J., Xu H., Liu Y., He H., Li G. 2015. Vanillin-induced amelioration of depression-like behaviors in rats by modulating monoamine neurotransmitters in the brain. *Psychiatry research* 225, 3, 509–514. DOI: 10.1016/j.pscychres.2014.11.056.
- Yuan T.-F., Slotnick B. M. 2014. Roles of olfactory system dysfunction in depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 54, 26–30. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.05.013.

Yun-Feng Z. 2015. A Short Glance at the Role of Olfaction in Depression. *Arch Depress Anxiety*, 55–57. DOI: 10.17352/2455-5460.000024.

