

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

Verlauf depressiver Symptomatik in Abhängigkeit von der Riechfunktion

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

Leonie Klara Hoffmann
aus München

Dresden, 2022

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.:

.....

Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

Die Eintragung der Gutachter und Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigung) erfolgt nach Festlegung von Seiten der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Die oben genannten Eintragungen werden durch die Doktoranden nach der Verteidigung zwecks Übergabe der fünf Pflichtexemplare an die Zweigbibliothek Medizin in gedruckter Form oder handschriftlich vorgenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einführung	1
2 Theoretische Grundlagen	5
2.1 Das olfaktorische System	5
2.1.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems.....	5
2.1.2 Bedeutung des Geruchssinnes.....	7
2.2 Riechstörungen: eine unterschätzte Volkskrankheit	8
2.2.1 Epidemiologie	9
2.2.2 Ätiologie und Therapie	9
2.3 Unipolare Depressionen: eine stigmatisierte Volkskrankheit.....	11
2.3.1 Epidemiologie	11
2.3.2 Klassifikation.....	12
2.3.3 Symptomatik und Diagnosestellung.....	13
2.3.4 Ätiopathogenese	14
2.3.4.1 Monofaktorielle Erklärungsansätze.....	15
2.3.4.2 Integratives Vulnerabilitäts-Stress-Modell.....	16
2.4 Riechstörungen und Depressionen.....	16
3 Zielsetzung der Untersuchung	19
4 Material und Methoden.....	20
4.1 Studienpopulation	20
4.2 Studienablauf.....	21
4.2.1 Fragebogen zur Selbsteinschätzung des Riechvermögens	22
4.2.2 Erfassung depressiver Symptomatik: Allgemeine Depressionsskala – Langform.....	22
4.2.3 Olfaktorische Leistungstestung: Sniffin` Sticks.....	24
4.2.3.1 Schwellentest	25
4.2.3.2 Diskriminationsstest	26
4.2.3.3 Identifikationstest.....	27
4.3 Statistische Auswertung	28
5 Ergebnisse	30
5.1 Selbsteinschätzung des Riechvermögens.....	30
5.2 Allgemeine Depressionsskala – Langform	31
5.3 Riechtestung.....	35
5.4 Querschnittanalysen der Depressions- und Riechtestvariablen.....	37
5.5 Längsschnittanalysen der Depressions- und Riechtestvariablen	40
5.6 Studienergebnisse im Überblick	44

6	Diskussion	45
6.1	Ergebnisse der Depressions- und Riechvariablen.....	45
6.2	Zusammenhang zwischen objektivierter Riechleistung und depressiver Symptomatik im Querschnitt	47
6.3	Zusammenhang zwischen subjektiver Riechleistung und depressiver Symptomatik.....	48
6.4	Zusammenhang zwischen Riechleistung und depressiver Symptomatik im Längsschnitt	49
6.5	Zusammenhang zwischen Identifikationsleistung und depressiver Symptomatik im Längsschnitt.....	51
6.6	Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie.....	53
6.7	Fazit und klinische Implikationen	55
7	Zusammenfassung	58
8	Summary	60
9	Literaturverzeichnis.....	62
10	Anhänge	74
11	Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12	Anlagen	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12.1	Anlage 1: Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens.....	78
12.2	Anlage 2: Bestätigung über die Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zentrale Projektionsorte des olfaktorischen Systems	7
Abbildung 2: Diagnosestellung und Klassifikation einer Depression nach ICD-10 Kriterien	14
Abbildung 3: Studienablauf.....	21
Abbildung 4: Dokumentation und Berechnung des Schwellenwertes	26
Abbildung 5: Sniffin` Sticks Testbatterien	27
Abbildung 6: Balkendiagramm zum Vergleich der ADS-L Mittelwerte von somatisch gesunden und vorerkrankten Personen	32
Abbildung 7: Balkendiagramm zum Vergleich der ADS-L Mittelwerte von psychisch gesunden und depressiv vorerkrankten Personen	34
Abbildung 8: Balkendiagramm zu den Riechfunktionen der gesamten Studiengruppe im Verlauf	36
Abbildung 9: Balkendiagramm zum Vergleich der Selbsteinschätzung chemosensorischer Funktionen von psychisch gesunden und als depressiv klassifizierten Personen	38
Abbildung 10: Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und Selbsteinschätzung des Riechvermögens.....	39
Abbildung 11: Balkendiagramm zum Vergleich der ADS-L Mittelwerte in Bezug auf den subjektiven Verlauf der Riechstörung.....	40
Abbildung 12: Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen den Verläufen der depressiven Symptomatik und der allgemeinen Riechfunktion.....	42
Abbildung 13: Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen den Verläufen der depressiven Symptomatik und des Identifikationsvermögens	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistiken der Selbsteinschätzung chemosensorischer Funktionen	30
Tabelle 2: Anteile klinisch relevanter Depressionen gemäß ADS-L.....	31
Tabelle 3: Deskriptive Statistiken der ADS-L der gesamten, dysosmischen und normosmischen Studiengruppe	31
Tabelle 4: Deskriptive Statistiken der ADS-L von psychisch gesunden und depressiv vorerkrankten Personen	33
Tabelle 5: Einteilung der Studiengruppe nach Vorliegen und Schwere der Riechstörung ...	35
Tabelle 6: Deskriptive Statistiken der Sniffin` Sticks Testungen	35
Tabelle 7: Deskriptive Statistiken der Selbsteinschätzung chemosensorischer Funktionen von psychisch gesunden und depressiv klassifizierten Personen	38
Tabelle 8: Ergebnisse der Pearson Korrelationsanalysen der gesamten-, dysosmischen und normosmischen Studiengruppe	41

Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressionsskala
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
APA	American Psychiatric Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ADS-L	Allgemeine Depressionsskala – Langform
BDI	Beck Depression Inventory (Beck Depressions-Inventar)
BO	Bulbus Olfactorius
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5 th Edition (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen in der 5. Auflage)
ICD-10	International Statistical Classification of Disease – 10 th Revision (statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Überarbeitung)
M	Mittelwert
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OFC	Orbitofrontaler Cortex
o.J.	Ohne Jahr
PC	Piriformer Cortex
PEA	Phenylethylalkohol
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SDI-Wert	Schwelle/Diskrimination/Identifikations-Wert
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Einführung

Dem Geruchssinn kommt unter den menschlichen Sinnen eine spezielle Bedeutung zu. Evolutionär besitzt er drei Aufgaben: Gefahrenmeidung, Nahrungsaufnahme und Steuerung sozialer Interaktionen (Stevenson, 2010). So verdanken unsere Vorfahren geruchsassoziierten Verhaltensweisen wie angstgesteuerten Fluchtreaktionen auf Umweltgefahren, aber auch der Unterscheidung zwischen essbarer und giftiger Nahrung das Überleben (Kohli et al., 2016). Mit der Weiterentwicklung unserer Hirn-, aber auch unserer Gesellschaftsstrukturen ist der moderne Mensch weniger auf seine evolutionär überlebenswichtigen Funktionen angewiesen. Das Riechen weicht einem Überfluss an visuellen Stimuli sowie dem hektischen, optimierten Alltag. So fehlt uns oft die Zeit, um an den Blumen zu riechen, an denen wir vorbeieilen oder wir starren auf unser Telefon, statt den in der Luft liegenden Frühling zu wahrzunehmen. Folglich wird das Riechen in seiner Bedeutung meist den anderen vier Sinnen hintenangestellt, obwohl Gerüche uns durch alle Aspekte des Alltags begleiten und dabei unsere Gefühle, Erinnerungen und Verhaltensweisen prägen (Albrecht & Wiesmann, 2006; Vernet-Maury et al., 1999; Zald & Pardo, 1997). Diese komplexen Verknüpfungen sind individuell und basieren auf vorherigen Expositionen und den dabei generierten Affekten und Erinnerungen (Li et al., 2006; Rolls, 2004). So löst der köstliche Geruch eines frisch gebackenen Baguettes Erinnerungen an unseren letzten Urlaub in Frankreich aus. Den Duft der Partnerin oder des Partners verbinden wir mit Gefühlen der Geborgenheit und Liebe, wohingegen man manche Menschen einfach nicht riechen kann. Körpergerüche spielen eine bedeutende, jedoch häufig unterschätzte Rolle in unseren sozialen Beziehungen (Blomkvist & Hofer, 2021). Mit Riechstörungen verbundene Unsicherheiten über den eigenen Körpergeruch können beispielsweise sozialen Rückzug und Isolation fördern (Croy, Nordin et al., 2014).

Durch die im Jahr 2020 ausgebrochene Coronavirus-Pandemie rückten Riechstörungen in den Fokus der Öffentlichkeit. Jede zweite mit dem Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infizierte Person erlebt im Zusammenhang mit der neuartigen Viruserkrankung eine Einschränkung des Geruchssinnes, eine Prävalenz, die sich nach sechs Monaten lediglich halbiert (Lechien et al., 2022; Saniasiaya et al., 2021). Bereits vor dem drastischen Anstieg der Fallzahlen im Rahmen der Pandemie wies ein Fünftel der deutschen Allgemeinbevölkerung eine objektivierbare Riechstörung auf (Landis et al., 2004;

Vennemann et al., 2008). Die Auswirkungen auf die Lebensqualität sind vielseitig, wobei Lebensmittelvergiftungen und Ängste vor Umweltgefahren nur die Spitze des Eisbergs darstellen (Croy, Nordin et al., 2014).

Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass bei bis zu einem Drittel aller Betroffenen depressive Symptome auftreten (Croy, Nordin et al., 2014). Wissenschaftlich ist dieser Zusammenhang zwischen Riechstörungen und Depressionen vielfach repliziert. Eine signifikant negative Korrelation zwischen psychophysiologisch getesteter Riechleistung und Ergebnissen von Depressionsskalen wurde mehrfach bestätigt (Chen et al., 2021; Kohli et al., 2016; Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001; Pollatos et al., 2007).

In der Vergangenheit entwickelten sich verschiedenste Theorien zum Ursprung dieser Assoziation. Zum einen liegt der psychosoziale Aspekt nahe, dass Riechstörungen die Lebensqualität reduzieren und damit die Entstehung einer Depression befördern können (Croy, Nordin et al., 2014). Zum anderen bildet eine enge Verbindung zwischen Gehirnarealen des olfaktorischen und des limbischen Systems die neuroanatomische Grundlage dieser Beziehung (Gottfried, 2006). Die Riechbahn projiziert im Gegensatz zu den anderen Sinnesorganen zum Großteil direkt und ohne Filterung durch den Thalamus auf dieses Zentrum der emotionalen Verarbeitung und des Affektverhaltens (Keller, 2011; Schünke et al., 2018, S. 492). Dadurch kann ein Duftreiz emotionale Reaktionen auslösen und das teilweise sogar noch bevor dieser ins Bewusstsein rückt (Croy & Hummel, 2017). Fehlfunktionen und Volumenminderungen in den Arealen des limbischen-, beziehungsweise olfaktorischen Systems werden mit der Entstehung einer Depression in Verbindung gebracht (Drevets et al., 1992; Du et al., 2012). Diese Hintergründe legen zwar einen Zusammenhang zwischen Geruchssinn und Depressionen nahe, jedoch ist der exakte Mechanismus und die Wirkrichtung der scheinbar reziproken Beziehung noch nicht abschließend geklärt.

So wurde bei Personen mit einer zugrundeliegenden Riechstörung ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen von Depressionen dokumentiert (Eliyan et al., 2020; Hur et al., 2018; Qazi et al., 2020). Die Einschränkung des Geruchssinnes könnte beispielsweise durch eine verminderte Anregung nachgeschalteter Hirnareale des limbischen Systems eine Störung des Neurotransmitterhaushaltes und eine emotionale Dysregulation bedingen (Croy & Hummel, 2017; Rottstaedt et al., 2018). Umgekehrt könnten depressionsassoziierte Funktionsstörungen im limbischen System aber auch mit Einschränkungen der zentralen Geruchsverarbeitung in den überlappenden Hirnarealen und folglich mit einer verminderten Riechleistung einhergehen (Pause et al., 2003). Entsprechend wurden in primär depressiven Kohorten verminderte Wahrnehmungsschwellen und Riechpotenziale gemessen, welche

sich nach einer Psychotherapie normalisierten (Pause et al., 2001). So wurde der Geruchssinn sogar als ein „[...] marker for depression“ beschrieben (Croy & Hummel, 2017, Titel). Darüber hinaus werden mit Depressionen einhergehende kognitive Defizite, beziehungsweise Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen als Grund für reduzierte Riechleistungen depressiver Personen diskutiert (Croy & Hummel, 2017; Pabel et al., 2018). Insbesondere die Identifikation (Chen et al., 2018; Hedner et al., 2010; Larsson et al., 1999), aber auch die Diskrimination (Chen et al., 2019; Hedner et al., 2010) von Gerüchen scheint mit Einschränkungen der Kognition assoziiert zu sein. Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Forschungsfrage nach der Rolle der einzelnen Riechfunktionen, besonders dieser beiden kognitiv beeinflussten Komponenten, in der Beziehung zwischen Geruchssinn und Depressionen.

Sowohl die hohe Prävalenz von depressiver Symptomatik unter Riechpatientinnen und -patienten als auch die mit beiden Erkrankungen einhergehenden Auswirkungen auf die Lebensqualität unterstreichen die Notwendigkeit von Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Beitrag zur Sensibilisierung gegenüber den psychischen Auswirkungen von Riechstörungen zu leisten. Eine gewissenhafte Aufklärung der Betroffenen könnte helfen, depressive Stimmungslagen einzuordnen, professionelle Betreuung einzuleiten und somit eine Chronifizierung der zu Beginn häufig subklinischen depressiven Symptomatik zu vermeiden (Busch et al., 2013; Hautzinger et al., 2012). Bisweilen beschränkt sich die Studienlage zur Assoziation zwischen Riechstörungen und Depressionen allerdings überwiegend auf Querschnittsanalysen, welche zwar eine reziproke Beziehung bestätigen, jedoch kaum Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag ableiten lassen. Die einzige bisher veröffentlichte Längsschnittstudie deutet für Personen mit primärer Einschränkung des Duftidentifikationsvermögens ein langfristig erhöhtes Risiko für die Entwicklung depressiver Symptomatik an (Eliyan et al., 2020), lässt allerdings weder Rückschlüsse auf die anderen Riechfunktionen, noch auf mögliche kurz- bis mittelfristige Schwankungen der depressiven Symptomatik in Abhängigkeit von der Riechleistung zu. Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht von ersten Studienergebnissen zur Besserung depressiver Symptomatik nach Durchführung von Riechtraining (Wegener et al., 2018), setzt sich die vorliegende Arbeit als erste zum Ziel, den Verlauf depressiver Symptomatik im Zusammenhang mit einer kurz- bis mittelfristigen Änderung der Riechleistung beziehungsweise der einzelnen Riechfunktionen zu untersuchen. Sollte eine Regeneration des Geruchssinnes mit einer Verbesserung der Stimmungslage einhergehen, könnte der Einsatz standardisierter Screenings zur Früherkennung und Nachverfolgung psychischer Belastung durch Einschränkungen des Geruchssinnes indiziert sein. Ferner könnte eine frühzeitige Therapie der Riechstörung gegebenenfalls das Risiko für reaktive Depressionen

verringern oder bestehende depressive Symptome mildern.

2 Theoretische Grundlagen

Der folgende Abschnitt widmet sich den anatomischen und physiologischen Grundlagen des Geruchssinnes sowie dessen Funktion und Bedeutung. Ferner wird das Krankheitsbild der Riechstörung und das psychologische Störungsbild der Depression beschrieben, um anschließend den aktuellen Stand der Wissenschaft zum Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen darzulegen.

2.1 Das olfaktorische System

Die olfaktorische Sinneswahrnehmung basiert auf komplexen anatomischen und physiologischen Zusammenhängen. Primäre Sinneszellen der Riechschleimhaut binden chemische Duftstoffe und leiten einen Reiz der Peripherie über die zentrale Riechbahn an olfaktorische Areale des Gehirns weiter. Anatomische Überlappungen und komplexe Verknüpfungen zwischen Riechkortex und Gehirnarealen der Erinnerung, Emotionalität und des Affektverhaltens erlauben Assoziationen und Verhaltensweisen, welche weit über den einfachen Riecheindruck hinausreichen (Albrecht & Wiesmann, 2006). Sowohl die Differenzierung von multipotenten Stammzellen, welche unter anderem die primären Sinneszellen ersetzen, als auch die Wanderung von subventrikulären, zentralen Neuronen in den Bulbus olfactorius (BO) gewährleisten eine lebenslange Regeneration der peripheren olfaktorischen Strukturen. Diese neuronale Plastizität ist neben der engen Kopplung mit Emotionen die zweite einzigartige und bemerkenswerte Fähigkeit des Riechsystems. Sie bildet die Grundlage für eine häufig beobachtete Erholung der Riechfunktion (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 17; Murrell et al., 2005).

2.1.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems

Der Riechvorgang beginnt mit der Bindung eines Duftstoffes aus unserer Umgebung an spezifische Rezeptoren der primären Sinneszellen. Ungefähr 10 Millionen dieser olfaktorischen Rezeptorneurone befinden sich im Dach der Nasenhöhle und bilden zusammen mit undifferenzierten Basalzellen und Stützzellen das Riechepithel (Schünke et al., 2018, S. 491). Die Sinneszellen wandeln den chemischen Reiz der Duftmoleküle in ein elektrisches Signal um, welches entlang der Riechbahn fortgeleitet wird. Die Axone der bipolaren Neurone bündeln sich und tragen das Aktionspotenzial als Filae olfactoriae durch die Lamina cribrosa des Siebbeins zum darüberliegenden BO (Albrecht & Wiesmann, 2006). Hier werden die primären Sinneszellen in sogenannten olfaktorischen Glomeruli auf die zweiten Neurone der Riechbahn, die Mitralzellen, umgeschaltet (Schünke et al., 2018, S.

491). Diese Mitralzellen werden durch inhibitorische Synapsen zu Interneuronen gehemmt, welche die Weiterleitung der unzähligen Geruchssignale aus unserer Umgebung regulieren und einen kontrastierten Riecheindruck ermöglichen (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 11-26). Zur Integration und Reduktion der Signale konvergieren außerdem tausende Neurone mit gleichem, spezifischem Duftrezeptortyp auf einem oder wenigen Glomeruli (Axel, 1995; Ressler et al., 1994). Auf diesen Mechanismus wird auch die Kodierung bestimmter Geruchsqualitäten zurückgeführt. Die Aktivierung eines Glomerulus repräsentiert die Reizung eines bestimmten Rezeptortypen durch eine bestimmte Duftmolekülgruppe (Axel, 1995). Auf diese Weise ist eine olfaktorische Information durch ein geruchsspezifisches Aktivierungsmuster der Glomeruli im BO verschlüsselt (Mombaerts et al., 1996; Kauer, 1991). Da jede Mitralzelle lediglich auf einen Glomerulus projiziert, wird die Kodierung an die olfaktorischen Kerngebiete weitergeleitet (Hummel et al., 2009, S. 26).

Über den Tractus olfactorius lateralis, gebildet durch die Axone der Mitralzellen, projiziert der BO direkt auf eine Gruppe von Gehirnarealen, den primären olfaktorischen Cortex. Seine bedeutendsten Strukturen sind der Piriforme Cortex (PC), der Nucleus olfactorius anterior, das Tuberculum olfactorius, der Cortex entorhinalis und die Amygdala (Gottfried, 2010). Aus der primären Riechrinde ziehen Projektionen weiter in ein komplexes Netzwerk untereinander reziprok verknüpfter höhergeordneter Kerngebiete (siehe Abbildung 1). Hauptprojektionsort des PC, welcher als Teil des Allocortex als entwicklungs geschichtlich alt gilt, ist der Orbitofrontale Cortex (OFC), eine Struktur des Neocortex. Ferner existieren Verbindungen zum Hippocampus, Hypothalamus, ventralen Striatum sowie zur Inselrinde und zum Hirnstamm (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 21). Auch die Amygdala, ein Ort der affektiven Verarbeitung, besitzt direkte, robuste Verbindungen zum OFC. Somit spielt sie eine entscheidende Rolle in der emotionalen Beurteilung von Gerüchen (Hariri et al., 2000; Zald & Pardo, 1997). Der PC gilt als wichtigste Schaltstation auf dem Weg zum Bewusstwerden von Geruchseindrücken. Im Gegensatz zu vielen anderen Sinneseindrücken wird der Riecheindruck also zunächst im Allocortex und erst dann im Neocortex verarbeitet. Eine weitere Eigenheit des Geruchssinnes ist, dass die Signale der Peripherie auf dem Weg zum Neocortex größtenteils den Thalamus umgehen (Keller, 2011). Besonders die Amygdala und den Hippocampus, zwei untereinander verknüpfte Zentren der emotionalen Verarbeitung (Phelps, 2004), erreichen die Riecheindrücke ungefiltert. So können Gerüche Affekte hervorrufen, bevor sie durch die nachgeschaltete Verarbeitung im OFC ins Bewusstsein rücken (Croy & Hummel, 2017).

Sowohl der PC als auch der OFC, dienen der hedonischen Wertung (angenehm oder unangenehm) sowie dem Erlernen und Speichern von Geruchserfahrungen. Sie ermöglichen somit die Diskrimination und Identifikation von Duftqualitäten (Anderson et al., 2003;

Gottfried, 2010; Rolls, 2004). Die individuelle Bewertung von Gerüchen basiert auf vorherigen Expositionen und dabei generierten Gefühlen und Erinnerungen (Li et al., 2006). Ferner werden durch Projektionen des OFC auf Hypothalamus, Hirnstamm und ventrale Ganglien geruchsassoziierte autonome Reaktionen und Verhaltensweisen wie beispielsweise die Nahrungsaufnahme ausgelöst (Albrecht & Wiesmann, 2006).

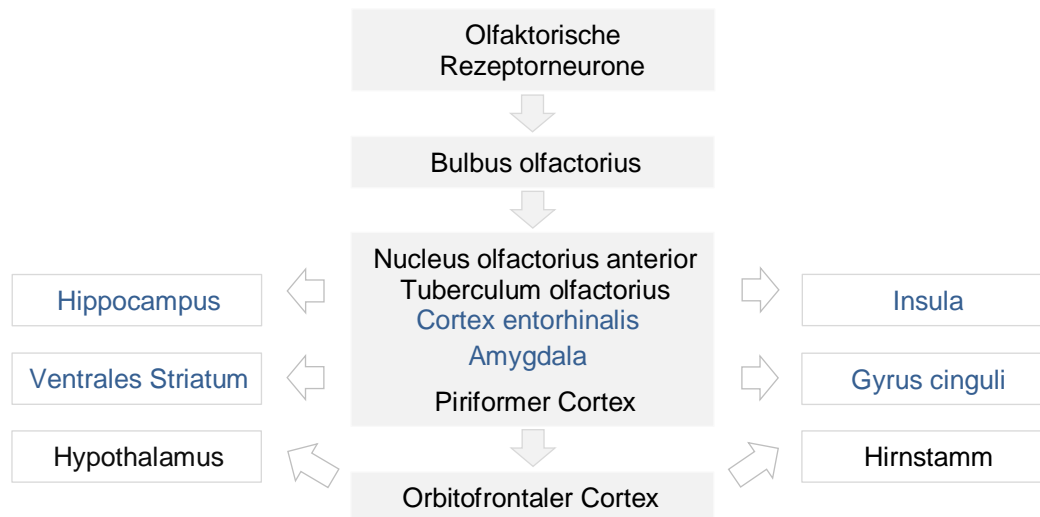


Abbildung 1: Zentrale Projektionsorte des olfaktorischen Systems

Die zentrale Riechbahn (grau) führt vom Bulbus olfactorius zur primären Riechrinde. Der Hauptprojektionsort des Piriformen Cortex ist der Orbitofrontale Cortex. Ferner besteht ein komplexes Netzwerk aus untereinander reziprok verknüpften Gehirnarealen (weiß), die zum Großteil auch dem limbischen System zugeordnet werden (eigene Darstellung nach Albrecht & Wiesmann, 2006; Gottfried, 2010; Schünke et al., 2018, S. 492).

2.1.2 Bedeutung des Geruchssinnes

Die enorme evolutionäre Bedeutung des Geruchssinnes spiegelt sich in der Entdeckung wider, dass 1% des gesamten menschlichen Genoms der Wahrnehmung von Duftstoffen gewidmet ist (Axel, 1995). Die Zahl der Gene, welche die Riechrezeptoren kodieren, übertrifft sogar diejenige für die Farbrezeptoren der Netzhaut, die Grundlage des trichromatischen Sehens (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 11). Dank dieser genetischen Ausstattung verfügt der Mensch über die Fähigkeit, 10 000 verschiedene Düfte aus seiner Umgebung wahrzunehmen (Buck & Axel, 1991).

Der Geruchssinn besitzt drei Aufgaben, welche einerseits dem Überleben dienen und andererseits die Lebensqualität maßgeblich beeinflussen: soziale Interaktionen, Nahrungsaufnahme und Gefahrenmeidung (Stevenson, 2010). Der zarte Duft von Kinderhaut oder der abstoßende Geruch von Schweiß: Gerüche lösen positive sowie negative Gefühle

aus und steuern Reaktionen gegenüber Mitmenschen. Dieser Einfluss von Körpergerüchen auf unseren sozialen Beziehungen wird häufig unterschätzt (Blomkvist & Hofer, 2021). So stufen junge Frauen in einer Umfrage den Geruch bei der Partnerwahl sogar als wichtiger ein als das Aussehen (Herz & Inzlicht, 2002). Ferner empfindet ein Großteil der riechgestörten Personen Unsicherheiten bezüglich des eigenen Körpergeruchs, was wiederum zu sozialem Rückzug führen kann (Croy, Nordin et al., 2014). Folglich können Riechstörungen das Sozialverhalten negativ beeinflussen und dadurch Isolation und depressive Erkrankungen fördern (Croy, Nordin et al., 2014; Philpott & Boak, 2014). Darüber hinaus steuert der Geruchssinn die Nahrungsaufnahme, indem er uns einerseits auf gefährliche oder auf essbare Stoffe aufmerksam macht und andererseits unseren Appetit anregt (Stevenson, 2010). Nach einer Studie von Mattes und Cowart (1994) führen chemosensorische Defizite oftmals zu Mangelernährung und Gewichtsschwankungen (Mattes & Cowart, 1994). Die wichtigste Aufgabe des Geruchssinnes ist seine Schutzfunktion vor Umweltgefahren wie giftigen oder verdorbenen Lebensmitteln, Gas, Rauch oder Kraftstoffen. Geht diese überlebenswichtige Funktion verloren, leben Betroffene mit Gefühlen der Unsicherheit und Angst oder in Abhängigkeit von fremden Geruchssinnes. Außerdem erleiden Riechgestörte überdurchschnittlich häufig Lebensmittelvergiftungen, da sie Nahrungsmittel nicht durch Riechen auf Genießbarkeit testen können (Croy, Nordin et al., 2014).

Neben diesen wissenschaftlichen Belegen können die Einschränkungen durch Riechstörungen sehr vielfältig und individuell sein. Beispielsweise muss ein Koch in der Regel seine Arbeit aufgeben, sobald ihm durch ein Geruchsdefizit auch der Feingeschmack fehlt.

2.2 Riechstörungen: eine unterschätzte Volkskrankheit

Fehlfunktionen des olfaktorischen Systems, welche unter dem Begriff Dysosmie zusammengefasst werden, können in quantitative und qualitative Riechstörungen unterteilt werden. Quantitative olfaktorische Leistungen umfassen die Normosmie (unbeeinträchtigte Riechfunktion), Hyperosmie (gesteigertes Riechvermögen), Hyposmie (vermindertes Riechvermögen) und funktionelle Anosmie. Diese hochgradige Einschränkung des Geruchssinnes kann entweder einen kompletten Verlust der Riechfunktion oder das vereinzelte Auftreten von für den Einsatz im Alltag unbrauchbaren Riecheindrücken bedeuten (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 49). Gemäß der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, 2016) sollte die Diagnose einer quantitativen Riechstörung anhand von standardisierten psychophysischen Tests erfolgen, um die Schwere des Defizits und Krankheitsverläufe

dokumentieren zu können (AWMF/S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen, 2016, S. 10). Im Gegensatz zu quantitativen können qualitative Störungen des Geruchssinnes wie Parosmien (veränderte Wahrnehmung eines Geruches) und Phantosmien (Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Geruchsquelle) nicht objektiviert werden und werden lediglich anamnestisch diagnostiziert (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 54). Vor diesem Hintergrund wurden sie in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

2.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz objektivierbarer Riechstörungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung liegt bei 16-18%. Funktionelle Anosmien wurden in 4-5% der repräsentativen Stichproben diagnostiziert (Landis et al., 2004; Vennemann et al., 2008). Ähnliche Daten lieferten Untersuchungen der schwedischen Bevölkerung, in der die Verbreitung von Hyposmien mit 19% und von Anosmien mit 6% angegeben wird (Brämerson et al., 2004). Die Prävalenz olfaktorischer Dysfunktionen steigt mit dem Alter exponentiell (Hoffman et al., 1998; Landis et al., 2004; Murphy, 2002; Oleszkiewicz et al., 2019). So lag der Anteil von Riechstörungen in der amerikanischen Allgemeinbevölkerung unter 60- bis 69-Jährigen bei 17%, während er sich unter 80- bis 97-Jährigen bereits auf 63% belief (Murphy, 2002).

Volkskrankheiten werden als „Krankheit von dauernder starker Verbreitung und Auswirkung in der gesamten Bevölkerung“ definiert (Dudenredaktion, o.J.). Zieht man vor dem Hintergrund der epidemiologischen Datenlage gleichzeitig die psychischen und physischen Auswirkungen von Riecheinschränkungen in Betracht (Croy, Nordin et al., 2014), könnten Riechstörungen als Volkskrankheit bezeichnet werden.

2.2.2 Ätiologie und Therapie

Riechstörungen werden grundsätzlich in sinusal und nicht-sinusal bedingte Erkrankungen unterschieden. Nach einer Umfrage unter Hals-Nasen-Ohren-Ärztinnen und -Ärzten sind sinusale Ursachen mit 53% die häufigste der vielfältigen Ätiologien (Damm et al., 2004). In spezialisierten Riechzentren findet sich eine etwas andere Verteilung, bei der postinfektiöse (26%), gefolgt von idiopathischen (22%) und traumatischen Riechstörungen (18%) noch vor sinusalen Erkrankungen (15%) die häufigsten Auslöser darstellen (Deems et al., 1991).

Ein Großteil der sinusalen Riechstörungen wird durch eine entzündliche Grunderkrankung wie beispielsweise eine chronische Rhinosinusitis ausgelöst. Diese werden ätiologisch durch orale und topische Steroide, Antibiosen sowie bei frustraner konservativer Therapie auch

durch operative Versorgung behandelt. Nicht-entzündliche Ätiologien stellen beispielsweise Septumdeviationen dar, welche chirurgisch korrigiert werden können (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 61-76).

Postinfektiöse Riechstörungen, die häufigste nicht-sinunasale Form, sind durch den zeitlichen Zusammenhang zu einem Infekt der oberen Atemwege und ihre Persistenz über das Abklingen der akuten Erkrankung hinaus definiert (Damm et al., 2004). Infektionen mit Influenza- und Rhinoviren werden schon lange mit Einschränkungen des Geruchssinnes assoziiert (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 79), während SARS-CoV-2 erst kürzlich als Auslöser von postviralen Riechstörungen in den Fokus der Öffentlichkeit gerückt ist (Lechien et al., 2021). In der Behandlung von postinfektiösen Formen zeigte vorrangig ein strukturiertes Riechtraining in Form von zweimal täglicher Exposition gegenüber vier hochkonzentrierten Gerüchen vielversprechende Ergebnisse (Damm et al., 2014; Hummel et al., 2009). Die zweithäufigste nicht-sinunasale Ätiologie stellt die Ausschlussdiagnose der idiopathischen Riechstörung dar (Deems et al., 1991).

Posttraumatische Riechstörungen treten nach Verletzungen der Nase und des Riechepithels, der Riechbahn oder intrakranieller Riechareale auf (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 83–85). Die Spontanremissionsrate liegt nach traumatisch bedingtem Geruchsverlust mit 10% deutlich niedriger als nach postinfektiösen Einschränkungen (32%). Die Erholung der Riechfunktion scheint neben der Ätiologie maßgeblich von der Dauer der Erkrankung und dem Alter abzuhängen (Reden et al., 2006). Vor diesem Hintergrund empfiehlt die aktuellste Leitlinie zur Therapie von Riechstörungen auch nach posttraumatischen Riechverlusten ein strukturiertes, zeitnah initiiertes Riechtraining (AWMF/S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen, 2016, S. 24-26). Die Ätiologie einer Riechstörung kann nicht nur maßgeblich die Prognose und Therapieentscheidung, sondern auch das Auftreten und die Schwere reaktiver psychischer Symptomatik beeinflussen. So zeigten Chen et. al (2021), dass Personen nach einem posttraumatischen Geruchsverlust im Vergleich zu anderen Ursachen häufiger eine depressive Symptomatik aufwiesen (Chen et al., 2021).

Des Weiteren können iatrogene Eingriffe, toxische Einflüsse oder auch Medikamente wie Antibiotika und Chemotherapeutika als Auslöser von Riechstörungen aufgeführt werden (Deems et al., 1991; Henkin, 1994). Nicht selten treten olfaktorische Beeinträchtigungen im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise dem idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Alzheimer-Demenz sogar weit vor motorischen oder kognitiven Symptomen auf (Hähner et al., 2019; Wilson et al., 2009).

2.3 Unipolare Depressionen: eine stigmatisierte Volkskrankheit

Mit dem Begriff „Depressionen“ wird ein Spektrum an Beschwerden zusammengefasst, welche von vereinzelt und unterschwellig depressiven Symptomen bis hin zu behandlungsbedürftigen psychischen Störungsbildern reichen (Hautzinger et al., 2012). Eine manifeste depressive Erkrankung ist durch ausgeprägte und anhaltende Niedergeschlagenheit, verbunden mit einem Interessensverlust und Freudlosigkeit an Aktivitäten, welche normalerweise Freude bereiten, charakterisiert (Beesdo-Baum & Wittchen, 2011, S. 880-881).

Das weit verbreitete psychologische Störungsbild der Unipolaren Depression bringt individuelle sowie gesundheitsökonomische Folgen mit sich. Entsprechend eines Berichtes der World Health Organization (WHO, 2008) über globale, krankheitsbedingte finanzielle Belastungen wird die unipolare Depression bis zum Jahre 2030 diejenige Volkskrankheit sein, die das menschliche Leben am stärksten beeinträchtigt und verkürzt. Bereits 2004 lag sie vor anderen Volkskrankheiten wie Diabetes Mellitus oder koronaren Herzkrankheiten auf Platz 3 (WHO, 2008, S. 51). Ferner ist nach der Gesundheitsberichterstattung des Bundes in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme an verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren und Fällen der Frühberentung aufgrund von Depressionen zu verzeichnen. Die gesundheitsökonomische Relevanz depressiver Erkrankungen wird durch jährliche Krankheitskosten von über 5,2 Milliarden Euro unterstrichen (Wittchen et al., 2010). Eine manifeste Depression zeichnet sich durch eine erhebliche Funktionseinschränkung in vielen Bereichen des Alltags und des sozialen Umgangs aus, was wiederum einen hohen Leidensdruck mit sich bringt (Busch et al., 2013; Jacobi et al., 2014; Kessler et al., 2003).

Erschreckenderweise haben vier von fünf Erkrankten zusätzlich mit Diskriminierung und Stigmatisierung auf Grund ihrer Depressionen zu kämpfen. Diese Erfahrungen waren wiederum mit Psychiatrie-Aufenthalten, Trennungen und Arbeitslosigkeit assoziiert. Außerdem führten Diskriminierungserfahrungen zu einer verringerten Bereitschaft, die Diagnose einer Depression preiszugeben (Lasalvia et al., 2013).

2.3.1 Epidemiologie

Die Unipolare beziehungsweise Major Depression gilt als häufigste diagnostizierte psychische Störung (de Graaf et al., 2012; Wittchen & Jacobi, 2005). Das Lebenszeitrisko liegt bei 11-21% (Bromet et al., 2011; de Graaf et al., 2012; Hasin et al., 2005, 2018; Kessler et al., 2003). Innerhalb eines Jahres erkranken in Europa schätzungsweise 18.4 Millionen Menschen an einer Depression (Wittchen & Jacobi, 2005). Insbesondere vor dem Hintergrund, dass aktuelle Studien einen Anstieg der globalen jährlichen Inzidenz um knapp 50% im Vergleich zu 1990

zeigen (Liu et al., 2020), erscheint diese Zahl erschreckend hoch. Ferner zeichnet sich seit dem Ausbruch der Coronavirus Pandemie im Jahr 2019 ein zusätzlicher Anstieg der globalen Prävalenz depressiver Störungen um bis zu 27% ab (Santomauro et al., 2021).

Depressive Erkrankungen haben eine hohe Rezidivrate. Beesdo-Baum und Wittchen (2011) beschreiben, dass etwa ein Drittel der Ersterkrankten eine endgültige Remission erleben wird, ein Drittel unter rezidivierenden depressiven Episoden leiden wird und bei dem letzten Drittel trotz adäquater Therapie eine Chronifizierung stattfinden wird (Beesdo-Baum & Wittchen, 2011, S. 885-856). In diesem Zusammenhang ist einerseits anzumerken, dass Deutschland eine der höchsten Behandlungsquoten für psychische Erkrankungen aufweist und andererseits europaweit rund 15% der Patientinnen und Patienten trotz professioneller Diagnose unbehandelt bleiben (Bijl et al., 2003; Wittchen & Jacobi, 2005).

Als epidemiologisch belegte Risikofaktoren für die Entstehung einer Depression gelten das weibliche Geschlecht, ein niedriger sozioökonomischer Status und Scheidung oder Verwitwung (Busch et al., 2013; Jacobi et al., 2014). Ferner können komorbide somatische Erkrankungen zur Ausbildung einer depressiven Störung beitragen. Die Prävalenz von Depressionen unter somatisch und multimorbid Erkrankten gegenüber Gesunden ist zwei- bis dreifach erhöht (Patten, 2001; Read et al., 2017). Darüber hinaus wurde eine Assoziation zwischen Depressionen und anderen psychischen Störungsbildern, vorrangig mit Angststörungen, wissenschaftlich vielfach repliziert (Hasin et al., 2018; Kessler et al., 2003; Wittchen & Jacobi, 2005). Kessler et al. (2003) berichten, dass ungefähr zwei Drittel der depressiven Personen im gleichen Jahr eine komorbide psychische Erkrankung, meist eine Angststörung entwickeln (Kessler et al., 2003).

2.3.2 Klassifikation

Nach der International Statistical Classification of Disease–10th Revision (ICD-10; (WHO, 1993) werden Depressionen der Gruppe der Affektiven Störungen (F30-F39) zugeordnet. Diese sind durch Veränderungen des emotionalen Empfindens sowie des Aktivitätsniveaus charakterisiert (WHO, 1993, S. 94). Unipolare depressive Störungsbilder zeichnen sich durch die Abwesenheit von gehobenen oder euphorischen Stimmungslagen aus, die mit einer erhöhten Aktivität einhergehen, wie sie beispielsweise bei bipolaren affektiven Erkrankungen (F31) zeitweise auftreten (S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression - Langfassung, 2015, S. 28). Entsprechend der ICD-10 können diese unipolaren Erkrankungen in depressive Episoden (F32), rezidivierende depressive Störungen (F33), Dysthymie (F34.1) als anhaltende affektive Störung (F34) und weitere seltene Formen unterteilt werden (WHO, 1993, S. 101-103).

Neben der in Deutschland vorrangig verwendeten ICD-10 wird in der englischsprachigen Literatur häufig mit dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders–5th Edition (DSM-5; American Psychiatric Association (APA, 2013) gearbeitet. Hier wird analog zur „Unipolaren Depression“ der Begriff „Major Depression“ sowie abgewandelte, aber mit der ICD-10 vergleichbare Diagnosekriterien verwendet (S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression - Langfassung, 2015, S. 34). Die 2018 veröffentlichte ICD in 11. Überarbeitung beinhaltet gewisse Veränderungen bezüglich der Diagnosestellung und Klassifikation von depressiven Störungsbildern, wird jedoch in Deutschland erst nach einem Übergangszeitraum angewandt (NVL Unipolare Depression - Langfassung, 2022, S. 28). Vor dem Hintergrund, dass der Großteil der einbezogenen Literatur vor der Einführung dieser neu überarbeiteten Version veröffentlicht wurde, bezieht sich die vorliegende Arbeit auf die ICD-10.

2.3.3 Symptomatik und Diagnosestellung

Die Diagnosestellung einer unipolaren Depression nach ICD-10 erfolgt anhand der bestehenden Symptome, des Schweregrades und des Verlaufes der Erkrankung. Das heterogene Störungsbild kann sich durch von Symptomkonstellationen aus der emotionalen, kognitiven, somatischen und verhaltensbezogen-motorischen Ebene zeigen (Beesdo-Baum & Wittchen, 2011, S. 880-881). Zur Diagnosestellung müssen jeweils mindestens zwei der in Abbildung 2 aufgeführten Haupt- und Zusatzsymptome für wenigstens zwei Wochen durchgängig vorliegen (NVL Unipolare Depression - Langfassung, 2022, S. 32).

Anhand der Anzahl der vorliegenden Haupt- und Zusatzsymptome werden leichte (F32/F33.0), mittelgradige (F32/33.1) und schwere (F32/33.2) depressive Episoden unterschieden (siehe Abbildung 2). Eine schwere depressive Episode kann von psychotischen Symptomen (F32/F33.3) wie Halluzinationen, Wahnideen oder einem depressiven Stupor begleitet werden (WHO, 1993, S. 103). Bei einer leichten oder mittelgradigen depressiven Episode kann zusätzlich ein somatisches Syndrom (F32/F33.01 und F32/F33.11) diagnostiziert werden. Hierfür müssen mindestens vier typische somatische Symptome depressiver Erkrankungen, wie beispielsweise ein ausgeprägter Libido-, Gewichts- oder Appetitverlust oder Schlafstörungen vorliegen. In der Regel sind diese körperlichen Ausprägungen während einer schweren Episode immer vorhanden (WHO, 1993, S. 102).

Bezüglich des Verlaufes depressiver Störungen werden depressive Episoden (F32) und rezidivierende depressive Störungen (F33) unterschieden. Letztere sind durch wiederholte depressive Episoden charakterisiert, welche durch Phasen der Erholung ohne das Auftreten von Affektstörungen getrennt sind (WHO, 1993, S. 103).

Hauptsymptome	2	2	3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ gedrückte, depressive Stimmung ▪ Interessenverlust, Freudlosigkeit ▪ Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit 			
	+	+	+
Zusatzsymptome	2	3-4	≥ 4
<ul style="list-style-type: none"> ▪ verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit ▪ vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen ▪ Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit ▪ psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung ▪ Suizidgedanken/-handlungen ▪ Schlafstörungen ▪ verminderter Appetit 			
Symptome ≥ 2 Wochen	↓	↓	↓
Schweregrad nach ICD-10	leicht	mittelgradig	schwer
ohne psychotische Symptome	F32/33.0	F32/33.1	F32/33.2
mit psychotischen Symptomen	–	–	F32/33.3

Abbildung 2: Diagnosestellung und Klassifikation einer Depression nach ICD-10 Kriterien

Der Schweregrad einer depressiven Episode (F32), beziehungsweise einer rezidivierenden depressiven Störung (F33) wird anhand der Anzahl der vorliegenden Haupt- und Zusatzsymptome bestimmt. Eine schwere Episode kann von psychotischen Symptomen begleitet sein (F32/33.3) (aus: NVL Unipolare Depression - Langfassung, 2022, S. 32).

Subklinische und vereinzelte depressive Symptome erfüllen zwar nicht die beschriebenen Diagnosekriterien, sollten jedoch keinesfalls übersehen werden, da sie ein enormes Potenzial für das Fortschreiten zu einer Unipolaren Depression mit sich bringen (Busch et al., 2013; Hautzinger et al., 2012). Folglich wird ein Fragebogenscreening zur Früherkennung depressiver Symptomatik durch die Nationale Versorgungsleitlinie zur Unipolaren Depression für Risikogruppen wie beispielsweise somatisch Erkrankte empfohlen (NVL Unipolare Depression - Langfassung, 2022, S. 26).

2.3.4 Ätiopathogenese

Die Theorien zur Ätiopathogenese depressiver Störungen waren in den letzten Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung. Diese lieferte zunächst eine Vielzahl monofaktorieller Erklärungsansätze. Vor dem Hintergrund, dass diese simplifizierten Theorien nicht in der Lage sind, die komplexe Pathogenese des Störungsbildes zu erfassen, beruhen modernere Modelle auf einem multifaktoriellen Zusammenspiel zwischen genetischen, psychosozialen und neurobiologischen Aspekten (Brakemeier et al., 2008; NVL Unipolare Depression - Langfassung, 2022, S. 21).

2.3.4.1 Monofaktorielle Erklärungsansätze

Die Rolle einer genetischen Disposition für die Entwicklung einer depressiven Störung gilt als unumstritten. Diesbezüglich zeigten Familienstudien, dass Erstgradverwandte von depressiven Personen ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung haben, selbst an Depressionen zu erkranken (Lieb et al., 2002; Weissman et al., 2006). Ferner demonstrierten Zwillingsstudien eine Erblichkeit von 38-44% (Bierut, 1999; Kendler et al., 2006).

Als neurobiologischer Faktor in der Entstehung einer Depression wird seit Jahrzehnten die Rolle eines dysfunktionalen Neurotransmitter-Systems diskutiert. Die sogenannte Monoamin-Mangel-Hypothese beruht auf der Entdeckung, dass eine induzierte Verringerung der Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt mit depressiver Symptomatik einhergeht, während beispielsweise das Antihypertensivum Reserpin, welches eine Neurotransmitteranreicherung bewirkt, einen antidepressiven Effekt hervorruft (Brakemeier et al., 2008). Neben den Monoaminen Serotonin, Noradrenalin und Dopamin scheinen an der Pathogenese depressiver Störungen auch γ -Aminobuttersäure, Acetylcholin und weitere Botenstoffe beteiligt zu sein (Manji et al., 2001). In Anbetracht der Tatsache, dass klinische Effekte von Antidepressiva wie Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer erst nach Wochen der Einnahme eintreten, liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei dem Neurotransmitterungleichgewicht lediglich um einen nachgeschalteten Effekt von tiefgreifenderen Fehlfunktionen handelt (Manji et al., 2001). In diesem Zusammenhang zeigten neurochemische Untersuchungen, dass die intrazelluläre Signaltransduktion und folglich auch die Neuroplastizität bei depressiv Erkrankten eingeschränkt ist (Manji et al., 2001; Sheline et al., 2003). Durch diesen Befund lässt sich zum einen die positive therapeutische Wirkung von Lithium erklären, welches nicht als klassisches Antidepressivum gilt, jedoch durch seinen Effekt auf die intrazelluläre Signaltransduktion die Neurogenese stimuliert und das Neurotransmittergleichgewicht stabilisiert (NVL Unipolare Depression - Langfassung, 2022, S. 67). Zum Anderen liefert diese Entdeckung eine Erklärung für den verzögerten Wirkeintritt der klassischen Antidepressiva (Manji et al., 2001).

Ein zweiter neurobiologischer Ansatz spricht sich für eine neuroendokrine Störung im Sinne einer Überfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse aus (Manji et al., 2001; Nemeroff, 1988; Parker et al., 2003). Ein damit einhergehender Hyperkortisolismus kann die Neuroplastizität beeinträchtigen, beziehungsweise zu Volumenminderungen im Hippocampus führen und so die Entstehung einer Depression bedingen (Manji et al., 2001; Sheline, 2000; Sheline et al., 2003).

2.3.4.2 Integratives Vulnerabilitäts-Stress-Modell

Als vielseitig beschriebener integrativer Erklärungsansatz für die Pathophysiologie von Depression gilt das sogenannte Vulnerabilitäts-Stress-Modell (Brakemeier et al., 2008; Wittchen et al., 2010). Es verbindet die oben beschriebenen genetischen und neurobiologischen Theorien, welche dem komplexen, heterogenen Krankheitsbild keineswegs gerecht werden, mit psychosozialen Aspekten. Nach diesem Modell gelten unterschiedliche Stressoren als auslösende Faktoren für die Entstehung einer Depression auf Grundlage einer gewissen Anfälligkeit, der sogenannten Vulnerabilität. Die Gewichtung der vielfältigen neurobiologischen und psychosozialen Stressoren und Vulnerabilitäten fällt in Abhängigkeit von der psychotherapeutischen Schule unterschiedlich aus und führt zu verschiedenen Modellen, die den gleichen Grundgedanken tragen (Brakemeier et al., 2008). Nach Brakemeier et al. (2008) kann eine erhöhte Vulnerabilität biologisch- (genetische Veranlagung), neurobiologisch- (Neurotransmitterdysregulation, Stressdysregulation, Störung der Neuroplastizität) oder psychosozial- (Persönlichkeitseigenschaften, vermindertes Selbstwertgefühl, Bindungsstörungen) sowie umweltbedingt (traumatische Erfahrungen, frühkindliche Isolation) sein. Diese Anfälligkeiten können in Kombination mit psychosozialen Stressoren wie beispielsweise akute Belastungssituationen, Verluste, Trennungen oder Missbrauch eine depressive Störung hervorrufen (Brakemeier et al., 2008; Wittchen et al., 2010).

2.4 Riechstörungen und Depressionen

Erreicht ein Duftmolekül die Riechzellen im Nasendach, wird das in der Peripherie generierte Signal über den BO an den primären Riechkortex weitergeleitet (Gottfried, 2010). Dieser projiziert wiederum auf ein komplexes Netzwerk höhergeordneter Riechzentren, welche zu einem großen Teil mit dem limbischen System, einem Integrationsort für Emotionen, Affektverhalten, Lernen und Gedächtnis, überlappen (Gottfried, 2006; Schünke et al., 2018, S. 492). Das limbische System beeinflusst nicht nur vegetative Abläufe wie die Nahrungsaufnahme und Verdauung sondern auch Erinnerungen und Emotionen (Paulsen & Waschke, 2010, S. 239). So ermöglichen beispielsweise die Projektionen auf die Amygdala, den Orbitofrontalen Cortex, den Hippocampus, die Insula und den Cingulären Cortex neben vegetativen auch emotionale Reaktionen auf Riecheindrücke (Albrecht & Wiesmann, 2006; Gottfried, 2010). Fehlfunktionen und Volumenminderungen in diesen Arealen des limbischen beziehungsweise olfaktorischen Systems werden mit der Entstehung einer Depression in Verbindung gebracht (Drevets et al., 1992; Du et al., 2012). Folglich ist der Geruchssinn anatomisch eng mit Emotionen verknüpft, was seine Beziehung zu Erkrankungen des

Affekterlebens nahelegt. Nur wenige Studien widersprechen der Assoziation zwischen Riechstörungen und Depressionen (Seo et al., 2009; Schubert et al., 2012), sodass ihr Zusammenhang zunehmend anerkannt wird. Er wird in der Literatur als reziprok beschrieben.

Einschränkungen der Riechleistung von depressiven Patientinnen und Patienten wurden wiederholt dokumentiert. Insbesondere das Identifikationsvermögen (Atanasova et al., 2010; Chen et al., 2018, 2019; Croy, Symmank et al., 2014; Kamath et al., 2018; Khil et al., 2016; Kohli et al., 2016; Pabel et al., 2018), aber auch die Diskriminationsleistung (Atanasova et al., 2010; Chen et al., 2019; Croy, Symmank et al., 2014; Kohli et al., 2016) und die Riechsensitivität (Kohli et al., 2016; Pause et al., 2001; Pollatos et al., 2007) zeigten sich gegenüber psychisch Gesunden deutlich vermindert. Aufgrund ihrer Beobachtungen von verringerten elektrischen Aktivitäten im Riechkortex von depressiven Personen schließen Pause et al. (2003), dass die zentrale Geruchsverarbeitung durch depressionsbedingte Funktionsstörungen des limbischen Systems, vorrangig der Amygdala und des OFC, gestört wird. Eine Normalisierung dieser Effekte nach erfolgter antidepressiver Therapie unterstreicht ihre Hypothese (Pause et al., 2003).

Ferner ist bekannt, dass Depressionen mit Beeinträchtigungen kognitiver Leistungen einhergehen (Marazziti et al., 2010). Croy und Hummel (2017) argumentieren, dass ein depressionsassoziiertes Aufmerksamkeitsdefizit gegenüber Gerüchen zu einer verminderten Erneuerung peripherer olfaktorischer Rezeptoren führen könnte. Die dadurch bedingte Riechschwäche wird durch eine reduzierte elektrische Aktivierung des olfaktorischen Cortex abgebildet und normalisiert sich nach Remission der Depression (Croy & Hummel, 2017). Die Einschränkung der Aufmerksamkeit beziehungsweise der allgemeinen Kognition scheint besonders die Identifikation (Chen et al., 2018; Hedner et al., 2010; Larsson et al., 1999), aber auch teilweise die Diskrimination (Chen et al., 2019; Hedner et al., 2010) von Gerüchen zu beeinträchtigen.

Als weitere Theorie wird die im vorherigen Kapitel beschriebene Behinderung der Neuroplastizität durch einen mit Depressionen einhergehenden Hypercortisolismus diskutiert. Die Überproduktion von Stresshormonen könne zu einer gestörten Neurogenese olfaktorischer Strukturen führen (Kohli et al., 2016). Im Einklang mit dieser Annahme steht der Nachweis reduzierter BO-Volumina bei depressiven Personen (Negoias et al., 2010; Rottstaedt et al., 2018). Die Erkenntnis, dass das Volumen dieser im Normalfall äußerst plastischen Struktur mit der Riechleistung korreliert, liefert einen plausiblen Erklärungsansatz für die erhöhte Prävalenz von Riechstörungen unter depressiven Personen. Aus einer anderen Perspektive betrachtet, gehen reduzierte BO-Volumina und Riechstörungen mit einer geringeren Anregung des nachgeschalteten limbischen Systems einher. Dadurch ausgelöste Veränderungen des Neurotransmittergleichgewichts könnten depressive

Symptomatik bedingen (Croy, Symmank et al., 2014; Croy & Hummel, 2017; Pause et al., 2001). Diese Annahme wird durch Tierstudien gestützt, bei denen eine Bulbektomie zu für Depressionen charakteristischen Veränderungen des Neurotransmittersystems und depressiven Verhaltensweisen bei Ratten führte (Song & Leonard, 2005).

Neben den beschriebenen neurobiologischen Erklärungsansätzen sind die psychosozialen Auswirkungen von Geruchsverlusten nicht außer Acht zu lassen. Croy et al. (2014) warnen, dass vor dem Hintergrund einer mit Riechstörungen einhergehenden Reduktion der Lebensqualität bei bis zu einem Drittel der Betroffenen depressive Symptome beobachtet werden können (Croy, Nordin et al., 2014).

Auch in Bevölkerungsstudien wurde für Personen mit eingeschränkter Riechleistung ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten depressiver Symptome nachgewiesen (Eliyan et al., 2020; Hur et al., 2018; Qazi et al., 2020; Sivam et al., 2016). Ferner dokumentierten zahlreiche Querschnittsanalysen eine signifikante Korrelation zwischen psychophysiologischer Riechtestung und Depressionsskalenwerten (Chen et al., 2021; Kohli et al., 2016; Pause et al., 2001; Pollatos et al., 2007). Die erste bisher veröffentlichte Längsschnittstudie zur Beziehung beider Volkskrankheiten erfasste über einen Untersuchungszeitraum von 5 bis 10 Jahren eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung depressiver Symptomatik unter Personen mit reduziertem Duftidentifikationsvermögen im Vergleich zu Normalriechenden, jedoch kein signifikant erhöhtes Risiko für Riechstörungen unter initial depressiv Erkrankten (Eliyan et al., 2020). Sie lässt somit Rückschlüsse auf die langfristigen Zusammenhänge zu und deutet eine Richtung der größtenteils als reziprok beschriebenen Beziehung an. Allerdings wurde lediglich die Duftidentifikationsleistung mit depressiver Symptomatik in Verbindung gebracht, wodurch eine Forschungslücke im Bereich der longitudinalen Analyse zur allgemeinen Riechfunktion sowie den Unterfunktionen Schwelle und Diskrimination bestehen bleibt. Auch kurz bis mittelfristige Schwankungen von depressiver Symptomatik in Abhängigkeit von der Riechfunktion wurden in der Forschung bislang nicht berücksichtigt.

3 Zielsetzung der Untersuchung

Vor dem vorgestellten theoretischen Hintergrund verdeutlicht sich eine Forschungslücke auf dem Gebiet der Längsschnittstudien zur Assoziation zwischen Riechstörungen und Depressionen. Folglich setzt sich die vorliegende Arbeit als erste zum Ziel, den Verlauf depressiver Symptomatik im Zusammenhang mit einer kurz- bis mittelfristigen Änderung der Riechleistung zu untersuchen. Ziel der Studie war es außerdem einen Beitrag zur Sensibilisierung gegenüber den psychischen Auswirkungen von Riechstörung zu leisten. Dementsprechend soll ein möglichst umfassendes Bild des Forschungsgebietes dargelegt werden, indem auch die Zusammenhänge im Querschnitt sowie die Rolle der einzelnen Riechfunktionen betrachtet werden.

Mit Verweis auf den aktuellen Stand der Wissenschaft (Kapitel 2.4) stellen wir folgende Hypothesen auf:

- Hypothese 1:* Die dysosmische Studiengruppe weist gegenüber der normosmischen Studiengruppe signifikant höhere Depressionswerte auf.
- Hypothese 2:* Es lassen sich signifikante Unterschiede zwischen an-, hyp- und normosmischer Studiengruppe hinsichtlich der Schwere depressiver Symptomatik aufzeigen.
- Hypothese 3:* Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen der Selbsteinschätzung der Riechleistung und der zeitgleich erhobenen Schwere depressiver Symptomatik.
- Hypothese 4:* Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen der allgemeinen Riechleistung und der Schwere depressiver Symptomatik.
- Hypothese 5:* Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Verlauf der allgemeinen Riechleistung und dem Verlauf der depressiven Symptomatik.
- Hypothese 5.1:* Eine Verbesserung der allgemeinen Riechleistung geht mit einer Reduktion der Depressionswerte einher und umgekehrt.
- Hypothese 5.2:* Der Verlauf der Duftidentifikationsleistung korreliert stärker mit dem Verlauf der Depressionswerte als der Verlauf der Riechsensitivität oder der Diskriminationsleistung.

4 Material und Methoden

Die vorliegende retrospektive Längsschnittstudie wurde im Einklang mit den Grundsätzen und Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden genehmigt (EK251112006). Alle persönlichen Daten wurden mithilfe einer Studien-ID verschlüsselt.

4.1 Studienpopulation

Die vorliegende Forschungsarbeit wurde im Rahmen der klinischen Betreuung und Nachsorge von Patientinnen und Patienten des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden durchgeführt. Als Einschlusskriterien galten eine primäre Riechstörung, vollständige Daten zur letzten olfaktorischen Leistungstestung mit Sniffin` Sticks (Schwelle/Diskrimination/Identifikations-Wert, SDI-Wert) sowie ein zum gleichen Zeitpunkt ausgefüllter Fragebogen zur Erfassung der depressiven Symptomatik, die Allgemeine Depressionsskala-Langform (ADS-L). Ein Ausschluss aus der Studie erfolgte aufgrund von unvollständigen Datensätzen, lückenhaften Fragebögen sowie Depressionsskalen mit einem Lügenkriterium < -28 . Insgesamt wurden 171 Personen, davon 90 weiblich und 81 männlich, im Alter von 14 bis 87 Jahren (57.1 ± 14) eingeschlossen. Sie litten vorrangig unter idiopathischen (34%) und postviralen Riechstörungen (33%), gefolgt von sinusal bedingten (15%), traumatischen (12%) und anderen selteneren Formen der Riechstörung. Zwischen den beiden Testungen der Längsschnittstudie (t_1 und t_2) lagen im Mittel 10.9 ± 3.22 Monate, wobei sich die Dauer auf 1 Monat bis zu 16 Monaten belaufen konnte. In diesem Zeitraum wurden, abhängig von der Ätiologie der Riechstörung, unterschiedliche Therapien verschrieben. Überwiegend wurde ein Riechtraining (80%), Vitamin A Nasentropfen (53%) oder ein Mometason Nasenspray (28%) empfohlen, wobei eine konsequente Anwendung nicht kontrolliert wurde, da sie für die vorliegende Studie nicht relevant ist. Eine oder mehrere neben der Riechstörung bestehende somatische chronische Erkrankungen wurden von drei aus vier Befragten ($n=130$) angegeben. Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren mit Abstand am häufigsten vertreten (47%), gefolgt von Schilddrüsenunterfunktion (13%), Diabetes Mellitus (11%), Krebserkrankungen (9%) und Asthma (8%). Psychische Vorerkrankungen wurden von einem von vier Befragten ($n=43$) ausgewiesen. Unter ihnen fanden sich 28 Personen mit einer rezidivierenden depressiven Störung und 6 mit einer vorherigen depressiven Episode.

4.2 Studienablauf

Zunächst wurde die Auswahl der Studienpopulation durch eine retrospektive Analyse der Datenbank des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Universitätsklinik Carl Gustav Carus anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien getroffen. Durch telefonische Kontaktaufnahme erfolgte eine Befragung zum subjektiven Verlauf der Riechstörung sowie eine Einladung zu einer Folgeuntersuchung. Die große Mehrheit der Befragten (n=132) stimmte einer Wiedervorstellung zur Verlaufskontrolle zu. Hierbei wurde in den Räumlichkeiten des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Universitätsklinik Carl Gustav Carus eine erneute Untersuchung auf das Vorhandensein depressiver Symptomatik sowie eine zeitgleiche Erhebung der Riechfunktion durchgeführt. Eine zweite Gruppe (n=39) erschien nicht persönlich, beantwortete die Fragen zum subjektiven Verlauf ihrer Riechstörung jedoch telefonisch. Die ADS-L wurde in dieser Gruppe postalisch versandt und von den Teilnehmenden persönlich ausgefüllt.

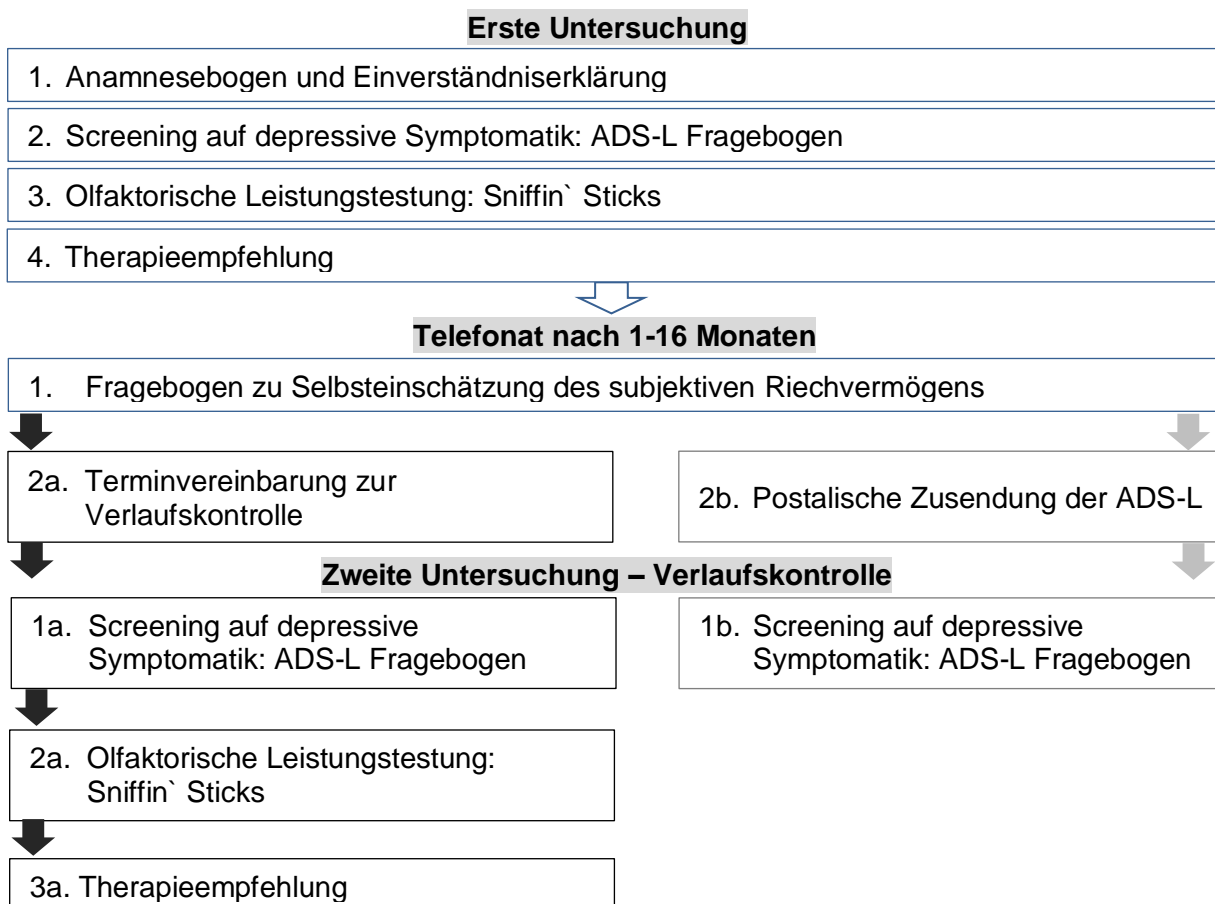


Abbildung 3: Studienablauf

Anfangs ist der Studienablauf für beide Gruppen dargestellt (blau, n=171). Die Mehrzahl der Teilnehmenden (schwarz, n=132) erschien persönlich zur Verlaufskontrolle. Den übrigen Testpersonen (grau, n=39) wurde die ADS-L postalisch zugesandt.

4.2.1 Fragebogen zur Selbsteinschätzung des Riechvermögens

Der eigens für die vorliegende Studie erstellte Fragebogen dient der Erfassung der aktuellen Beschwerden und des Verlaufs der Riechstörung. Er besteht aus 13 Items, welche durch die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer während der telefonischen Kontaktaufnahme beantwortet wurden (siehe Anhang 1). Zunächst sollte das aktuelle Riechvermögen, der Feingeschmack, das grobe Schmeckvermögen und die Nasenatmung auf einer numerischen Skala von 1 (sehr schlecht) bis 10 (sehr gut) beurteilt werden. Anschließend musste das Riechvermögen im Vergleich zur letzten Untersuchung als besser, schlechter oder gleichbleibend eingestuft werden. Neben diesen Fragen zur chemosensorischen Funktion wurde vor dem Hintergrund des Forschungsthemas um eine Einschätzung der eigenen Stimmung seit der letzten Erhebung gebeten. Abschließend wurden die Teilnehmenden nach einem subjektiven Zusammenhang zwischen ihrem Riechvermögen und ihrer Stimmung gefragt. Falls eine Wiedervorstellung zur psychophysiologischen olfaktorischen Testung abgelehnt wurde, wurde der Fragebogen zur Selbsteinschätzung des Riechvermögens als Instrument zur Evaluation des Riechvermögens zum Zeitpunkt der zeitnah postalisch durchgeführten ADS-L Erhebung herangezogen.

4.2.2 Erfassung depressiver Symptomatik: Allgemeine Depressionsskala – Langform

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Auftreten und der Verlauf depressiver Symptomatik anhand der Allgemeinen Depressionsskala-Langform evaluiert (ADS-L; (Hautzinger & Bailer, 1993; Anhang 2). Die ADS ist die deutsche Fassung der „Center for Epidemiological Studies-Depressionsskala“ (CES-D; Radloff, 1977), welche nach Radloff für die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen depressiver Symptomatik und anderen Faktoren entwickelt wurde (Radloff, 1977). Hautzinger et al. (2012) unterstreichen, dass die ADS als „[...] Instrument für grundlagenorientierte und epidemiologische Forschung, doch auch für die Abschätzung depressiver Symptomatik in klinischen Bereichen, außerhalb der Psychiatrie bzw. Psychotherapie [...]“ entworfen wurde und sich in diesen Bereichen vielfach bewährt hat (Hautzinger et al., 2012, Vorwort). Vor diesem Hintergrund scheint das vielfach validierte Selbstbeurteilungsinstrument als geeignet, die Beziehung zwischen einer Veränderung des Riechvermögens und dem Verlauf der depressiven Symptomatik in der vorliegenden nicht-psychiatrischen Studiengruppe zu beurteilen.

Bestehend aus 20 Items erfasst die ADS-L anhand einer vierstufigen Antwortskala (0 = selten oder überhaupt nicht, 1 = manchmal, 2 = öfter, 3 = meistens/die ganze Zeit) die Häufigkeit des Auftretens depressiver Symptome während der letzten Woche. Dabei werden emotionale,

motivationale, kognitive, somatische und motorische beziehungsweise interaktionale Beschwerden berücksichtigt (Hautzinger et al., 2012). Diese Manifestationsebenen depressiver Symptomatik bilden sich in Fragen wie „Während der letzten Woche...fühlte ich mich einsam“ oder „...konnte ich mich zu nichts aufraffen“ ab. Außerdem finden sich 4 umgepolte Items zum positiven Affekterleben wie beispielsweise „Während der letzten Woche habe ich das Leben genossen“ (siehe Anhang 2). Diese wurden als Kriterium für die Validität der Antworten eingefügt und sollen stereotype Antwortmuster identifizieren. Durch die Berechnung eines Lügenkriteriums (Σ positiv gepolter 16 Items - 4 x Σ negativ gepolter Items) wurden unglaubwürdige Fragebögen identifiziert (Hautzinger et al., 2012). Bei Erreichen eines kritischen Wertes von < -28 wurden die Patienten von Studie ausgeschlossen.

Die Auswertung des Fragebogens erfolgt nach Invertierung der positiv gepolten Items durch Addition der einzelnen Punkte (0-3 Punkte) zu einem Summenwert zwischen 0 und 60. Der Schweregrad der Depressivität korreliert mit der Höhe des Gesamtskalenwertes. Radloff legte in ihrer Originalfassung einen Grenzwert von ≥ 16 Punkten fest, der als Hinweis für das Vorliegen einer relevanten Depression interpretiert werden soll (Radloff, 1977). Dieser Grenzwert würde laut der Wissenschaftlerin erfolgreich zwischen psychisch erkrankten Stichproben und der gesunden Allgemeinbevölkerung trennen (Radloff, 1977). Der liberale Maßstab von ≥ 16 Punkten zeigte jedoch aktuellen Studien zufolge eine sehr hohe Sensitivität von 92% und eine vergleichsweise geringere Spezifität von 69% (Hautzinger et al., 2012). Aus diesem Grund wurden die Daten der vorliegenden Studie auf Basis des höheren, spezifischeren und in der Neuauflage von Hautzinger et al. (2012) empfohlenen kritischen Grenzwertes von > 22 Punkten analysiert und interpretiert. Dieser strengere Wert erreichte bei hoher Sensitivität von 85% eine deutlich verbesserte Spezifität von 89% (Geue et al., 2016, S. 33–35; Hautzinger et al., 2012).

Die Güteprüfung der ADS ergab eine ausgezeichnete Reliabilität. Eine hohe interne Konsistenz spiegelt sich in Cronbachs α -Werten von 0.89 bis 0.92 für Bevölkerungsstichproben sowie 0.92 für depressive Patientengruppen wider. Ferner besteht eine Test-Retest-Reliabilität von 0.58, vergleichbar mit der des weit verbreiteten Selbstbeurteilungsfragebogens Beck Depressions-Inventar (BDI) (Beck et al., 1988; Hautzinger et al., 2012). Zusätzlich belegten Korrelationsuntersuchungen zwischen diesem und anderen lang etablierten, konstruktnahen Fragebögen eine gute inhaltliche Validität der ADS-L ($r=0.64$ bis 0.88 , $p < 0.001$) (Hautzinger et al., 2012).

4.2.3 Olfaktorische Leistungstestung: Sniffin` Sticks

In beiden Erhebungen der orthonasalen Riechfunktion wurden die Sniffin` Sticks der Firma Burghart Messtechnik (Wedel, Deutschland) verwendet. Dieses psychophysiologische Messinstrument wurde in den 1990er Jahren mit dem Ziel entwickelt, einen einheitlich angewandten, praktikablen und wiederverwendbaren Test zur Objektivierung der Riechleistung zu entwerfen (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996). Mittlerweile sind die Sniffin` Sticks ein weitverbreitetes und validiertes Instrument, welches in der aktuellen Leitlinie zu Riech- und Schmeckstörungen als bevorzugtes Testverfahren empfohlen wird (AWMF/S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen, 2016, S. 12; Oleszkiewicz et al., 2019). Die Notwendigkeit einer breiten Anwendung standardisierter Erhebungen spiegelt sich in zahlreichen Studien zu subjektiven Fehleinschätzungen der Riechleistung wider (Adams et al., 2016; Lechien et al., 2020; C. Philpott et al., 2006).

In jedem Riechstift findet sich ein mit 4 ml eines speziellen Duftstoffes oder geruchsneutralen Lösungsmittels getränkter, nachfüllbarer Tampon mit einer aufliegenden Filzspitze (siehe Abbildung 4). Die Riechstifte gewähren somit die Speicherung und Freisetzung von Düften in konstanter Konzentration (Rumeau et al., 2016). Die Untersuchung soll stets in einem ruhigen, geruchsneutralen Raum durchgeführt werden, um Störfaktoren zu vermeiden. Idealerweise trägt die Person, die den Test durchführt, dabei geruchsneutrale Handschuhe oder wäscht die Hände direkt vor der Untersuchung mit seifenlosem Wasser. Außerdem ist die Probandin oder der Proband darauf hinzuweisen, ab 15 Minuten vor der Untersuchung auf Essen und Rauchen zu verzichten (Rumeau et al., 2016). Während der Erhebung werden die Riechstifte für ungefähr 3 Sekunden in 2 cm Entfernung vor beide Nasenlöcher gehalten. Es ist darauf zu achten, die Kappe nach jeder Riechprobe umgehend zu schließen, um ein Austrocknen des Stiftes sowie eine Kontamination der Umgebungsluft zu vermeiden. Es gilt das Forced-Choice-Prinzip, nachdem selbst bei Unsicherheit eine Entscheidung getroffen und dokumentiert werden muss (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 49). Bei Untersuchung der Riechschwelle und des Diskriminationsvermögens werden die Augen der Testperson bedeckt, um eine Identifikation des zum Zweck der Dokumentation genutzten Markierungsmusters der Stifte zu vermeiden (Hummel et al., 1997). In der vorliegenden Studie wurden die beschriebenen Untersuchungsvorgaben stets eingehalten und alle Testpersonen nach einheitlichem Vorgehen untersucht.

Die Sniffin` Sticks-Batterie ermöglicht eine separate Analyse aller drei Riechfunktionen: der Schwelle (S), des Diskriminationsvermögens (D) und des Identifikationsvermögens (I). Die Abläufe der drei Untertests werden in den folgenden Abschnitten ausgeführt. Während der Schwellentest vorrangig die Funktion des peripheren olfaktorischen Systems testet (Hummel et al., 2007), basieren die Diskriminations- und Identifikationsuntersuchungen auf der

zentralen Verarbeitung von Duftwahrnehmungen. Es ist zu beachten, dass ihre Ergebnisse durch den kognitiven Status der Getesteten beeinflusst werden können (Chen et al., 2019, 2018; Hedner et al., 2010; Larsson et al., 1999).

Nach Abschluss und Dokumentation der drei Testungen auf dem Untersuchungsprotokoll (siehe Anhang 3) werden die Punktzahlen zu einem Gesamtwert (SDI) zwischen 1 und 48 addiert. Dieser erlaubt einerseits eine quantitative Einstufung der allgemeinen Riechfunktion in Normosmie (≥ 31), Hyposmie (< 31 bis > 16) und Anosmie (≤ 16) (Oleszkiewicz et al., 2019), und andererseits eine Analyse des Riechvermögens im Verlauf.

4.2.3.1 Schwellentest

Der Schwellentest ermittelt als Maß für die Riechsensitivität die Geruchsschwelle, also die geringste Konzentration, ab welcher ein Duftstoff wahrgenommen werden kann. Er besteht aus 16 Triplets mit insgesamt 48 Stiften. Die Triplets beinhalten jeweils einen Stift, befüllt mit absteigenden Verdünnungsstufen des Duftstoffes Phenylethylalkohol (PEA) und zwei Nullproben mit dem geruchsneutralen Lösungsmittel Propylenglycol. PEA wird in seiner Konzentration von 4% im ersten Triplet in 16 Verdünnungsstufen mit einem festgelegten Verhältnis von 1:2 kontinuierlich verringert. Die drei Stifte eines Triplets werden der Testperson in randomisierter Reihenfolge dargeboten, wobei jeweils derjenige Stift, der den rosenähnlichen Duftstoff trägt, identifiziert werden muss. Zu Beginn der Untersuchung wird das Triplet (1) mit der höchsten PEA-Konzentration dargeboten, um den Duft zu demonstrieren. Anschließend wird das Triplet mit der geringsten Intensität (16) präsentiert und die Konzentration kontinuierlich gesteigert, bis die Riechschwelle überschritten wird. Sobald der duftstoffhaltige Stift korrekt identifiziert wurde, wird dasselbe Triplet in veränderter Reihenfolge wiederholt. Wird dieser Bestätigungsversuch falsch beantwortet, wird die Konzentration weiter verringert. Liegt die Testperson jedoch erneut richtig (++) , wird der erste Wendepunkt auf einem Dokumentationsbogen markiert (siehe Abbildung 5). Die PEA-Konzentration wird nun schrittweise erniedrigt, bis die Riechschwelle wieder unterschritten wird und der zweite Umschlagspunkt, gekennzeichnet durch die erste fehlerhafte Antwort erreicht ist. Nach diesem Prinzip pendelt man sich in insgesamt 7 Umkehrpunkten schließlich auf die individuelle Schwelle der Testperson ein und errechnet einen Schwellenwert aus dem Mittelwert der letzten 4 Wendepunkte. Die Maximalpunktzahl liegt bei 16. Kann im Triplet 1 mit der höchsten PEA-Konzentration wiederholt kein Unterschied zwischen Duftstoff und Nullprobe wahrgenommen werden, besitzt die Person einen Schwellenwert von 1 (Hummel et al., 1997; Rumeau et al., 2016).

	▲	▼	▲	▼	▲	▼	▲
1							
2							
3							
4							
5							
6	++						
7		++	++		++		++
8	+-	++	+-	+-		++	+-
9		+-				-	
10	-						
11							
12	-						
13							
14	-						
15							
16	-						

Die Schwelle liegt bei 7,75.

Abbildung 4: Dokumentation und Berechnung des Schwellenwertes

Beginnend mit der niedrigsten Intensität (16) werden die Triplets in aufsteigender Konzentration präsentiert, bis der PEA enthaltende Stift zwei Mal korrekt (++) identifiziert wurde (im Beispiel: erste Spalte, Verdünnungsstufe 6). Die Konzentration wird verringert bis eine Falschantwort (-) den nächsten Wendepunkt einleitet. In 7 Umschlagpunkten (grau hinterlegt) pendelt man sich auf einen individuellen Schwellenwert ein, welcher den Mittelwert aus den Verdünnungsstufen der letzten 4 Wendepunkten darstellt.

4.2.3.2 Diskriminationsstest

Die zweite Untersuchung der Sniffin` Sticks Batterie überprüft die olfaktorische Fähigkeit, verschiedene überschwellig konzentrierte Duftstoffe voneinander zu unterscheiden. Diese Untersuchung besteht ebenfalls aus 16 Stifttriplets. Zwei der drei Stifte sind mit dem gleichen Duftstoff befüllt, während der Dritte einen anderen Duft abgibt. Die Aufgabe der Testperson ist es, diesen anders riechenden Stift innerhalb eines jeden Triplets zu identifizieren. Hierfür werden die drei Sniffin` Sticks in randomisierter Reihenfolge im Abstand von 3 Sekunden präsentiert, wobei an jedem Stift nur einmal gerochen werden darf. Zwischen den Triplets ist ein Intervall von 30 Sekunden einzuhalten. Genauso wie beim Schwellentest sind die Riechenden verblindet, und es gilt weiterhin das Forced-Choice-Prinzip. Außerdem muss darauf geachtet werden, dass der gepaarte Geruch in beiden Stiften eine ähnliche Intensität aufweist, damit nur auf Basis der Geruchsqualität entschieden werden kann. Die Summe der richtigen Antworten ergibt eine Punktzahl zwischen 0 und 16 (Hummel et al., 1997).

4.2.3.3 Identifikationstest

Im Identifikationstest werden nacheinander 16 hoch konzentrierte Duftstoffe dargeboten. Die Alltagsgerüche wie beispielsweise Schuhleder, Zimt, Pfefferminz oder Fisch werden zusammen mit einer Karte mit 4 Auswahlmöglichkeiten (Illustration und Wortlaut – siehe Abbildung 5) vorgelegt, aus denen der dargebotene Geruch identifiziert werden soll. Die Testpersonen dürfen beliebig lange an einem Stift riechen, es ist jedoch ein Zeitintervall von 30 Sekunden zwischen den einzelnen Stiften einzuhalten, um eine Desensibilisierung zu verhindern. Auch in diesem Untertest kann eine Punktzahl zwischen 0 und 16 erreicht werden (Hummel et al., 1997).



Abbildung 5: Sniffin` Sticks Testbatterien

Abgebildet sind von links nach rechts die Testbatterien für die Erhebung der Schwelle, der Diskriminations- und der Identifikationsleistung. Ferner ist ein geöffneter Sniffin` Stick mit seiner duftenden Filzspitze sowie die dazugehörige Antwortauswahl für den Identifikationstest dargestellt.

4.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen der erhobenen Datensätze wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics 25 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Hierbei wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0.05$ festgelegt. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden zunächst die Ergebnisse der drei Messinstrumente ausgewertet und als Mittelwerte mit Standardabweichung ($M \pm SD$) dargestellt. Es folgte eine Dependenzanalyse zu Abhängigkeiten beziehungsweise Unterschieden und Zusammenhängen der erhobenen Variablen. Dem zentralen Grenzwerttheorem folgend (Peacock & Peacock, 2011, S. 228), gingen wir auf Basis des großen Stichprobenumfangs von einer Normalverteilung aus und verwendeten parametrische statistische Methoden zur Hypothesenprüfung. Die Auswertung erfolgte jeweils für die gesamte Studiengruppe inklusive riechgesunder Personen sowie für die dysosmische Gruppe.

Mittels t-Tests für unabhängige Stichproben wurden verschiedene Gruppen auf Unterschiede bezüglich der ADS-L Mittelwerte beziehungsweise der Schwere depressiver Symptomatik untersucht. Es wurde jeweils geprüft, ob sich die Depressionsskalenwerte von Frauen und Männern, von psychisch Vorerkrankten und Gesunden sowie von somatisch Vorerkrankten und Gesunden unterscheiden. Auch die Studiengruppen, die entweder einem subjektiven Zusammenhang zwischen Riechstörung und Stimmung zustimmte oder diesen verneinte, wurden bezüglich der ADS-L Mittelwerte miteinander verglichen. Ferner wurde beurteilt, ob sich depressive ($ADS-L \leq 22$) und psychisch unauffällige ($ADS-L > 22$) Personen hinsichtlich der Selbsteinschätzung des Riechvermögens unterscheiden. Weitere t-Tests für unabhängige Stichproben dienten außerdem der Untersuchung hinsichtlich Unterschieden zwischen ADS-L Mittelwerten der dysosmischen ($SDI < 31$) und der normosmischen ($SDI \geq 31$) Studiengruppe.

Unter Anwendung einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA – Analysis of Variance) wurde außerdem auf Unterschiede zwischen normosmischer, hyposmischer ($SDI < 31$ bis > 16) und anosmischer ($SDI \leq 16$) Stichprobe bezüglich der Depressionswerte getestet. Auch mögliche Ungleichheiten zwischen den ADS-L Mittelwerten in Abhängigkeit von der subjektiven Verlaufseinschätzung des Riechvermögens wurden durch eine ANOVA berechnet.

Mit dem Ziel, die Entwicklung der Riechfunktion und der depressiven Symptomatik im Verlauf der Längsschnittstudie zu analysieren, wurden jeweils t-Tests für abhängige Stichproben angewandt. Dabei wurden Unterschiede zwischen erster und zweiter olfaktorischer Testung sowie zwischen den beiden Mittelwerten der Depressionsskalen beurteilt. Als Maß für die Effektstärke der t-Testergebnisse wurde Cohen's d berechnet. Der Wissenschaftler beschreibt $d = 0.2$ als kleinen, $d = 0.5$ als mittelgroßen und $d = 0.8$ als großen Effekt (Cohen, 1988).

Außerdem wurde die Korrelationsanalyse nach Pearson verwendet, um einen möglichen linearen Zusammenhang zwischen den Variablen der objektivierten Riechleistung und der

depressiven Symptomatik im Querschnitt zu beurteilen. Auch eine Beziehung zwischen der Selbsteinschätzung des Riechvermögens und zeitgleich erhobenen depressiven Symptomen wurde durch dieses Verfahren geprüft. Abschließend wurde zur Prüfung der Haupthypothesen eine Pearson Korrelationsanalyse durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge zwischen den Variablen „Veränderung der Riechleistung“ und „Veränderung der Depressionswerte“ im Längsschnitt zu untersuchen.

Die Veränderung der Riechfunktion wurde getrennt für S, D, I und den SDI-Gesamtwert berechnet, indem jeweils das erste vom zweiten Testergebnis subtrahiert wurde ($\Delta \text{SDI} = \text{SDI}_2 - \text{SDI}_1$ beziehungsweise ΔS , ΔD , ΔI). Auf diese Weise wird eine Verbesserung der Riechleistung durch eine positive Differenz abgebildet. Eine Verminderung der depressiven Symptomatik hingegen, welche nach dem gleichen Prinzip berechnet wurde ($\Delta \text{ADS-L} = \text{ADS-L}_1 - \text{ADS-L}_2$), würde zu niedrigeren Zahlenwerten in der zweiten Erhebung führen und somit eine negative Differenz ergeben. Zur Quantifizierung der Assoziation wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson r kalkuliert. Er liegt im Bereich $[-1, 1]$ und gibt die Stärke und Richtung des Zusammenhangs zweier Variablen an (Weiß, 2010, S. 84). Die Interpretation der Effektstärke des Korrelationskoeffizienten erfolgte nach Cohen (1988). Hier entspricht $r = 0.1$ einem kleinen, $r = 0.3$ einem mittleren und $r = 0.5$ einem großen Effekt (Cohen, 1988).

5 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der statistischen Datenanalyse aufgeführt. Zunächst wird die Auswertung der einzelnen Messeinstrumente dargelegt. Im weiteren Verlauf folgt eine Dependenzanalyse zu Unterschieden und Zusammenhängen der erhobenen Variablen im Querschnitt und abschließend im Längsschnitt.

5.1 Selbsteinschätzung des Riechvermögens

Auf der vorgelegten metrischen Skala beschrieben die eingeschlossenen Personen ihren Geruchssinn im Allgemeinen als deutlich eingeschränkt. Die Selbsteinschätzung des Riechvermögens lag im Mittel bei 3.66 (± 2.57). Der Feingeschmack wurde etwas höher bei 4.50 (± 2.79) eingestuft. Die Mittelwerte für die Selbsteinschätzung des Schmeckvermögens und der Nasenatmung lagen hingegen beide im oberen Drittel, was für eine geringe Einschränkung der Studiengruppe in diesen Bereichen spricht. Die Ergebnisse der vier Fragebogenitems mit metrischem Skalenniveau sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Deskriptive Statistiken der Selbsteinschätzung chemosensorischer Funktionen

Item	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	Range ^a
Subjektives Riechvermögen	3.66	2.57	0.00	10.00	0 - 10
Subjektiver Feingeschmack	4.50	2.79	0.00	10.00	0 - 10
Subjektives Schmeckvermögen	7.83	2.54	0.00	10.00	0 - 10
Subjektive Nasenatmung	7.91	2.30	2.00	10.00	0 - 10

Anmerkung. N=170

^a *Range der Skala.*

Die Analyse der erfragten Verlaufseinschätzung zeigt, dass 46% ($n=78$) der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der zweiten Erhebung eine subjektive Verbesserung der Riechfunktion empfanden. Ein ähnlich großer Anteil von 48% ($n=82$) berichtete von gleichbleibenden Einschränkungen. Lediglich 6% ($n=10$) empfanden ein Fortschreiten der Riechstörung. Ferner ergab die Erhebung, dass die Geruchsdefizite besonders in den alltäglichen Lebensbereichen, Essen (75%), Kochen (71%), Hygiene (54%), Zuhause (51%), Einkauf (34%), soziale Kontakte (32%), Beruf (31%), Partnerschaft (27%) und Kinder (22%) auffallen. Ein nicht zu vernachlässigender Teil der Befragten ergänzte die Bereiche Gefahren (9%) und Natur (7%). Der Frage nach einem subjektiven Zusammenhang zwischen dem eigenen Riechvermögen und der Stimmung stimmte deutlich mehr als die Hälfte der Studienpopulation zu (58%, $n=98$).

5.2 Allgemeine Depressionsskala – Langform

Unter Anwendung des kritischen Grenzwertes von > 22 wurden initial 19% ($n=32$) der gesamten Kohorte als depressiv klassifiziert. Dieser Anteil änderte sich im Verlauf der Längsschnittstudie von erster (ADS-L₁) zu zweiter (ADS-L₂) Erhebung nicht (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Anteile klinisch relevanter Depressionen gemäß ADS-L

Klinisch relevante Depression ^c	Gesamt ^a		Frauen ^b		Männer	
	<i>n</i>	% ^d	<i>n</i>	% ^d	<i>n</i>	% ^d
ADS-L ₁	32	19	20	22	12	15
ADS-L ₂	32	19	17	19	15	19

Anmerkungen:

^a $n=171$; ^b $n=90$; ^c ADS-L > 22 ; ^d% der Gesamtstichprobe.

Es wurde untersucht, ob sich die Geschlechter bezüglich der Mittelwerte ihrer Depressionsskalen unterscheiden. Hierfür herangezogene t-Tests für unabhängige Stichproben bestätigten weder für die erste (Frauen: 14.92 ± 9.85 , $n=90$; Männer: 13.64 ± 9.95 ; $n=81$) noch für die zweite Erhebung (Frauen: 14.92 ± 9.85 , $n=90$; Männer: 13.64 ± 9.95 ; $n=81$) depressiver Symptomatik signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten von Frauen und Männern ($t_1(169)=0.85$, $p=0.40$; $t_2(169)=0.35$, $p=0.73$).

Die deskriptiv statistischen Ergebnisse der ADS-L₁ und ADS-L₂ sind sowohl für die gesamte als auch für die dysosmische und die normosmische Studiengruppe in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Deskriptive Statistiken der ADS-L der gesamten, dysosmischen und normosmischen Studiengruppe

Gesamte Gruppe ^a	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	Range ^d
ADS-L ₁	14.32	9.89	0.00	49.00	0-60
ADS-L ₂	14.36	10.44	0.00	48.00	0-60
Dysosmische Gruppe ^b	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	Range ^d
ADS-L ₁	13.98	9.75	0.00	49.00	0-60
ADS-L ₂	14.26	10.35	0.00	45.00	0-60
Normosmische Gruppe ^c	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	Range ^d
ADS-L ₁	17.25	10.55	3.00	35.00	0-60
ADS-L ₂	14.63	11.18	4.00	48.00	0-60

Anmerkungen:

^a $n=171$; ^b $n=157$; ^c $n=14$; ^d Range der Skala

Ferner wurde anhand von t-Tests für abhängige Stichproben geprüft, ob sich die ADS-L Mittelwerte der ersten im Vergleich zur zweiten Erhebung unterschieden. Es konnten weder in der gesamten ($t(170)=0.07$, $p=0.94$, Cohen's $d=0.40$) noch in der dysosmischen Studiengruppe ($t(156)=0.47$, $p=0.64$, Cohen's $d=0.04$) signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Gleiches galt für die Datenanalyse der Riechgesunden ($t(14)=1.30$, $p=0.21$, Cohen's $d=0.35$). Folglich zeigte, dass sich die Schwere depressiver Symptomatik der gesamten Studiengruppe im Verlauf der Längsschnittstudie nicht signifikant änderte (ADS-L₁: 14.32 ± 9.98 ; ADS-L₂: 14.36 ± 10.44).

Zusätzlich wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersucht, ob sich die ADS-L Mittelwerte von Personen ohne Komorbiditäten ($n=41$) und von somatisch Vorerkrankten ($n=130$) unterscheiden. In der ersten Erhebung präsentierte die vorerkrankte Stichprobe signifikant höhere ADS-L Mittelwerte (15.35 ± 10.34) als anamnestisch Gesunde (11.02 ± 7.53) ($t(169)=-1.95$; $p=0.01$). Die Analyse der zweiten Testung zeigte die gleiche Tendenz (keine Komorbiditäten: 11.61 ± 8.38 ; ≥ 1 Komorbiditäten: 15.35 ± 10.34), konnte jedoch die Gruppenunterschiede nicht signifikant replizieren ($t(169)=-2.48$; $p=0.05$).

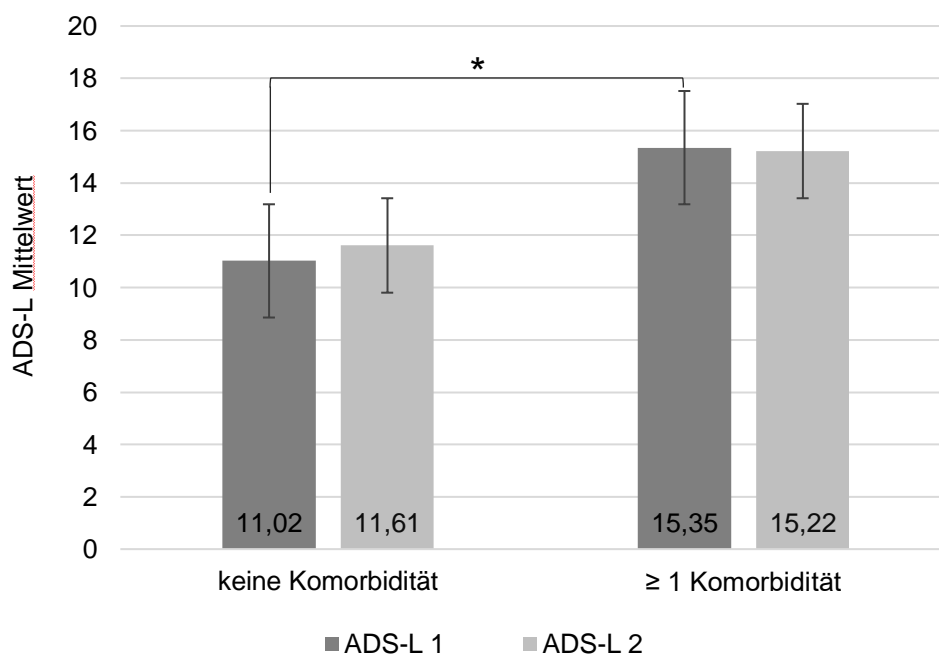


Abbildung 6: Balkendiagramm zum Vergleich der ADS-L Mittelwerte von somatisch gesunden und vorerkrankten Personen

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und Standardfehler angegeben. Die erste Erhebung zeigte signifikante (* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$) Unterschiede.

Die Studiengruppe wurde außerdem bezüglich vorliegender psychischer beziehungsweise depressiver Vorerkrankungen aufgeteilt und auf signifikante Unterschiede der Depressionsskalenwerte untersucht. Eine einfaktorielles ANOVA bestätigte zunächst eine Signifikanz des Gesamtmodells ($F_1(2,161)=47.15, p < 0.001$), $F_2(2,161)=31.96, p < 0.001$). Demnach konnte gezeigt werden, dass sich die ADS-L Mittelwerte zwischen den drei Gruppen von anamnestisch psychisch Gesunden, Personen mit vorheriger depressiver Episode und Personen mit rezidivierenden Depressionen signifikant unterschieden. Anhand der Mittelwerte lässt sich ableiten, dass besonders die Diagnose rezidivierender depressiver Störungen, und teilweise auch vorheriger depressiver Episoden mit deutlich schwereren depressiven Symptomen einhergingen. Die deskriptive Statistik ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Deskriptive Statistiken der ADS-L von psychisch gesunden und depressiv vorerkrankten Personen

Psychisch gesund ^a	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	Range ^d
ADS-L ₁	11.47	7.35	0.00	33.00	0-60
ADS-L ₂	11.43	8.40	0.00	45.00	0-60
Depressive Episode (F32) ^b	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	Range ^d
ADS-L ₁	13.50	6.41	6.00	22.00	0-60
ADS-L ₂	25.17	10.93	13.00	43.00	0-60
Rezidivierende depressive Störung (F33) ^c	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	Range ^d
ADS-L ₁	27.64	10.66	8.00	49.00	0-60
ADS-L ₂	25.39	11.23	8.00	48.00	0-60

Anmerkungen.

^a $n=128$; ^b $n=6$; ^c $n=28$; ^d Range der Skala

Zusätzlich wurden t-Tests für unabhängige Stichproben herangezogen, um jeweils Unterschiede zwischen den ADS-L Mittelwerten von anamnestisch psychisch Gesunden und Personen mit der Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung oder einer depressiven Episode zu identifizieren. Dem Ergebnis der zuvor beschriebenen ANOVA entsprechend wurden signifikante Gruppenunterschiede erwartet. So präsentierten Patientinnen und Patienten mit komorbider rezidivierender depressiver Störung in beiden Erhebungen signifikant höhere Depressionsskalenwerte (27.64 ± 10.66 ; 25.39 ± 11.23) als die psychisch gesunde Stichprobe (11.47 ± 7.35 ; 11.43 ± 8.40) ($t_1(154)=-9.65, p < 0.001$; $t_2(154)=-7.47, p < 0.001$). Personen mit vorherigen depressiven Episoden wiesen lediglich in der zweiten Erhebung vergleichsweise erhöhte ADS-L Mittelwerte auf (13.50 ± 6.41 ; 25.17 ± 10.93) ($t_1(132)=-0.66, p=0.51$; $t_2(132)=-3.87, p < 0.001$). Die Gruppenunterschiede zwischen den ADS-L Mittelwerten der drei Stichproben sind anhand eines Balkendiagramms in Abbildung 6 illustriert.

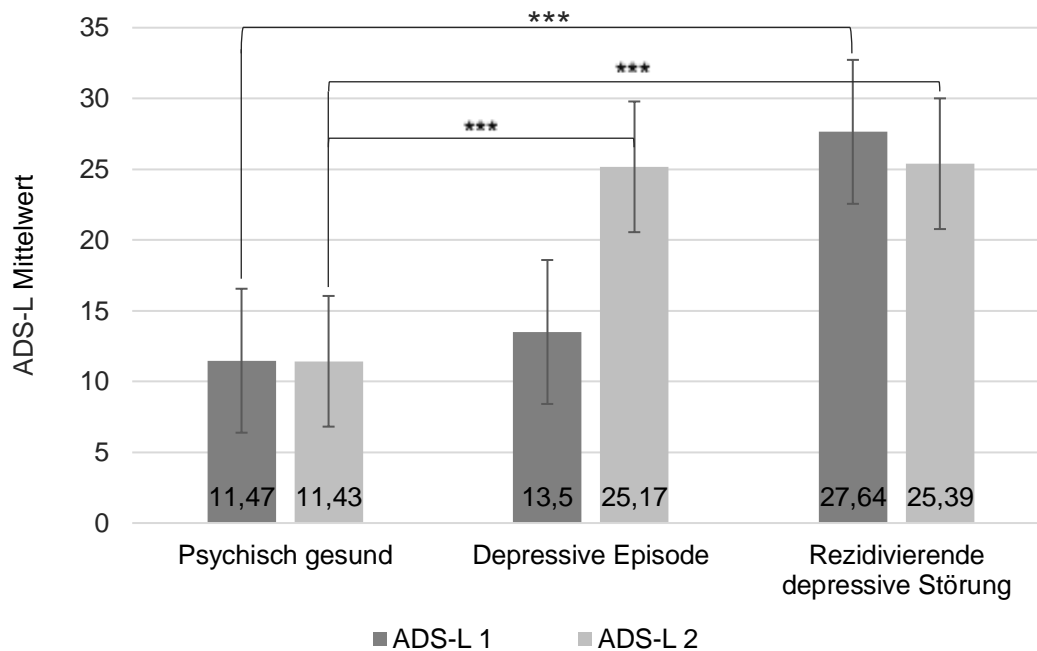


Abbildung 7: Balkendiagramm zum Vergleich der ADS-L Mittelwerte von psychisch gesunden und depressiv vorerkrankten Personen

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und Standardfehler angegeben. Es zeigten sich in beiden Erhebungen signifikante Unterschiede (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$) zwischen den Mittelwerten von Gesunden im Vergleich zu Personen mit einer rezidivierenden depressiven Störung und in der zweiten Erhebung zu Personen mit vorheriger depressiver Episode.

Abschließend wurden die Depressionswerte bezüglich der Antwort über einen subjektiven Zusammenhang zwischen der eigenen Riechstörung und der Stimmung analysiert. Ein hierfür herangezogener t-Test für unabhängige Stichproben zeigte, dass diejenigen, die im Selbstbeurteilungsfragebogen eine Beziehung zwischen Riechstörung und Stimmung angaben, signifikant höhere Depressionswerte (15.83 ± 10.44 ; $n=98$) aufwiesen als diejenigen, die diese Assoziation verneinten (12.43 ± 9.67 ; $n=72$) ($t(169)=2.18$, $p=0.03$).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Querschnittsanalyse der Datensätze keine signifikanten Unterschiede zwischen Personen mit Riechstörung im Vergleich zu Riechgesunden bezüglich der Schwere depressiver Symptomatik nachweisen konnte. Ebenso wurde in beiden Gruppen keine signifikante Veränderung des Depressionswertes bei der Verlaufskontrolle im Vergleich zur ersten Testung gemessen. Personen mit anamnestisch angegebenen somatischen und psychologischen Begleiterkrankungen präsentierten jeweils höhere ADS-L Werte beziehungsweise stärkere depressive Symptomatik als Gesunde. Auch diejenigen mit dem subjektiven Empfinden über eine Abhängigkeit ihrer Stimmung von der Riechstörung erreichten im Vergleich höhere Depressionsskalenwerte.

5.3 Riechtestung

Die Auswertung der Daten zur Sniffin` Sticks Testung zeigten eine deutliche Verbesserung der allgemeinen Riechleistung im Verlauf zwischen erster und zweiter Erhebung. Zunächst fiel auf, dass sich der Anteil der anosmischen Personen an der Gesamtstichprobe im Verlauf deutlich reduzierte, und gleichzeitig der Anteil der Normalriechenden in der zweiten Erhebung im Vergleich zur ersten deutlich stieg. Tabelle 6 führt die Einteilung der Studiengruppe nach Vorliegen und Schwere der Riechstörung im Verlauf der Längsschnittstudie auf. Die deskriptiv statistische Ausführung der Ergebnisse beider Riechtestungen ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 5: Einteilung der Studiengruppe nach Vorliegen und Schwere der Riechstörung

	Gesamt	Normosmie ^a		Hyposmie ^b		Anosmie ^c	
	<i>n</i>	<i>n</i>	%	<i>n</i>	% ^d	<i>n</i>	% ^d
SDI ₁	171	15	9	87	51	69	40
SDI ₂	132	20	15	76	58	36	27

Anmerkungen.

^a SDI ≥ 31; ^b SDI < 31 - > 16; ^c SDI ≥ 16; ^d% von Gesamt *n*

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken der Sniffin` Sticks Testungen

Objektivierte Riechtestung	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	Range ^a
Schwelle ₁	170	2.84	2.56	1.00	11.50	1-16
Schwelle ₂	131	3.27	2.55	1.00	12.50	1-16
Diskrimination ₁	170	8.44	3.27	2.00	3.33	1-16
Diskrimination ₂	130	9.15	3.20	2.00	5.33	1-16
Identifikation ₁	171	8.23	3.79	1.67	4.17	1-16
Identifikation ₂	130	9.30	3.77	1.71	5.14	1-16
SDI ₁	171	19.45	8.07	1.86	4.29	1-48
SDI ₂	132	21.42	8.55	1.86	4.43	1-48

Anmerkungen:

^a Range der Skala.

Mit dem Ziel die durch den Verlauf der Mittelwerte angedeuteten Unterschiede zwischen den Riechleistungen der ersten und zweiten Erhebung zu bestätigen, wurden für die einzelnen Riechfunktionen jeweils t-Tests für abhängige Variablen angewandt. Für die Untersuchung der gesamten Studiengruppe wurde eine Verbesserung der Riechschwelle ($t(129)=2.35$, $p=0.02$, Cohen`s $d=0.21$), der Identifikation ($t(129)=3.90$, $p < 0.001$, Cohen`s $d=0.34$) und der gesamten olfaktorischen Leistung (SDI: $t(131)=2.70$, $p < 0.001$, Cohen`s $d=0.24$) bestätigt. Lediglich für die Diskrimination konnte kein signifikanter Unterschied zwischen erster und zweiter Testung dokumentiert werden ($t(128)=1.42$, $p=0.16$, Cohen`s $d=0.21$).

Im Einklang damit standen die Ergebnisse der dysosmischen Studiengruppe. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen erster und zweiter Erhebung der Riechschwelle (S: $t(116)=3.42$, $p=0.001$, Cohen's $d=0.32$), des Identifikationsvermögen (I: $t(116)=4.35$, $p < 0.001$, Cohen's $d=0.40$) und der gesamten Riechleistung (SDI: $t(118)=3.42$, $p < 0.001$, Cohen's $d=0.30$). Auch in dieser Gruppe konnte keine signifikante Veränderung des Diskriminationsvermögens festgestellt werden (D: $t(115)=1.55$, $p=0.12$, Cohen's $d=0.12$).

Zusammenfassend lässt sich unter Betrachtung der Mittelwerte schließen, dass sich die Riechfunktionen Schwelle und Identifikation sowie die allgemeine Riechleistung im Gegensatz zur Diskrimination im Beobachtungszeitraum signifikant verbesserten. Nach Cohen (1988) zeigte sich diese Entwicklung jeweils mit einem schwach bis mittelstarken Effekt und einer größeren Effekstärke für die dysosmische im Vergleich zur gesamten Studiengruppe. Die Effekte für Unterschiede im Identifikationsvermögen waren jeweils am höchsten ($d=0.34$ und $d=0.40$). Die Entwicklung der einzelnen Riechfunktionen im Laufe der Längsschnittstudie ist in Abbildung 7 graphisch verdeutlicht.

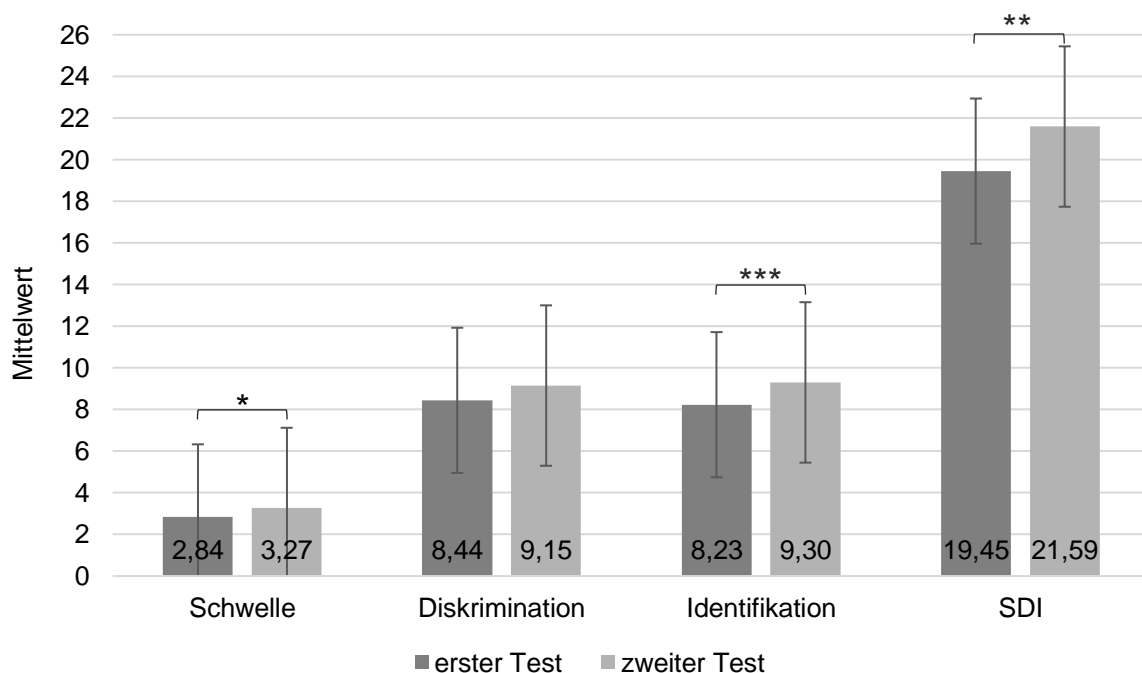


Abbildung 8: Balkendiagramm zu den Riechfunktionen der gesamten Studiengruppe im Verlauf. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und Standardfehler angegeben. Es zeigten sich signifikante Unterschiede (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$) zwischen den Schwellen-, Identifikations- und SDI-Mittelwerten der ersten und zweiten Testung.

5.4 Querschnittanalysen der Depressions- und Riechtestvariablen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der statistischen Dependenzanalyse zu den Unterschieden und Zusammenhängen der Depressions- und Riechvariablen ausgeführt. In Hypothese 1 wurde angenommen, dass die dysosmische im Vergleich zur normosmischen Studiengruppe signifikant höhere Depressionswerte aufweist. Ein zunächst herangezogener t-Test für unabhängige Stichproben konnte allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den ADS-L Mittelwerten beider Gruppen bestätigen. Dieser Befund zeigte sich sowohl für die erste ($t_1(169)=1.49, p=0.14, \text{Cohen's } d=0.42$) als auch für die zweite Erhebung ($t_2(169)=0.40, p=0.69, \text{Cohen's } d=0.11$). Die deskriptiv statistische Aufstellung der ADS-L₁ und ADS-L₂ ist sowohl für die gesamte als auch für die dysosmische und die normosmische Studiengruppe in Tabelle 3 (Seite 30) ausgeführt. Zur Prüfung der Hypothese 2 wurde untersucht, ob sich signifikante Gruppenunterschiede zwischen der anosmischen ($n=69$), hyposmischen ($n=86$) und normosmischen ($n=16$) Stichprobe hinsichtlich der Depressionswerte aufzeigen lassen. Dies wurde für beide Testzeitpunkte jeweils unter Anwendung einer ANOVA realisiert. Das Gesamtmodell war nicht signifikant. Die Gruppen unterschieden sich weder in der ersten ($F_1(2.17)=1.09, p=0.34$) noch in der zweiten Erhebung statistisch signifikant bezüglich der Depressionsskalenwerte ($F_2(2.17)=0.20, p=0.82$).

Im nächsten Schritt wurden anhand von t-Tests für unabhängige Stichproben die Ergebnisse der ADS-L Testung im Hinblick auf eine objektivierte Riechleistungssteigerung geprüft. Auch die vergleichende Analyse der Depressionsskala von Personen, welche zum Zeitpunkt der zweiten Befragung eine SDI-Wert Verbesserung von ≥ 5.5 Punkten aufwiesen ($n=105$) und denjenigen, die ihr Riechvermögen nicht oder lediglich marginal regenerierten ($n=27$), lieferte keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung depressiver Symptomatik ($t(104)=-0.74; p=0.44$). In der Zusammenschau konnten also keine signifikanten Unterschiede in den Depressionswerten der Normalriechenden beziehungsweise derjenigen, die eine Regeneration des Geruchssinnes im Beobachtungszeitraum demonstrierten, im Vergleich zu Personen mit anhaltender Riechstörung aufgezeigt werden.

Ergänzend wurden die Ratingskalen zur Selbsteinschätzung der chemosensorischen Funktion unter Einbeziehung der Schwere depressiver Symptomatik analysiert. Es wurden die Mittelwerte von Personen, die durch die zeitgleich ausgefüllte ADS-L₂ als psychisch unauffällig oder aber als depressiv klassifiziert wurden, verglichen. Die deskriptiven Statistiken der erfragten Items sind in Tabelle 7 aufgeführt. Mittels t-Test für unabhängige Stichproben konnte aufgezeigt werden, dass durch die Depressionsskala als depressiv eingestufte Personen ihr Riechvermögen signifikant geringer einstufen ($2.59 \pm 2.24, n=32$) als psychisch unauffällige ($3.91 \pm 2.60, n=138$) ($t(168)=2.64, p=0.01$).

Wie in Abbildung 8 illustriert, bestanden diese Gruppenunterschiede nicht nur im Zusammenhang mit der Selbsteinschätzung des Riechvermögens, sondern auch von Feingeschmack ($t(168)=3.87, p < .001$), Schmeckvermögen ($t(168)=3.14, p=0.002$) und Nasenatmung ($t(168)=3.543, p=0.001$).

Tabelle 7: Deskriptive Statistiken der Selbsteinschätzung chemosensorischer Funktionen von psychisch gesunden und depressiv klassifizierten Personen

Item	M	SD	Min	Max	Range ^c
<i>Subjektives Riechvermögen</i>					
Psychisch gesund ^a	3.91	2.60	0.00	10.00	0-10
Klinisch relevante Depression ^b	2.59	2.24	0.00	7.00	0-10
<i>Subjektiver Feingeschmack</i>					
Psychisch gesund	4.88	2.68	0.00	10.00	0-10
Klinisch relevante Depression	2.84	2.70	0.00	10.00	0-10
<i>Subjektives Schmeckvermögen</i>					
Psychisch gesund	8.12	2.24	0.00	10.00	0-10
Klinisch relevante Depression	6.59	3.31	0.00	10.00	0-10
<i>Subjektive Nasenatmung</i>					
Psychisch gesund	8.20	2.11	2.00	10.00	0-10
Klinisch relevante Depression	6.66	2.67	0.00	10.00	0-10

Anmerkung.

^a $ADS-L_2 \leq 22, n=138$; ^b $ADS-L_2 > 11, n=31$; ^c Range der Skala.

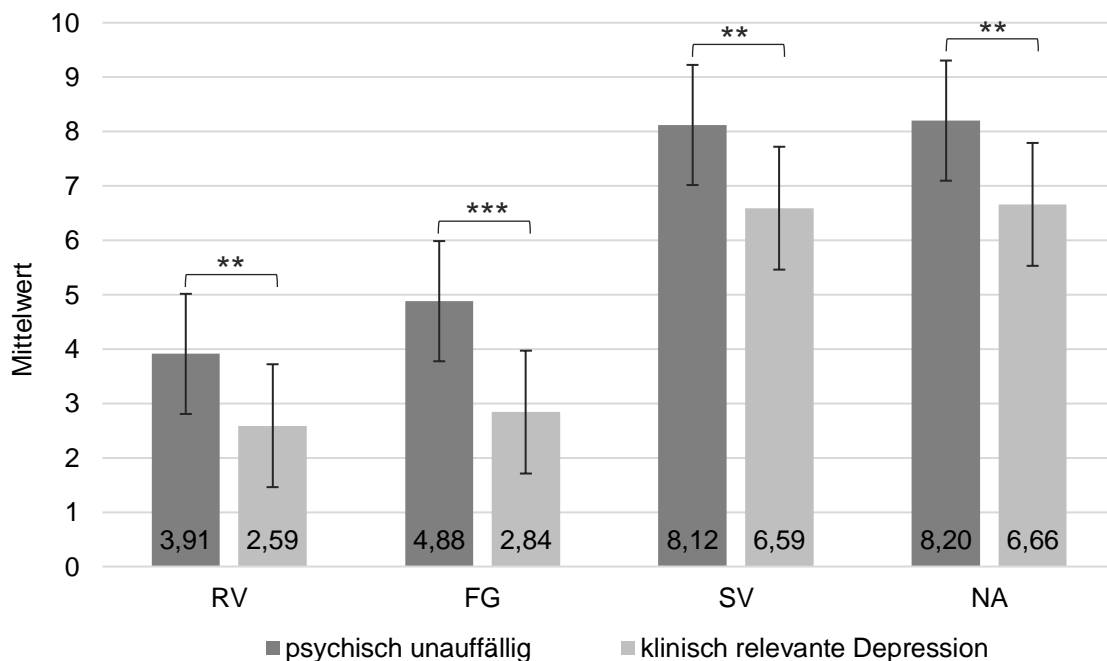


Abbildung 9: Balkendiagramm zum Vergleich der Selbsteinschätzung chemosensorischer Funktionen von psychisch gesunden und als depressiv klassifizierten Personen

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und Standardfehler angegeben. Es zeigten sich signifikante Unterschiede (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$) zwischen den Mittelwerten des subjektiven Riechvermögens (RV), Feingeschmacks (FG), Schmeckvermögens (SV) und der Nasenatmung (NA).

In Hypothese 3 wurde angenommen, dass die Selbsteinschätzung der Riechfunktion signifikant negativ mit dem zeitgleich erhobenen Depressionswert korreliert. Zur Hypothesenprüfung wurde eine Pearsons Korrelationsanalyse durchgeführt. Sie bestätigte eine signifikante negative Korrelation zwischen den Mittelwerten des subjektiven Riechvermögens und den zeitgleich erhobenen ADS-L₂ Mittelwerten ($r=-0.24$, $p=0.002$, $n=170$). Somit ging eine bessere Selbsteinschätzung des Riechvermögens mit geringerer depressiver Symptomatik einher und umgekehrt. Dabei handelt es sich nach Cohen (1988) um einen schwach bis mittelstarken Effekt. Die gegenläufige Richtung und die Stärke des Zusammenhangs wird durch das Streudiagramm in Abbildung 10 dargestellt.

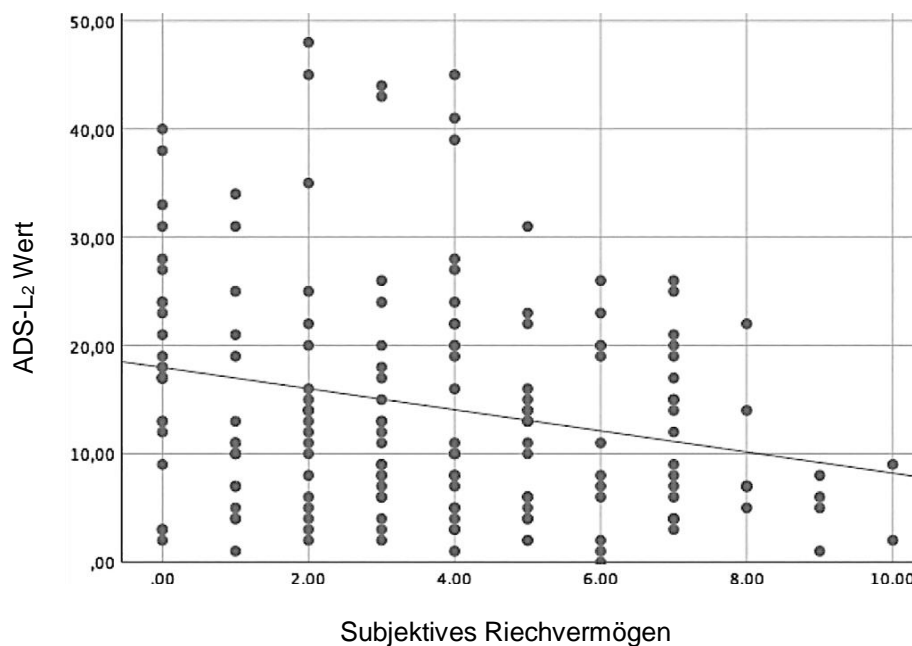


Abbildung 10: Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und Selbsteinschätzung des Riechvermögens.

Das Diagramm stellt die negative Korrelation zwischen den Mittelwerten der ADS-L₂ und der Selbsteinschätzung des Riechvermögens dar. Ein besseres subjektives Riechvermögen (x-Achse) geht mit geringerer depressiver Symptomatik (y-Achse) einher und umgekehrt.

In Hypothese 4 wurde ferner angenommen, dass die SDI-Werte im Querschnitt signifikant negativ mit den ADS-L Werten korrelieren. Zur Hypothesenprüfung herangezogene Pearson Korrelationsanalysen konnten zu keinem der beiden Erhebungszeitpunkte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen depressiver Symptomatik und der objektivierten Riechleistung bestätigen ($r_1=0.55$, $p=0.46$; $r_2=-0.05$, $p=0.39$). Folglich steht die zuvor beschriebene signifikant negative Korrelation zwischen subjektiv empfundener Riechleistung und ADS-L₂ Werten einer fehlenden Korrelation zwischen objektivierter Riechleistung und ADS-L₂ Werten gegenüber. Dieser Befund gilt jedoch auf Basis der aufgeführten Berechnungen zunächst nur für die Betrachtung im Querschnitt.

5.5 Längsschnittanalysen der Depressions- und Riechtestvariablen

Im letzten Schritt wurden die erhobenen Datensätze im Längsschnitt analysiert. Zunächst wurde eine einfaktorische ANOVA durchgeführt, um zu prüfen, ob sich die ADS-L₂ Mittelwerte, in Bezug auf das subjektive Empfinden über die Entwicklung der Riechfunktion unterscheiden. Das Gesamtmodell zeigte sich signifikant ($F(2,167)=4.60$, $p=0.011$). Anhand der Mittelwerte lässt sich ableiten, dass unter einem Eindruck der Verschlechterung eine schwerere depressive Symptomatik bestand (18.40 ± 15.07) als bei subjektiv gleichbleibendem (16.32 ± 10.19) oder gar verbessertem Riechvermögen (11.86 ± 9.57). Diese angedeuteten Gruppenunterschiede sind in Abbildung 11 illustriert.

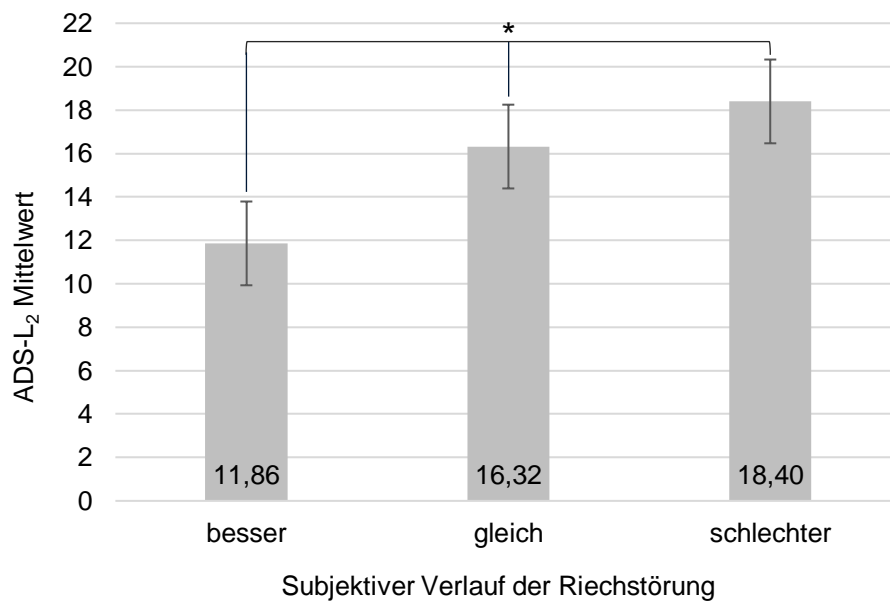


Abbildung 11: Balkendiagramm zum Vergleich der ADS-L Mittelwerte in Bezug auf den subjektiven Verlauf der Riechstörung

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und Standardfehler angegeben. Es zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede (* $p < 0.05$) der ADS-L₂ Mittelwerte.

In Hypothese 5 wurde angenommen, dass der Verlauf der allgemeinen Riechfunktion beziehungsweise der SDI-Werte signifikant negativ mit dem Verlauf der ADS-L Werte korreliert. Diesbezüglich wurden Pearson Korrelationsanalysen für die gesamte, die dysosmische und die normosmische Studiengruppe durchgeführt. In der gesamten Kohorte zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Verlauf der Depressionswerte und der Veränderung der allgemeinen Riechleistung (SDI: $r=-0.25$, $p=0.004$, $n=132$). Dabei handelt es sich nach Cohen (1988) um einen mittelstarken Effekt. Die lineare gegenläufige Beziehung zwischen den beiden quantitativen Variablen wurde anhand eines Streudiagramms dargestellt (siehe Abbildung 12).

Bei der getrennten Betrachtung der drei Riechfunktionen fällt allein für die Entwicklung des Identifikationsvermögens eine signifikant negative Korrelation mit dem Verlauf der Depressionsskala auf (I: $r=-0.21$, $p=0.02$, $n=130$). Diese Beziehung zwischen den Verläufen der Riechfunktion und der depressiven Symptomatik konnte weder für die Diskrimination (D: $r=-0.07$, $p=0.46$, $n=129$) noch für die Riechschwelle (S: $r=-0.01$, $p=0.94$, $n=130$) repliziert werden. Die Ergebnisse der dysosmischen Stichprobe stehen im Einklang mit den Korrelationsanalysen der gesamten Kohorte. Für den Verlauf der allgemeinen Riechleistung wurde eine signifikant negative Korrelation mittlerer Effektstärke (SDI: $r=-0.29$, $p=0.002$, $n=119$) und für die Änderung des Identifikationsvermögens ($r=-0.23$, $p=0.01$, $n=117$) schwacher bis mittlerer Effektstärke beobachtet. Die Korrelationsanalysen der Riechfunktionen Schwelle und Diskrimination erreichten auch in dieser Studiengruppe keine signifikanten Ergebnisse (S: $r=-0.03$, $p=0.72$, $n=117$; D: $r=-0.07$, $p=0.49$, $n=116$). Bei den Studienergebnissen der normosmischen Personen bestätigte sich für keine der vier Riechfunktionen ein signifikanter Zusammenhang zum Verlauf der Depressionswerte (SDI: $r=-0.07$, $p=0.84$, $n=12$; I: $r=-0.06$, $p=0.85$, $n=12$; D: $r=-0.13$, $p=0.68$, $n=12$; S: $r=-0.09$, $p=0.77$, $n=12$). Eine vergleichende Gegenüberstellung der signifikanten Korrelationsergebnisse findet sich in Tabelle 8, ergänzt durch die zugehörigen, nicht signifikanten Ergebnisse der riechgesunden Studiengruppe.

Tabelle 8: Ergebnisse der Pearson Korrelationsanalysen der gesamten-, dysosmischen und normosmischen Studiengruppe

Studiengruppe		Gesamt	Dysosmisch ^a	Normosmisch ^b
Pearson Korrelation mit ADS-L Verlauf				
SDI-Verlauf	r	- 0.25	- 0.29	- 0.07
	p	< 0.01	< 0.01	0.84
	n	132	119	12
I-Verlauf	r	- 0.21	- 0.23	- 0.06
	p	0.02	0.01	0.85
	n	130	117	12

Anmerkungen.

^a SDI < 31, ^b SDI ≥ 31

Die Interpretation der negativen Korrelation zwischen Riech- und Depressionsverläufen erklärt sich durch die Berechnung der Variablen. Die Verlaufsvariablen wurden jeweils als Differenz zwischen zweitem und erstem SDI- beziehungsweise ADS-L Wert berechnet. Eine auf der x-Achse dargestellte Verbesserung der Riechfunktion beziehungsweise der SDI-Werte führt demnach zu einem positiven Ergebnis. Geht dies mit einer Reduktion der depressiven Symptomatik einher, was durch eine negative Differenz zwischen zweitem und erstem Testergebnis auf der y-Achse dargestellt wird, entsteht eine signifikant negative Korrelation.

Folglich ist, wie in Hypothese 5.1 angenommen, eine Besserung der objektivierten Riechleistung mit einer Reduktion der depressiven Symptomatik assoziiert und umgekehrt. Diese Assoziation zeigt sich nach Cohen (1988) mit einer mittleren Effektstärke, $r=-0.25$, in der gesamten Gruppe und einem im Vergleich etwas stärkeren Zusammenhang, $r=-0.29$, in der riechgestörten Studiengruppe. In der normosmischen Gruppe blieb ein signifikantes Korrelationsergebnis aus.

Hervorzuheben sind außerdem die Ergebnisse der getrennten Korrelationsanalysen der einzelnen Riechfunktionen. Vor dem ausgeführten theoretischen Hintergrund wurde in Hypothese 5.2 angenommen, dass der Verlauf des Duftidentifikationsvermögens stärker mit einer Änderung der ADS-L Werte korreliert als die Verläufe der Riechschwelle oder des Diskriminationsvermögens. In beiden Studiengruppen wies allein das Identifikationsvermögen eine signifikante Assoziation mit dem Verlauf der depressiven Symptomatik auf. Ein Ergebnis, welches abermals in der dysosmischen Studiengruppe mit einer größeren Effektstärke repliziert werden konnte.

Die gegenläufigen Zusammenhänge der gesamten Kohorte sind anhand von Streudiagrammen in Abbildung 12 für die allgemeine Riechfunktion und in Abbildung 13 für das Identifikationsvermögen dargestellt.

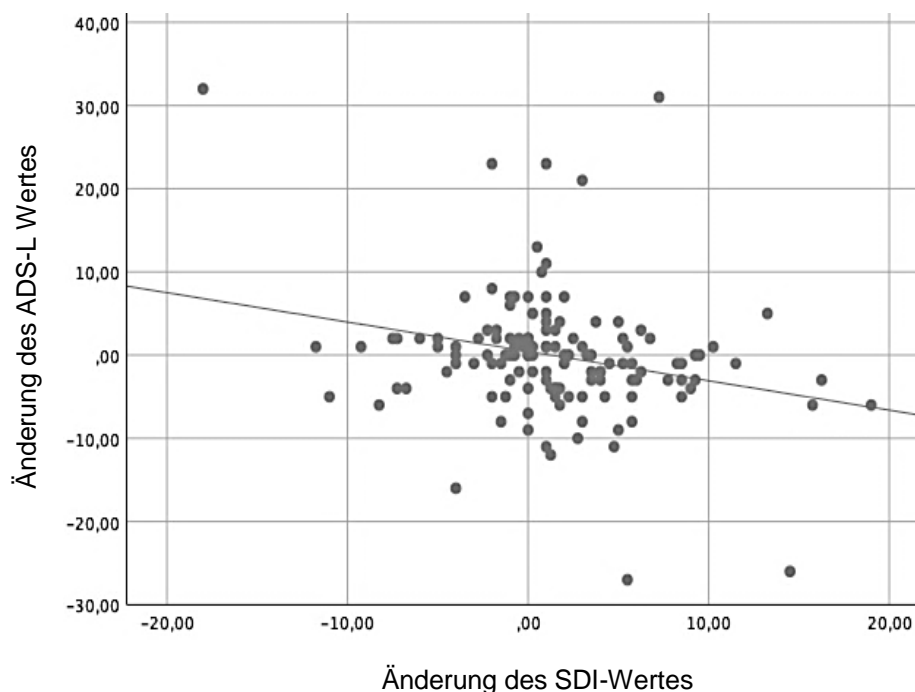


Abbildung 12: Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen den Verläufen der depressiven Symptomatik und der allgemeinen Riechfunktion

Das Diagramm stellt die negative Korrelation zwischen den Verläufen der ADS-L und der SDI-Werte dar. Eine Verbesserung der allgemeinen Riechleistung (x-Achse) geht mit einem Rückgang der depressiven Symptomatik (y-Achse) einher und umgekehrt.

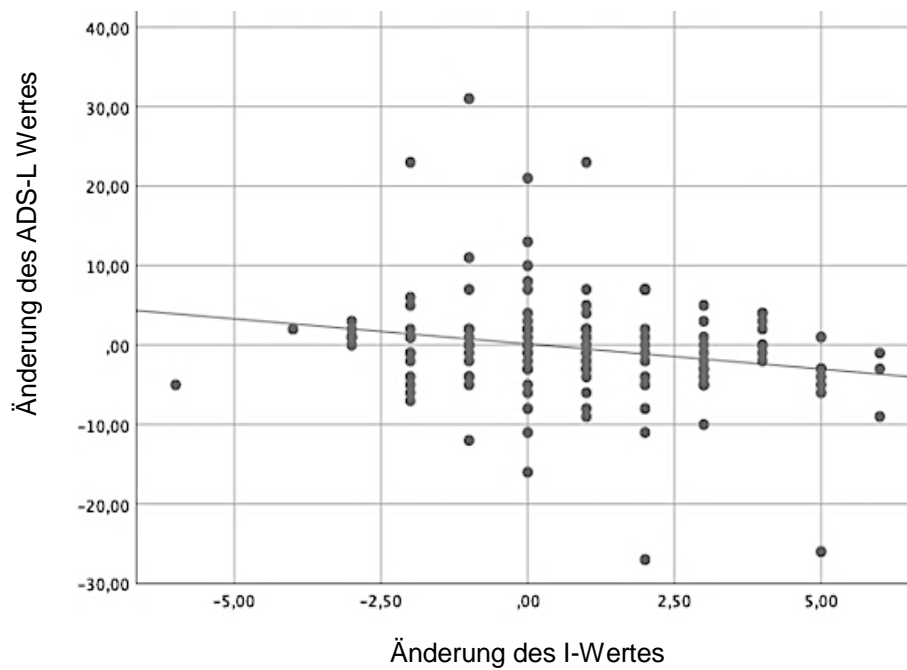


Abbildung 13: Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen den Verläufen der depressiven Symptomatik und des Identifikationsvermögens

Das Diagramm stellt die negative Korrelation zwischen den Verläufen der ADS-L und der I-Werte dar. Eine Verbesserung der Identifikationsleistung (x-Achse) geht mit einem Rückgang der depressiven Symptomatik (y-Achse) einher und umgekehrt.

5.6 Studienergebnisse im Überblick

1. Sowohl in der gesamten als auch in der dysosmischen Studiengruppe zeigte sich im Verlauf eine signifikante Verbesserung der Riechvariablen SDI, S und I.
2. Sowohl in der gesamten als auch in der dysosmischen Studiengruppe zeigte sich im Verlauf kein signifikanter Rückgang der ADS-L Mittelwerte.
3. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der dysosmischen und der normosmischen Studiengruppe hinsichtlich der ADS-L Mittelwerte bestätigt werden.
Die Hypothese 1 wird abgelehnt.
4. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der anosmischen, der hyposmischen und der normosmischen Studiengruppe hinsichtlich der ADS-L Mittelwerte bestätigt werden.
Die Hypothese 2 wird abgelehnt.
5. Durch die ADS-L als depressiv klassifizierte Personen bewerteten ihr subjektives Riechvermögen im Vergleich zu psychisch Unauffälligen signifikant schlechter.
6. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem subjektivem Riechvermögen und den zeitgleich erhobenen ADS-L Mittelwerten.
Die Hypothese 3 wird angenommen.
7. Es zeigten sich unter dem subjektiven Eindruck einer Verschlechterung der Riechleistung signifikant höhere ADS-L Mittelwerte als bei subjektiv gleichbleibender oder verbesserter Riechleistung.
8. Die Querschnittanalysen ergaben in keiner der beiden Erhebungen eine signifikante Korrelation zwischen SDI- und ADS-L Werten.
Die Hypothese 4 wird abgelehnt.
9. Die Längsschnittanalyse ergab eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Verlauf der SDI-Werte und dem Verlauf der ADS-L Werte. Eine Verbesserung der Riechfunktion ging demnach mit der Verringerung der depressiven Symptomatik einher und umgekehrt.
Die Hypothesen 5 und 5.1 werden angenommen.
10. Die Verläufe der allgemeinen Riechfunktion und des Identifikationsvermögens korrelierten signifikant negativ mit dem Verlauf der ADS-L Werte. Im Gegensatz dazu bestand kein Zusammenhang mit der Riechschwelle oder dem Diskriminationsvermögen.
Die Hypothese 5.2 wird angenommen.

6 Diskussion

Bereits seit den 90er Jahren wird eine Beziehung zwischen Riechstörungen und Depressionen diskutiert (Deems et al., 1991). Diese beruht auf neuroanatomischen Überlappungen der Riechbahn und des limbischen Systems, einem Zentrum für Emotionen und Affektverhalten (Gottfried, 2006; Schünke et al., 2018, S. 492). Personen mit primärer Riechstörung, welche in der untersuchten Kohorte als Einschlusskriterium galt, haben im Vergleich zu Gesunden ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Depressionen (Eliyan et al., 2020; Hur et al., 2018; Qazi et al., 2020). Während in den vergangenen Jahren einige Querschnittstudien zu diesem Thema veröffentlicht wurden, besteht im Bereich der Längsschnittanalysen ein großer Forschungsbedarf. Dementsprechend lag der Fokus der vorliegenden Studie auf einer Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Verläufen der Riechfunktion und der zeitgleich erhobenen depressiven Symptomatik. Die einzige bislang veröffentlichte Längsschnittstudie zu dieser Thematik dokumentierte nach einem Beobachtungszeitraum von 5 bis 10 Jahren signifikant erhöhte Depressionsraten unter initial Riechgestörten (Eliyan et al., 2020). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit lässt dieses Studiendesign jedoch keinen Rückschluss auf den kurz- bis mittelfristigen Einfluss von Veränderungen der Riechleistung auf die Schwere depressiver Symptome zu. Als erste wissenschaftliche Arbeit widmet sich die vorliegende Untersuchung dieser Forschungsfrage. Sie beleuchtet außerdem verschiedene Aspekte der Beziehung zwischen Riechstörungen und depressiver Symptomatik und leistet somit einen signifikanten Beitrag zur nunmehr 30 Jahre andauernden Forschung auf diesem Gebiet. Nachfolgend werden die Ergebnisse in Bezug auf den aktuellen Stand der Wissenschaft interpretiert und diskutiert.

6.1 Ergebnisse der Depressions- und Riechvariablen

Im Vergleich zu Berichten über die Prävalenz von Depressionen in der deutschen Allgemeinbevölkerung (Busch et al., 2013) zeigte sich in der vorliegenden Kohorte ein doppelt so hoher Anteil von Riechpatientinnen und -patienten mit klinisch relevanten depressiven Symptomen. In Anbetracht der Forschungslage liegt die Vermutung nahe, dass diese erhöhte Prävalenz von 19% auf die Riechstörungen der Teilnehmenden zurückzuführen ist. Diese Annahme wird durch Berichte von Croy et al. (2014) unterstützt, denen zufolge ein Viertel bis ein Drittel der riechgeschädigten Personen depressive Symptomatik aufweist (Croy, Nordin et al., 2014). Nach Anwendung des liberaleren Grenzwertes klassifizierte die Allgemeine Depressionsskala auch ein Drittel der vorliegenden Kohorte als depressiv.

In der vergleichenden Analyse der beiden Depressionsmittelwerte der Längsschnitterhebung zeigte sich entgegen den Erwartungen kein signifikanter Unterschied. Eine naheliegende Erklärung für diesen Befund könnte das Auftreten von feinen Veränderungen in der depressiven Symptomatik der Teilnehmenden sein, welche in der direkten Gegenüberstellung der Gesamtergebnisse keinen signifikanten Unterschied abbilden konnten. Es fällt auf, dass weder die in der Literatur beschriebenen erhöhten Depressionswerte von Frauen im Vergleich zu Männern (Chen et al., 2021; Hautzinger et al., 2012) noch die posttraumatischen Riechstörungen im Vergleich zu anderen Ätiologien (Chen et al., 2021) bestätigt werden konnten. Im Einklang mit vorherigen Studien (Eliyan et al., 2020; Gunn et al., 2012; Jiang et al., 2020; Patten, 2001) zeigten jedoch somatisch vorerkrankte Personen signifikant erhöhte Depressionswerte, was auf einen additiven Effekt beziehungsweise auf eine Beeinflussung der Studienergebnisse durch Komorbiditäten hinweisen könnte. Entsprechend der Datenlage über eine Beeinflussung der ASD-L Werte durch psychische Vorerkrankungen (Hautzinger et al., 2012) wiesen besonders Personen mit vorbestehender rezidivierender depressiver Störung, aber auch mit vorherigen depressiven Episoden im Vergleich zu psychisch Gesunden maßgeblich erhöhte Werte auf. Lediglich 6 der 34 Teilnehmenden mit depressiver Vorerkrankung erhielten ihre Diagnose im Jahr der Studie, sodass sich vermuten lässt, dass diese Effekte unabhängig von einer kürzlichen Diagnosestellung auftraten. Dieser Störfaktor ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, zeigte sich jedoch in beiden Erhebungen, sodass er keinen Einfluss auf die zur Prüfung der Haupthypothese herangezogenen VerlaufsvARIABLEN nehmen dürfte.

Im Gegensatz zur Depressionsvariablen zeigte die Riechfunktion im Verlauf der Längsschnittstudie eine signifikante Erholung. Diese Entwicklung bildete sich bereits in der quantitativen Klassifikation der Kohorte zu beiden Erhebungszeitpunkten ab. So fiel der Anteil anosmischer Personen an der Gesamtkohorte von 40% auf 27%, während Normalriechende zunächst 9% und später 15% der Studiengruppe ausmachten. Das Diskriminationsvermögen zeigte als einzige Unterfunktion keine signifikante Regeneration. Das Identifikationsvermögen hingegen nahm eine besondere Rolle ein, indem es sich insbesondere in der riechgestörten Stichprobe mit einer größeren Effektstärke im Vergleich zur Riechschwelle und dem Gesamtwert verbesserte. Die Befunde könnten die Effekte einer erfolgreichen Therapie widerspiegeln, welche für einen Großteil der eingeschlossenen Personen eingeleitet, jedoch nicht nachverfolgt wurde. Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist zu beachten, dass der Grund für die Regeneration des Geruchssinnes in der vorliegenden Arbeit als irrelevant betrachtet wurde und lediglich die mit ihr einhergehenden Effekte auf die Stimmungslage beurteilt wurden.

6.2 Zusammenhang zwischen objektivierter Riechleistung und depressiver Symptomatik im Querschnitt

Kohli et al. (2016) berichten, dass die Inzidenz depressiver Symptomatik mit der Schwere der objektivierten Riechstörung steigt (Kohli et al., 2016). Folglich wurden in der dysosmischen gegenüber der riechgesunden Stichprobe signifikant höhere Depressionswerte erwartet (Hypothese 1). Ferner wurde davon ausgegangen, dass sich die an-, hyp- und normosmischen Stichproben bezüglich des Vorliegens und der Schwere depressiver Symptomatik voneinander unterscheiden (Hypothese 2). Die Hypothesenprüfung deutete jedoch entgegen diesen Erwartungen an, dass sich der Schweregrad der Depression statistisch nicht signifikant für Personen mit Riechstörung und Normalriechende unterscheidet. Die Ergebnisse stützen die Annahmen weder für die erste noch für die zweite Erhebung, weshalb die Hypothese 1 abgelehnt wurde. Entsprechend zeigten sich auch keine Gruppenunterschiede zwischen den drei quantitativen Einteilungen der Riechfunktion hinsichtlich der Depressionsskala. Somit musste auch Hypothese 2 abgelehnt werden. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu Forschungsarbeiten, welche signifikant erhöhte Depressionswerte unter anosmischen im Vergleich zu hyp- und normosmischen Personen beschreiben (Chen et al., 2021; Kohli et al., 2016). Ein Grund dafür könnte die unausgewogene Gruppenverteilung in der untersuchten Kohorte sein. An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass das Hauptziel der Forschungsarbeit eine Untersuchung des Verlaufes der Riechfunktion war, welcher unabhängig von der initialen Riechleistung beurteilt wurde. Dementsprechend wurde nicht auf eine Gruppenhomogenität geachtet und lediglich 14 Normalriechende gegenüber 87 hyp- und 70 anosmischen Personen eingeschlossen.

Auf Grund bestehender Vorbefunde wurde außerdem erwartet, dass sich in den Querschnittsanalysen signifikante negative Korrelationen zwischen objektivierter Riechleistung und Depressionsskalenwerten aufzeigen lassen würden. Die Ergebnisse bestätigen diese Annahme weder für die erste noch für die zweite Erhebung, sodass die Hypothese 4 abgelehnt werden musste. Des Weiteren konnten die zuvor beschriebenen geschlechterspezifischen Unterschiede in der Assoziation zwischen Riech- und Depressionsvariablen (Chen et al., 2021; Eliyan et al., 2020) nicht repliziert werden, obwohl die Geschlechterverteilung mit 90 Frauen und 81 Männern zumindest annähernd ausgeglichen war. Dieser Befund stimmt mit der fehlenden Korrelation in der gesamten Gruppe überein.

Im Gegensatz dazu spricht sich die bestehende Literatur größtenteils für eine Korrelation zwischen psychophysiologisch getesteter Riechfunktion und zeitgleich erhobenen Depressionsskalenwerten aus (Chen et al., 2021; Kohli et al., 2016; Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001; Pollatos et al., 2007). Es finden sich vergleichsweise wenige

Querschnittstudien, die diesen Zusammenhang im Einklang mit den vorliegenden Untersuchungsergebnissen widerlegen (Schubert et al., 2012; Seo et al., 2009). Als eine naheliegende methodische Erklärung für die Diskrepanz der Datenlage kann die Anwendung unterschiedlicher Messinstrumente angeführt werden. Zum einen lässt die Verwendung von verschiedenen psychophysiologischen Riechtests nur eine bedingte Vergleichbarkeit zu. Zum anderen ist die vorliegende Studie die einzige, welche die Beziehung zwischen Geruchssinn und depressiver Symptomatik anhand des psychometrischen Instruments der Allgemeinen Depressionsskala untersucht hat. Ihre Vorteile gegenüber anderen Selbstbeurteilungsfragebögen werden im Kapitel 6.6 diskutiert.

6.3 Zusammenhang zwischen subjektiver Riechleistung und depressiver Symptomatik

Riechstörungen gehen mit einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität einher (Miwa et al., 2001; Nordin et al., 2011). Auch die überwiegende Mehrheit der untersuchten Studienpopulation verspürte besonders in alltäglichen Lebensbereichen wie beim Essen (75%), beim Kochen (71%) und bei der Hygiene (54%) Einschränkungen durch ihre Riechstörung. Jede dritte Person empfand außerdem einen negativen Einfluss auf soziale Beziehungen, Partnerschaft und Beruf. Einen subjektiven Zusammenhang zwischen dem eigenen Riechvermögen und der Stimmung bestätigten drei von fünf Teilnehmenden. Interessanterweise wiesen diese Personen signifikant höhere Depressionswerte auf als diejenigen, die keinen Zusammenhang verspürten. Es ist davon auszugehen, dass diese individuelle Wahrnehmung einen gewissen Leidensdruck indiziert, welcher durch die erhöhten Depressionswerte in dieser Studiengruppe abgebildet wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde davon ausgegangen, dass die Selbsteinschätzung der Riechfunktion signifikant negativ mit dem zeitgleich erhobenen Depressionswert korreliert. Die Ergebnisse bestätigten diese Behauptung, und somit konnte die Hypothese 3 angenommen werden. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu der fehlenden Korrelation zwischen psychophysiologisch getesteter Riechleistung und depressiver Symptomatik (siehe Kapitel 6.2). Es könnte geschlossen werden, dass der Zusammenhang zwischen Depressionswerten und subjektivem Riechvermögen unabhängig von der tatsächlichen, objektivierbaren Riechleistung besteht. Die Assoziation zwischen subjektivem Riechvermögen und depressiver Symptomatik im Vergleich zur objektivierten Riechfunktion ist jedoch bislang kaum erforscht. Insbesondere nicht unter Anwendung metrischer Skalen zur subjektiven Riecheinschätzung.

Einige Erklärungsansätze für die Befunde der vorliegenden Studie können diskutiert werden: Depressive Personen tendieren zu negativen Denkmustern und zeigen eine reduzierte, nach innen gerichtete Aufmerksamkeit (Mennen et al., 2019). Beide Merkmale legen eine schlechte subjektive Einstufung der Riechfunktion nahe, welche möglicherweise in der objektiven Testung nicht abgebildet werden kann. Tatsächlich bewerteten in der vorliegenden Kohorte durch die ADS-L als depressiv klassifizierte Personen ihr subjektives Riechvermögen signifikant geringer als psychisch unauffällige. Andererseits kann argumentiert werden, dass eine Einschränkung der Kognition, die bei depressiven Personen oft nachzuweisen ist (Marazziti et al., 2010; Mennen et al., 2019), in der Vergangenheit auch mit verminderten objektivierten Riechleistungen in Verbindung gebracht wurde (Chen et al., 2018; Hedner et al., 2010). Vor diesem Hintergrund hätte nicht nur eine Korrelation zwischen Selbsteinschätzung und der Schwere depressiver Symptome, sondern auch eine Korrelation zwischen SDI und ADS-L Werten erreicht werden müssen (Croy & Hummel, 2017). An dieser Stelle ist anzumerken, dass in der vorliegenden Studie eine psychisch gesunde Stichprobe mit keinen oder milden depressiven Symptomen untersucht wurde, welche höchstwahrscheinlich nicht ausgeprägt genug waren, um die beschriebenen kognitiven Auswirkungen einer manifesten Depression hervorzurufen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse könnte man schließen, dass die subjektive Wahrnehmung des Riechvermögens einen größeren Einfluss auf die aktuelle psychische Verfassung haben könnte als das objektivierbare Riechvermögen. Dafür spricht auch ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Studie. So erreichten Personen unter dem Eindruck der Verschlechterung ihrer Riechstörung signifikant höhere Depressionswerte als diejenigen, die von einer gleichbleibenden oder gar verbesserten Riechleistung ausgingen. Vor dem Hintergrund der im nächsten Abschnitt beschriebenen Längsschnittergebnisse könnte es sich hier jedoch nicht nur um den subjektiven Eindruck einer Verschlechterung, sondern um den tatsächlichen Verlauf der Riechfunktion und dessen Zusammenhang mit der Schwere depressiver Symptomatik handeln.

6.4 Zusammenhang zwischen Riechleistung und depressiver Symptomatik im Längsschnitt

Die vorliegende Untersuchung setzte sich zum Ziel, die bestehende Forschungslücke im Bereich der Längsschnittanalysen zur Beziehung von Riechstörungen und Depressionen zu schließen. Die Studienergebnisse konnten mit einem mittelstarken Effekt bestätigen, dass der Verlauf depressiver Symptomatik eine signifikante negative Korrelation mit der Veränderung der Riechleistung aufweist. Folglich konnte die Haupthypothese 5 angenommen werden.

Auf Basis der enormen Verbesserung der Riechleistung gegenüber einer gleichbleibenden depressiven Symptomatik der Gesamtkohorte im Laufe der Studie könnte man schließen, dass eine Regeneration des Geruchssinnes zu einer Verbesserung der Stimmung führt (Sabiniewicz et al., 2022). Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass sich in der dysosmischen Gruppe eine größere Effektstärke der Korrelationskoeffizienten zeigte als in der gesamten Gruppe, während die Beziehung zwischen den Verläufen der Riechleistung und der Schwere depressiver Symptomatik in der normosmischen Gruppe nicht repliziert werden konnte (Sabiniewicz et al., 2022). Die Ergebnisse wurden jedoch nicht durch Regressionsanalysen untersucht, weshalb sich aus den Befunden der vorliegenden Arbeit keine kausalen Zusammenhänge ableiten lassen. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Wirkrichtung der reziproken Beziehung weiterhin nicht endgültig geklärt ist und diesbezüglich eine große Forschungslücke besteht. Folglich kann die Hypothese 5.1, dass eine Verbesserung der Riechfunktion mit einer Verringerung der depressiven Stimmungslage einhergeht, angenommen werden, es muss jedoch auch auf die umgekehrte Wirkrichtung verwiesen werden.

Die vorliegende Studie ist die erste, welche die von Wegener et al. (2018) ausgewiesene Assoziation zwischen Riechtraining und Verbesserung der depressiven Symptomatik in einen Zusammenhang mit der gleichzeitig beobachteten Regeneration der Riechleistung und nicht der Geruchsexposition selbst bringt (Sabiniewicz et al., 2022). Auch ohne konsequentes Riechtraining ging in der untersuchten Kohorte ein verbessertes Riechvermögen mit dem von Wegener et al. (2018) beobachteten Effekt einher.

Als ein durch die angegebene Literatur gestützter Erklärungsansatz kann aufgeführt werden, dass ein verbessertes Riechvermögen zu einer Erholung der Abläufe und Neurotransmitterkonzentrationen im nachgeschalteten limbischen System führen könnte. Dies würde wiederum eine Normalisierung des Affekterlebens und die beobachtete Reduktion depressiver Symptome mit sich bringen (Croy & Hummel, 2017). Außerdem könnte eine mit der Regeneration des Geruchssinnes einhergehende Erholung der BO-Volumina (Buschhüter et al., 2008; Hähner et al., 2008) zu einer Verminderung der depressiven Symptomatik führen. Diese korrelierte in primär depressiven Kohorten mit dem Volumen des Riechkolbens (Pause et al., 2001, 2003). Der exakte Mechanismus ist genauso wie die Richtung des Zusammenhangs zwischen Geruchssinn und Depressionen noch nicht abschließend geklärt und bleibt Gegenstand zukünftiger Forschung.

6.5 Zusammenhang zwischen Identifikationsleistung und depressiver Symptomatik im Längsschnitt

Die vorliegende Studie ist die erste, die den Verlauf depressiver Symptomatik in Abhängigkeit von den einzelnen Riechfunktionen untersucht hat. Vorherige Querschnittsanalysen verweisen auf eine besondere Rolle des Identifikationsvermögens in der Beziehung zwischen Geruchssinn und Depressionen (Atanasova et al., 2010; Eliyan et al., 2020; Kamath et al., 2018; Khil et al., 2016; Pabel et al., 2018; Sivam et al., 2016). Vor diesem Hintergrund wurde die Hypothese 5.2 aufgestellt, dass eine Verbesserung der Identifikationsleistung in einem stärkeren Maße mit dem Verlauf der depressiven Symptomatik korreliert als die Regeneration der anderen beiden Riechfunktionen. Die Ergebnisse zeigten lediglich für die Identifikation, jedoch nicht für die Riechschwelle und das Diskriminationsvermögen eine Assoziation zur Entwicklung der ADS-L Werte. Demnach konnte die Hypothese 5.2 angenommen werden.

Eine Einordnung dieser Befunde in die bestehende Studienlage ist eingeschränkt möglich, da vorherige Untersuchungen zur Beziehung zwischen depressiver Symptomatik und einzelnen Riechfunktionen durch große methodische Unterschiede kaum vergleichbar sind. So erhob die einzige Längsschnittstudie auf dem Forschungsgebiet lediglich das Identifikationsvermögen, bestätigte jedoch seine Beziehung zur Entwicklung von Depressionen (Eliyan et al., 2020). In der Querschnittsbetrachtung zeigten Pollatos et al. (2007) eine Korrelation zwischen Diskriminationsleistung sowie Schwellenwert und depressiver Symptomatik. Das Identifikationsvermögen wurde allerdings nicht untersucht (Pollatos et al., 2007). Das Ergebnis zum Schwellenwert konnte auch in anderen Studien repliziert werden, wobei hier eine Evaluation der Diskrimination und Identifikation ausblieb (Pause et al., 2001; Seo et al., 2009). Auch ein Zusammenhang dieser beiden Funktionen mit depressiver Symptomatik wurde bereits beschrieben. Im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen bestand in dieser Kohorte zumindest im Querschnitt auch keine Assoziation zur Riechsensitivität (Croy, Nordin et al., 2014). In Anbetracht dieser kontroversen Forschungslage verdeutlicht sich die Notwendigkeit zukünftige Studien mit einheitlichen Messinstrumenten durchzuführen, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten und die Rolle der einzelnen Riechfunktionen zu analysieren. Im Bereich der Längsschnittstudien ist die vorliegende Studie die einzige, die den Verlauf der drei Riechfunktionen betrachtet.

Es lassen sich zwei Gründe für die dabei angedeutete herausragende Rolle des Identifikationsvermögens diskutieren. Erstens basiert die Identifikation von Gerüchen im Gegensatz zur Riechsensitivität auf der zentralen Verarbeitung von Duftreizen (Hedner et al., 2010). Dies geschieht in den Hirnarealen, welche ebenfalls für die Generierung von Emotionen

und folglich auch für die Entstehung von Depressionen verantwortlich gemacht werden (Barnett et al., 1999; Drevets et al., 1992; Gottfried, 2010; Sabiniewicz et al., 2022).

Zweitens beeinträchtigen depressive Störungen nachweislich die allgemeine Aufmerksamkeit und Kognition (Marazziti et al., 2010). Gleichzeitig gilt das Duftidentifikationsvermögen im Gegensatz zur Riechschwelle als kognitiv beeinflusste Riechfunktion (Chen et al., 2018, 2019; Larsson et al., 1999) und könnte folglich durch depressionsbedingte Aufmerksamkeitsdefizite besonders beeinträchtigt werden. Interessanterweise sind auch Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (Ghanizadeh et al., 2012) und Zwangsstörungen (Barnett et al., 1999) mit Abnormalitäten im OFC und Einschränkungen des Identifikationsvermögens assoziiert. In beiden Störungsbildern konnte im Einklang mit der vorliegenden Studie keine Assoziation mit dem Diskriminationsvermögen festgestellt werden. Die Abhängigkeit von der zentralen Verarbeitung und von kognitiven Funktionen gilt jedoch ebenso für die Diskrimination von Gerüchen (Chen et al., 2019; Hedner et al., 2010). In der vorliegenden Untersuchung könnte die fehlende Korrelation der Verläufe von Diskriminationsleistung und depressiver Symptomatik damit zusammenhängen, dass die Diskrimination die einzige Unterfunktion ist, welche sich im Verlauf der Studie nicht signifikant verbesserte.

Die Studienlage deutet darauf hin, dass eine Reduktion depressiver Symptomatik und die damit einhergehende Erholung der Kognition und Aufmerksamkeit (Sivam et al., 2016) sowie die Normalisierung der Prozesse im limbischen System (Croy & Hummel, 2017) zu verbesserten Identifikationsleistungen führen könnten. Umgekehrt könnte auch eine Regeneration des Identifikationsvermögens zur Normalisierung der Abläufe im Riechkortex beziehungsweise im überlappenden limbischen System führen und damit zur Milderung depressiver Symptome beitragen. Diese Interpretationsrichtung wird durch die enorme Verbesserung der Identifikationsleistung gegenüber einer gleichbleibenden depressiven Symptomatik im Laufe der Studie unterstützt. Ferner wurde für die dysosmische im Vergleich zur gesamten Studiengruppe eine größere Effektstärke der Korrelationskoeffizienten dokumentiert, während die Assoziation in der normosmischen Gruppe nicht repliziert werden konnte. Es könnte abgeleitet werden, dass eine Verbesserung des Duftidentifikationsvermögens zu einer Verbesserung der Stimmungslage führt (Sabiniewicz et al., 2022).

Der Zusammenhang wurde allerdings nicht durch Regressionsanalysen untersucht, weshalb sich aus den Befunden der vorliegenden Arbeit keine kausalen Schlüsse ziehen lassen. Dennoch unterstreichen die Studienergebnisse eine besondere Bedeutung des Identifikationsvermögens im Zusammenhang mit dem Verlauf depressiver Symptomatik. Zukünftige Studien sollten sich der genaueren Untersuchung dieser Riechfunktion annehmen.

6.6 Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie

Methodische Stärken der Forschungsarbeit liegen vorwiegend im Studiendesign und in der Auswahl der Messinstrumente. Als erste Längsschnittstudie lässt die vorliegende Untersuchung erstmals Rückschlüsse auf den kurz- bis mittelfristigen Verlauf depressiver Symptomatik in Bezug auf den Verlauf des Riechvermögens zu. Anders als durch die zweite auf dem Forschungsgebiet veröffentlichte Längsschnittstudie von Eliyan et al. (2020) wird ein durchschnittliches Intervall von 11 Monaten betrachtet, welches bezüglich der klinischen Implikationen von größerer Relevanz ist. Die Verwendung der gesamten Sniffin` Sticks Testbatterie erlaubte eine Analyse aller Riechfunktionen im Hinblick auf ihre Assoziation zum Verlauf depressiver Symptome. Damit hebt sich die vorliegende Studie erneut von der Längsschnittuntersuchung von Elyan et al. (2020) ab, welche lediglich das Identifikationsvermögen erfasste. Die Sniffin` Sticks wiesen in Validierungsstudien eine hohe Retest-Reliabilität auf, woraus sich ableiten lässt, dass auch kleine und kurzfristige Veränderungen der Riechleistung in longitudinalen Untersuchungen, wie der vorliegenden, zuverlässig erfasst werden können (Hähner et al., 2009; Hummel et al., 1997). Ferner nutzte die überwiegende Mehrzahl der vorherigen Querschnittsanalysen auf dem Forschungsgebiet das BDI, einen Selbstbeurteilungsfragebogen, welcher vorrangig zur Verlaufskontrolle bereits diagnostizierter depressiver Störungsbilder dient. Seine Verwendung ist folglich bei psychisch gesunden Kohorten nicht empfohlen (Hautzinger et al., 2012). Vor diesem Hintergrund scheint die ADS-L als adäquateres Messinstrument für die Erhebung depressiver Symptome unter psychisch gesunden Riechpatientinnen und -patienten. Ferner zeigt das BDI gegenüber der ADS-L sowohl in psychiatrischen als auch Bevölkerungsstichproben eine geringere interne Konsistenz von $\alpha=0.81$ (ADS: 0.92) beziehungsweise 0.86 (ADS: 0.92) (Beck et al., 1988; Hautzinger et al., 2012). Verglichen mit dem BDI und der Self-Rating Depression Scale reagiert die ADS am sensibelsten auf situationsabhängige Veränderungen (Mohiyeddini et al., 2002). Vor diesem Hintergrund ist die ADS-L das optimale Messinstrument, um die subtilen Veränderungen der depressiven Symptomatik im Verlauf einer Riechstörung präzise zu beurteilen.

Neben den beschriebenen Stärken sind einige Schwächen anzumerken, welche bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind. Erstens erschienen 39 der initial 171 eingeschlossenen Personen nicht zur Verlaufskontrolle und wurden lediglich telefonisch beziehungsweise postalisch nachverfolgt. Der zwischenzeitliche Ausbruch der Coronavirus-Pandemie oder aber eine Regeneration der Riechstörung und eine verminderte psychische Belastung könnten ausschlaggebend für diese Entscheidung gewesen sein. Zweitens ist vor dem ausgeführten theoretischen Hintergrund davon auszugehen, dass unterschiedliche verzerrende Störfaktoren wie beispielsweise das Geschlecht, somatische Erkrankungen und

kognitive Funktionseinschränkungen für die Beziehung zwischen Depressivität und Riechleistung existieren (Chen et al., 2021; Djernes, 2006; Hasin et al., 2018; Read et al., 2017). In der vorliegenden Studie wurden einfache statistische Korrelationsanalysen durchgeführt, bei denen nicht auf mögliche Verzerrungen durch diese Störgrößen kontrolliert werden konnte. In diesem Zusammenhang lässt sich jedoch aufführen, dass die untersuchte Assoziation laut vorheriger Querschnittsanalysen zumindest nicht durch die Faktoren Alter und Geschlecht (Hur et al., 2018), Komorbidität (Eliyan et al., 2020; Hur et al., 2018; Qazi et al., 2020) und Kognition (Eliyan et al., 2020) vermittelt wird.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit lediglich eine Korrelations-, jedoch keine Regressionsanalyse durchgeführt. Vor dem Hintergrund des kontroversen Forschungsstandes zur reziproken Beziehung zwischen depressiver Symptomatik und Riechfunktion kann keine eindeutige Prädiktor- beziehungsweise unabhängige Variable identifiziert werden (Peacock & Peacock, 2011, S. 289). Weiß (2010) erklärt, dass „Man [sich] [...] in diesem Fall darauf beschränken [sollte], den Zusammenhang durch einen Korrelationskoeffizienten zu beschreiben“ (Weiß, 2010, S. 88). Folglich wird die Untersuchung der erhobenen Daten durch Pearson Korrelationsanalysen als geeignetes Mittel angesehen, um die zuvor aufgestellten Hypothesen direkt zu prüfen.

Limitationen bezüglich der Stichprobe treffen vorrangig eine gewisse Selektionsbias der Studiengruppe. Es ist davon auszugehen, dass eine Vorstellung im interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken mit einem längeren Leidensweg beziehungsweise vermehrter psychischer Belastung assoziiert ist (Oleszkiewicz et al., 2020; Sabiniewicz et al., 2022). Dies könnte wiederum erhöhte Depressionswerte mit sich bringen und für eine eingeschränkte Repräsentativität der Stichprobe sprechen. Die Auswahl der Kohorte erfolgte lediglich auf Basis der initialen Vorstellung im interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken sowie korrekt ausgefüllter Fragebögen. Dabei wurde jegliche Vorerkrankung, Ätiologie, Schwere und Dauer der vorliegenden Riechstörung toleriert. Infolgedessen handelt es sich für eine Längsschnittanalyse um eine vergleichsweise große Stichprobe, was wiederum die Signifikanz der Studienergebnisse untermauert.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Stärken und Schwächen könnten zukünftige Längsschnittstudien darauf ausgerichtet sein, die Wirkrichtung der identifizierten Beziehung und die Rolle der einzelnen Riechfunktionen zu untersuchen. Hierbei sollte auf mögliche verzerrende Störgrößen geachtet werden. Außerdem wären Folgestudien an Personen mit Riechstörungen von Interesse, welche nicht den Weg in ein spezialisiertes Zentrum gefunden haben.

6.7 Fazit und klinische Implikationen

Die vorliegende Studie zum kurz- bis mittelfristigen Einfluss von Veränderungen des Geruchssinnes auf die Depressivität belegt, dass eine Regeneration der Riechleistung mit einer Reduktion der depressiven Symptomatik einhergeht und umgekehrt. Im folgenden Abschnitt werden mögliche Implikationen dieser Befunde für den klinischen Alltag diskutiert.

Die Forschungsarbeit konnte vorrangig milde depressive Symptomatik mit Veränderungen des Riechvermögens in Verbindung bringen. Diese Annahme stützt sich auf die Erkenntnis, dass zum einen ein Großteil der Kohorte, genauer vier von fünf Personen, als psychisch unauffällig eingestuft wurden und sich zum anderen kein signifikanter Unterschied zwischen den Depressionswerten der zweiten im Vergleich zur ersten Erhebung nachweisen ließ. Diese Befundlage deutet an, dass die bestätigte Korrelation selbst auf feinste Schwankungen der depressiven Symptome zurückzuführen ist (Sabiniewicz et al., 2022). Vor diesem Hintergrund scheint das Ergebnis der zwar nur mit geringem bis mittelstarkem Effekt bestätigten Korrelation umso bedeutender. Es impliziert, dass im klinischen Alltag auch auf unterschwellige Indikatoren für Depressionen im Zusammenhang mit Riechstörungen zu achten ist, da bereits milde depressive Symptome mit einem erhöhten Risiko für das Fortschreiten zu einer manifesten Depression einhergehen (Busch et al., 2013; Hautzinger et al., 2012).

Angesichts der aufgeführten Studienergebnisse und vor dem Hintergrund, dass einem strukturierten Riechtraining ein positiver Effekt auf die Regeneration des Geruchssinnes bescheinigt wird (Damm et al., 2014; Sorokowska et al., 2017; Wegener et al., 2018), kann eine regelmäßige Geruchsexposition als Behandlungsmethode für depressive Störungsbilder diskutiert werden (Croy & Hummel, 2017). Eine Aromatherapie gilt als weitverbreitete Ergänzung zur klassischen Psycho- und Pharmakotherapie von depressiven Störungsbildern (Fung et al., 2021; Sánchez-Vidaña et al., 2017). Die sogenannte Inhalations-Aromatherapie, eine regelmäßige olfaktorische Stimulation durch volatile Öle, führt den Wissenschaftlerinnen zufolge zu einer Anregung des olfaktorischen Kortex und folglich auch des überlappenden limbischen Systems. Dadurch würde eine Mehrausschüttung von Neurotransmittern wie beispielsweise Serotonin angeregt und somit das für depressive Symptomatik mitverantwortliche Neurotransmitterungleichgewicht ausgeglichen (Sánchez-Vidaña et al., 2017). Tatsächlich gelten die Gerüche von Lavendel und Orange als angstlösend und stimmungsaufhellend (Diego et al., 1998; Fung et al., 2021; Lehrner et al., 2005). Unsere Studienergebnisse weisen in diesem Zusammenhang jedoch darauf hin, dass nicht nur die Geruchsexposition selbst, sondern auch eine verbesserte Riechleistung unabhängig von dem Grund der Regeneration zu einer Reduktion der depressiven Symptomatik führen kann

(Sabiniewicz et al., 2022). Dennoch ist vor dem Hintergrund, dass erstens nur ein Drittel der Betroffenen auf eine Spontanregeneration ihres Geruchssinnes hoffen kann, zweitens die Wahrscheinlichkeit dafür im Alter und mit der Dauer der Erkrankung abnimmt (Reden et al., 2006) und drittens ein Riechtraining gemäß der aktuellen Leitlinie als eine der effektivsten Therapieoptionen für Einschränkungen des Geruchssinnes gilt (AWMF/S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen, 2016, S. 24), eine frühzeitige Einleitung von strukturiertem Riechtraining empfehlenswert. Auf diese Weise könnte das Risiko reaktiver, subklinischer depressiver Symptomatik verringert werden oder bestehende Symptome gemildert. Vor diesem Hintergrund könnte auch eine Aromatherapie, welche eine Schärfung des Geruchssinnes im Sinne eines Riechtrainings herbeiführen kann, im Rahmen eines holistischen Behandlungsansatzes für Depression als sinnvolle Therapieergänzung erachtet werden. Die Forschungsfrage, ob die gefundene Assoziation zwischen den Verläufen der Riechleistung und der subklinischen depressiven Symptomatik auch für den Verlauf manifester klinisch diagnostizierter Depressionen gilt, bleibt allerdings Gegenstand zukünftiger Studien.

In Anbetracht von Berichten über eine unzureichende Beratung von Personen mit Riechstörungen (Haxel et al., 2012) lässt sich vermuten, dass die überwiegende Mehrheit der Betroffenen keine Aufklärung über den Zusammenhang zwischen Geruchssinn und Depressionen sowie über mögliche Bewältigungsstrategien (Blomqvist et al., 2004; Nordin et al., 2011) für ihre Erkrankung erfährt. Die vorliegende Studie soll zur Sensibilisierung für dieses Thema beitragen und dadurch nicht nur eine frühzeitige Therapieeinleitung der Riechstörung, sondern auch eine umfangreiche Aufklärung fördern.

Außerdem erleben knapp 80% aller depressiven Personen Stigmatisierung und Diskriminierung. Dies geht mit einer verminderten Bereitschaft einher, die Erkrankung öffentlich bekannt zu geben (Lasalvia et al., 2013) und impliziert ein Risiko, dass Riechpatientinnen und -patienten das Auftreten von depressiven Symptomen gegenüber Fachpersonal nicht erwähnen. Vor diesem Hintergrund scheint ein standardisiertes Depressionsscreening für Personen mit Riechstörungen sinnvoll, um rechtzeitig eine psychologische Betreuung einleiten zu können. Dieses wird für Risikogruppen wie beispielsweise somatisch Erkrankte durch die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie zur Unipolaren Depression explizit empfohlen (NVL Unipolare Depression - Langfassung, 2022, S. 26). Da das Riechvermögen mit dem Alter deutlich abnimmt (Hoffman et al., 1998; Landis et al., 2004; Murphy, 2002; Oleszkiewicz et al., 2019), ist davon auszugehen, dass der nachgewiesene Zusammenhang verstärkt in älteren Kohorten anzutreffen ist. Entsprechende Querschnittuntersuchungen (Eliyan et al., 2020; Qazi et al., 2020), aber auch die Ergebnisse der vorliegenden Studiengruppe, welche zum Untersuchungszeitpunkt zu knapp der Hälfte 65 Jahre oder älter war, stehen im Einklang mit dieser Annahme (Sabiniewicz et al., 2022).

Folglich sind ältere Personen sowohl für Riechstörungen als auch für reaktive depressive Symptomatik vulnerabel. Somit gelten auch ältere Personen als Risikogruppe und könnten von einem Screening auf Depressionen profitieren. Überdies sollten zukünftige Studien die Beziehung zwischen den Verläufen von Riechstörungen und Depressivität in jüngeren im Vergleich zu älteren Kohorten untersuchen, um altersbedingte Einflüsse wie eine abnehmende Kognition (Murman, 2015) zu identifizieren oder aber eine vom Alter unabhängige Korrelation zu bestätigen.

Die Befunde der vorliegenden Studie leisten in der Zusammenschau einen wertvollen Beitrag zum wissenschaftlichen Diskurs und zur klinischen Praxis. Sie legen den Grundstein für weitere Längsschnittuntersuchungen auf diesem Forschungsgebiet.

7 Zusammenfassung

Hintergrund: Sowohl Riechstörungen als auch Depressionen beeinträchtigen maßgeblich die Lebensqualität. Eine Assoziation zwischen beiden Erkrankungen wurde wissenschaftlich vielfach repliziert und beruht auf neuroanatomischen Verbindungen zwischen dem olfaktorischen und dem limbischen System, einem Zentrum der emotionalen Verarbeitung. Ungefähr jede dritte Person, die unter einer Riechstörung leidet, weist depressive Symptome auf. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Forschungsfrage, ob eine Erholung des Geruchssinnes mit einer Reduktion der depressiven Symptomatik einhergeht. Bisweilen beschränkt sich die Datenlage jedoch hauptsächlich auf Querschnittanalysen, welche eine Korrelation zwischen beiden Erkrankungen bestätigen, jedoch kaum Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag zulassen. Die vorliegende Arbeit setzt sich als erste Längsschnittstudie auf diesem Forschungsgebiet zum Ziel, den kurz- bis mittelfristigen Verlauf depressiver Symptomatik im Zusammenhang mit einer Änderung des Riechvermögens zu untersuchen. Es wurde angenommen, dass der Verlauf der depressiven Symptome signifikant negativ mit dem Verlauf der Riechstörung korreliert.

Material und Methoden: Die Daten von 171 Patientinnen und Patienten des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken des Universitätsklinikums Dresden wurden ausgewertet. Ihre Riechleistung wurde in einem durchschnittlichen Untersuchungszeitraum von 11 Monaten zweimal mittels „Sniffin` Sticks“ getestet. Zeitgleich erfolgte jeweils eine Erhebung der Schwere depressiver Symptomatik durch die „Allgemeine Depressionsskala-Langform“. Ergänzend wurde bei der Verlaufskontrolle ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung des Riechvermögens ausgefüllt. Die statistische Auswertung wurde getrennt für die allgemeine Riechleistung sowie für die drei Unterfunktionen Schwelle, Diskrimination und Identifikation durchgeführt.

Ergebnisse: In der Querschnittanalyse zeigte sich zwar eine signifikante negative Korrelation zwischen der Schwere depressiver Symptomatik und der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens, jedoch kein Zusammenhang mit der objektivierbaren Riechleistung. In der Längsschnittbetrachtung korrelierte der Verlauf der allgemeinen Riechleistung sowie des Duftidentifikationsvermögens signifikant negativ mit dem Verlauf der depressiven Symptomatik. Im Gegensatz dazu bestand kein Zusammenhang mit der Riechschwelle oder dem Diskriminationsvermögen. Diese Befunde zeigten sich jeweils mit einem größeren Effekt in der dysosmischen im Vergleich zur gesamten Studiengruppe und konnten bei Normalriechenden nicht beobachtet werden.

Schlussfolgerungen: Die Untersuchungsergebnisse bestätigen die Annahme, dass eine Verbesserung der allgemeinen Riechfunktion, vor allem aber des Identifikationsvermögens mit einer Reduktion der depressiven Symptomatik einhergeht und umgekehrt. Aus den Befunden lässt sich ableiten, dass eine frühzeitige Therapie zur Förderung der Riechfunktion auch die psychische Verfassung positiv beeinflussen und womöglich sogar ein Fortschreiten zu manifesten depressiven Störungen verhindern könnte. Besonders vulnerable Gruppen wie ältere Personen mit Einschränkungen des Geruchssinnes könnten von standardisierten Depressionsscreenings zur Früherkennung und Verlaufsbeurteilung depressiver Symptomatik profitieren. Die Befunde sind vor dem Hintergrund der zahlreichen und komplexen Einflussfaktoren auf die Psyche und der kleinen bis mittleren Effektstärken der Korrelationsergebnisse zu interpretieren. Dennoch konnte die vorliegende Studie den Verlauf der Riechfunktion mit feinen Veränderungen der meist subklinischen depressiven Stimmungslage in Zusammenhang bringen. Ob eine Verbesserung der Riechfunktion beziehungsweise des Identifikationsvermögens auch einen positiven Effekt auf die Entwicklung klinisch manifester Depressionen hat, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeiten. Ferner sollte in Regressionsanalysen untersucht werden, in welcher kausalen Beziehung die Verläufe des Riechvermögens und der depressiven Symptomatik zueinanderstehen.

8 Summary

Background: Both olfactory disorders and depression significantly affect quality of life. An association between both conditions has been replicated many times. It is based on neuroanatomical connections between the olfactory and the limbic system, which is involved in emotional processing. Approximately one in three individuals suffering from an olfactory disorder presents with depressive symptoms. Therefore, the research question arises whether a recovery of the sense of smell could be accompanied by a reduction of depressive symptoms. To date, however, the data is predominantly limited to cross-sectional analyses, which confirm a correlation between the two disorders, but hardly allow any conclusions to be drawn for clinical practice. This study, as the first longitudinal study in this field of research, aims to investigate the short- to medium-term course of depressive symptoms in relation to olfactory function. It was hypothesized that a change in olfactory function would correlate negatively with the course of depressive symptoms.

Methods: The data of 171 patients of the interdisciplinary Smell and Taste Clinic of the University Hospital Dresden were evaluated. Their olfactory performance was tested twice using the "Sniffin` Sticks" during an average observation period of 11 months. A simultaneous assessment of the severity of depressive symptoms was carried out using the "General Depression Scale-Long Form". In addition, a questionnaire for self-evaluation of olfactory ability was completed during the follow-up. The statistical analysis was performed separately for the general olfactory performance as well as for the three tasks threshold, discrimination and identification, each conducted for the whole and the dysosmic study group.

Results: The cross-sectional data analysis revealed a negative correlation between the severity of depressive symptoms and the simultaneously reported subjective smell perception. However, there was no association with the objectifiable olfactory performance. According to the longitudinal analysis, the course of general olfactory performance and odor identification ability correlated significantly negatively with the course of depressive symptoms. In contrast, there was no association with olfactory threshold or discrimination ability. These findings appeared with a larger effect size in the dysosmic cohort compared to the whole sample and could not be observed in normosmic subjects.

Conclusions: The results confirm the assumption that an improvement of the general olfactory function and in particular the odor identification ability is associated with a reduction of depressive symptoms and vice versa. Thus, early treatment of olfactory dysfunction could have a positive effect on the patient's psychological state and might even prevent the

development of major depression. The study raises awareness of the risk of developing depressive symptoms associated with an olfactory disorder. Particularly vulnerable groups such as the elderly with olfactory disorders could benefit from standardized depression screening for early detection and monitoring of progression of subclinical depressive mood. However, the results should be interpreted in light of the multiple factors that influence mental state and the small to moderate effect sizes of the findings. Nevertheless, the study was able to link even subtle changes in subclinical depression to olfactory performance. Whether improvement in olfactory function or identification ability has a positive effect on the development of major depression as well should be investigated in future studies. In addition, regression analyses should clarify the causal relationship between the courses of olfactory function and depressive symptoms in the future.

9 Literaturverzeichnis

- Adams, D. R., Wroblewski, K. E., Kern, D. W., Kozloski, M. J., Dale, W., McClintock, M. K., & Pinto, J. M. (2016). Factors Associated with Inaccurate Self-Reporting of Olfactory Dysfunction in Older US Adults. *Chemical Senses*, 42(3), 223–231. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw108>
- Albrecht, J., & Wiesmann, M. (2006). Das olfaktorische System des Menschen: Anatomie und Physiologie. *Der Nervenarzt*, 77(8), 931–939. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z>
- Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., Gabrieli, J. D. E., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), 196–202. <https://doi.org/10.1038/nn1001>
- 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(3), 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.11.016>
- Axel, R. (1995). The Molecular Logic of Smell. *Scientific American, a Division of Nature America, Inc*, 273(4), 154–159. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican1095-154>
- Barnett, R., Maruff, P., Purcell, R., Wainwright, K., Kyrios, M., Brewer, W., & Pantelis, C. (1999). Impairment of olfactory identification in obsessive–compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 29(5), 1227–1233. <https://doi.org/10.1017/S0033291799008818>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8(1), 77–100. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)
- Beesdo-Baum, K., & Wittchen, H.-U. (2011). Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie. In H.-U. Wittchen & J. Hoyer (Hrsg.), *Klinische Psychologie & Psychotherapie* (2. Aufl., S. 879–914). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-13018-2_40
- Bierut, L. J. (1999). Major Depressive Disorder in a Community-Based Twin Sample: Are There Different Genetic and Environmental Contributions for Men and Women? *Archives of General Psychiatry*, 56(6), 557–563. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.6.557>
- Bijl, R. V., de Graaf, R., Hiripi, E., Kessler, R. C., Kohn, R., Offord, D. R., Ustun, T. B., Vicente, B., Vollebergh, W. A. M., Walters, E. E., & Wittchen, H.-U. (2003). The Prevalence Of Treated And Untreated Mental Disorders In Five Countries. *Health Affairs*, 22(3), 122–133. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.22.3.122>
- Blomkvist, A., & Hofer, M. (2021). Olfactory Impairment and Close Social Relationships. A Narrative Review. *Chemical Senses*, 46, bjab037. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab037>

- Blomqvist, E. H., Brämerson, A., Stjärne, P., & Nordin, S. (2004). Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology*, 42(4), 189–194. https://www.rhinologyjournal.com/Rhinology_issues/455.pdf
- Brakemeier, E.-L., Normann, C., & Berger, M. (2008). Ätiopathogenese der unipolaren Depression: Neurobiologische und psychosoziale Faktoren. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 51(4), 379–391. <https://doi.org/10.1007/s00103-008-0505-x>
- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope*, 114(4), 733–737. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00026>
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.-P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E. M., Browne, M. O., Posada-Villa, J., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9(1), 90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1), 175–187. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90418-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-X)
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.). (2022). Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Unipolare Depression Langfassung, Version 3.0. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000493>
- Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L., Schlack, R., & Hapke, U. (2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(6), 733–739. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1688-3>
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage*, 42(2), 498–502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.004>
- Chen, B., Benzien, C., Faria, V., Ning, Y., Cuevas, M., Linke, J., Croy, I., Haehner, A., & Hummel, T. (2021). Symptoms of Depression in Patients with Chemosensory Disorders. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery*, 83(3), 135–143. <https://doi.org/10.1159/000513751>
- Chen, B., Klarmann, R., Israel, M., Ning, Y., Colle, R., & Hummel, T. (2019). Difference of olfactory deficit in patients with acute episode of schizophrenia and major depressive episode. *Schizophrenia Research*, 212, 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.004>
- Chen, B., Zhong, X., Mai, N., Peng, Q., Zhang, M., Chen, X., Wu, Z., Zou, L., Liang, W., Ouyang, C., Wu, Y., & Ning, Y. (2018). Interactive Effect of Depression and Cognitive Impairment on Olfactory Identification in Elderly People. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(4), 1645–1655. <https://doi.org/10.3233/JAD-180760>

- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. Aufl.). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Croy, I., & Hummel, T. (2017). Olfaction as a marker for depression. *Journal of Neurology*, 264(4), 631–638. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8227-8>
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chemical Senses*, 39(3), 185–194. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
- Croy, I., Symmank, A., Schellong, J., Hummel, C., Gerber, J., Joraschky, P., & Hummel, T. (2014). Olfaction as a marker for depression in humans. *Journal of Affective Disorders*, 160(1), 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.026>
- Damm, M., Pikart, L. K., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., Frey, S., Charalampakis, I., Beule, A., Renner, B., Hummel, T., & Hüttenbrink, K.-B. (2014). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study: Olfactory Training. *The Laryngoscope*, 124(4), 826–831. <https://doi.org/10.1002/lary.24340>
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M.-P., Klussmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., & Hummel, T. (2004). Riechstörungen: Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO*, 52(2), 112–120. <https://doi.org/10.1007/s00106-003-0877-z>
- de Graaf, R., ten Have, M., van Gool, C., & van Dorsselaer, S. (2012). Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47(2), 203–213. <https://doi.org/10.1007/s00127-010-0334-8>
- 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 and Neck Surgery*, 117(5), 519–528. <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870170065015>
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC), Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin - (DGAUM), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGNA), Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.). (2016). AWMF/S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen, 2. Auflage. Version 4.1. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-050>
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.). (2015). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000364>

- Diego, M. A., Jones, N. A., Field, T., Hernandez-reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., Galamaga, M., McAdam, V., & Galamaga, R. (1998). Aromatherapy Positively Affects Mood, Eeg Patterns of Alertness and Math Computations. *International Journal of Neuroscience*, 96(4), 217–224. <https://doi.org/10.3109/00207459808986469>
- Djernes, J. K. (2006). Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: A review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113(5), 372–387. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00770.x>
- Drevets, W., Videen, T., Price, J., Preskorn, S., Carmichael, S., & Raichle, M. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *The Journal of Neuroscience*, 12(9), 3628–3641. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-09-03628.1992>
- Du, M.-Y., Wu, Q.-Z., Yue, Q., Li, J., Liao, Y., Kuang, W.-H., Huang, X.-Q., Chan, R. C. K., Mechelli, A., & Gong, Q.-Y. (2012). Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 36(1), 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.09.014>
- Dudenredaktion. (o.J.). "Volkskrankheit". In *Duden online*. Abgerufen am 04. April 2021, um 15:03 Uhr, von <https://www.duden.de/node/199042/revision/199078>
- Eliyan, Y., Wroblewski, K. E., McClintock, M. K., & Pinto, J. M. (2020). Olfactory Dysfunction Predicts the Development of Depression in Older US Adults. *Chemical Senses*, 46(3), 1–8. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa075>
- Fung, T. K. H., Lau, B. W. M., Ngai, S. P. C., & Tsang, H. W. H. (2021). Therapeutic Effect and Mechanisms of Essential Oils in Mood Disorders: Interaction between the Nervous and Respiratory Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4844. <https://doi.org/10.3390/ijms22094844>
- Geue, K., Strauß, B., & Brähler, E. (Hrsg.). (2016). *Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie* (3. Aufl.). Hogrefe. <https://doi.org/10.1026/02700-000>
- Ghanizadeh, A., Bahrani, M., Miri, R., & Sahraian, A. (2012). Smell Identification Function in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investigation*, 9(2), 150–153. <https://doi.org/10.4306/pi.2012.9.2.150>
- Gottfried, J. A. (2006). Smell: Central Nervous Processing. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Taste and Smell. An Update. Advances in oto-rhino-laryngology* (1. Aufl., Bd. 63, S. 44–69). Karger. <https://doi.org/10.1159/000093750>
- Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 628–641. <https://doi.org/10.1038/nrn2883>
- Gunn, J. M., Ayton, D. R., Densley, K., Pallant, J. F., Chondros, P., Herrman, H. E., & Dowrick, C. F. (2012). The association between chronic illness, multimorbidity and depressive symptoms in an Australian primary care cohort. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47(2), 175–184. <https://doi.org/10.1007/s00127-010-0330-z>
- Hähner, A., Masala, C., Walter, S., Reichmann, H., & Hummel, T. (2019). Incidence of Parkinson's disease in a large patient cohort with idiopathic smell and taste loss. *Journal of Neurology*, 266(2), 339–345. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9135-x>

- Hähner, A., Mayer, A.-M., Landis, B. N., Pournaras, I., Lill, K., Gudziol, V., & Hummel, T. (2009). High Test-Retest Reliability of the Extended Version of the „Sniffin’ Sticks“ Test. *Chemical Senses*, *34*(8), 705–711. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp057>
- Hähner, A., Rodewald, A., Gerber, J. C., & Hummel, T. (2008). Correlation of Olfactory Function With Changes in the Volume of the Human Olfactory Bulb. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *134*(6), 621–624. <https://doi.org/10.1001/archotol.134.6.621>
- Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). Modulating emotional responses: Effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, *11*(1), 43–48. <https://doi.org/10.1097/00001756-200001170-00009>
- Hasin, D. S., Goodwin, R. D., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2005). Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Archives of General Psychiatry*, *62*(10), 1097–1106. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1097>
- Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Meyers, J. L., Saha, T. D., Ruan, W. J., Stohl, M., & Grant, B. F. (2018). Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*, *75*(4), 336–346. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>
- Hautzinger, M., & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressions-Skala (ADS). Deutsche Form der “Center of Epidemiologic Studies Depression Scale”(CES-D)*. Beltz Test.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Hofmeister, D., & Keller, F. (2012). *ADS: Allgemeine Depressionsskala Manual* (2. Aufl.). Hogrefe. <https://www.testzentrale.de/shop/allgemeine-depressionsskala.html>
- Haxel, B. R., Nisius, A., Fruth, K., Mann, W. J., & Muttray, A. (2012). Defizite der ärztlichen Beratung bei Riechstörungen. *HNO*, *60*(5), 432–438. <https://doi.org/10.1007/s00106-011-2448-z>
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(10), 1062–1067. <https://doi.org/10.1080/13803391003683070>
- Henkin, R. I. (1994). Drug-Induced Taste and Smell Disorders: Incidence, Mechanisms and Management Related Primarily to Treatment of Sensory Receptor Dysfunction. *Drug Safety*, *11*(5), 318–377. <https://doi.org/10.2165/00002018-199411050-00004>
- Herz, R. S., & Inzlicht, M. (2002). Sex differences in response to physical and social factors involved in human mate selection. *Evolution and Human Behavior*, *23*(5), 359–364. [https://doi.org/10.1016/S1090-5138\(02\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1090-5138(02)00095-8)
- Hoffman, H. J., Ishii, E. K., & Macturk, R. H. (1998). Age-Related Changes in the Prevalence of Smell/Taste Problems among the United States Adult Population: Results of the 1994 Disability Supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). *Annals of the New York Academy of Sciences*, *855*(1), 716–722. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10650.x>

- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *264*(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, *119*(3), 496–499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, *22*(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (Hrsg.). (2009). *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze* (1. Aufl.). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Hur, K., Choi, J. S., Zheng, M., Shen, J., & Wrobel, B. (2018). Association of alterations in smell and taste with depression in older adults: Association of Smell and Taste with Depression. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, *3*(2), 94–99. <https://doi.org/10.1002/lio2.142>
- IMB. (2017). *IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. (Version 25)*. <https://www.ibm.com/support/pages/downloading-ibm-spss-statistics-25>
- Jacobi, F., Höfler, M., Siegert, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Hapke, U., Maske, U., Seiffert, I., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., & Wittchen, H.-U. (2014). Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: The Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH): 12-Month Prevalence of Mental Disorders in Germany. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *23*(3), 304–319. <https://doi.org/10.1002/mpr.1439>
- Jiang, C., Zhu, F., & Qin, T. (2020). Relationships between Chronic Diseases and Depression among Middle-aged and Elderly People in China: A Prospective Study from CHARLS. *Current Medical Science*, *40*(5), 858–870. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2270-5>
- Kamath, V., Paksarian, D., Cui, L., Moberg, P. J., Turetsky, B. I., & Merikangas, K. R. (2018). Olfactory processing in bipolar disorder, major depression, and anxiety. *Bipolar Disorders*, *20*(6), 547–555. <https://doi.org/10.1111/bdi.12625>
- Kauer, J. S. (1991). Contributions of topography and parallel processing to odor coding in the vertebrate olfactory pathway. *Trends in Neurosciences*, *14*(2), 79–85. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(91\)90025-P](https://doi.org/10.1016/0166-2236(91)90025-P)
- Keller, A. (2011). Attention and Olfactory Consciousness. *Frontiers in Psychology*, *2*, 380. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00380>
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., & Pedersen, N. L. (2006). A Swedish National Twin Study of Lifetime Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, *163*(1), 109–114. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.109>

- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., & Wang, P. S. (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, *289*(23), 3095–3105. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
- Khil, L., Rahe, C., Wellmann, J., Baune, B. T., Wersching, H., & Berger, K. (2016). Association between major depressive disorder and odor identification impairment. *Journal of Affective Disorders*, *203*, 332–338. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.022>
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). „Sniffin’ sticks“: Screening of olfactory performance. *Rhinology*, *34*(4), 222–226.
- 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. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>
- Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction: A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, *114*(10), 1764–1769. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017>
- Larsson, M., Semb, H., Winblad, B., Amberla, K., Wahlund, L.-O., & Bäckman, L. (1999). Odor identification in normal aging and early Alzheimer’s disease: Effects of retrieval support. *Neuropsychology*, *13*(1), 47–53. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.13.1.47>
- Lasalvia, A., Zoppei, S., Van Bortel, T., Bonetto, C., Cristofalo, D., Wahlbeck, K., Bacle, S. V., Van Audenhove, C., van Weeghel, J., Reneses, B., Germanavicius, A., Economou, M., Lanfredi, M., Ando, S., Sartorius, N., Lopez-Ibor, J. J., & Thornicroft, G. (2013). Global pattern of experienced and anticipated discrimination reported by people with major depressive disorder: A cross-sectional survey. *The Lancet*, *381*(9860), 55–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61379-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61379-8)
- Lechien, J. R., Cabaraux, P., Chiesa-Estomba, C. M., Khalife, M., Hans, S., Calvo-Henriquez, C., Martiny, D., Journe, F., Sowerby, L., & Saussez, S. (2020). Objective olfactory evaluation of self-reported loss of smell in a case series of 86 COVID- 19 patients. *Head & Neck*, *42*(7), 1583–1590. <https://doi.org/10.1002/hed.26279>
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Vaira, L. A., De Riu, G., Cammaroto, G., Chekkoury-Idrissi, Y., Ciciu, M., Distinguin, L., Journe, F., de Terwangne, C., Machayekhi, S., Barillari, M. R., Calvo-Henriquez, C., Hans, S., & Saussez, S. (2021). Epidemiological, otolaryngological, olfactory and gustatory outcomes according to the severity of COVID-19: A study of 2579 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *278*(8), 2851–2859. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06548-w>
- Lechien, J. R., Vaira, L. A., & Saussez, S. (2022). Prevalence and 24-month recovery of olfactory dysfunction in COVID-19 patients: A multicentre prospective study. *Journal of Internal Medicine*, *293*(1), 82–90. <https://doi.org/10.1111/joim.13564>
- Lehrner, J., Marwinski, G., Lehr, S., Jöhren, P., & Deecke, L. (2005). Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiology & Behavior*, *86*(2), 92–95. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.06.031>

- Li, W., Luxenberg, E., Parrish, T., & Gottfried, J. A. (2006). Learning to Smell the Roses: Experience-Dependent Neural Plasticity in Human Piriform and Orbitofrontal Cortices. *Neuron*, 52(6), 1097–1108. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.10.026>
- Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., & Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research*, 126, 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>
- Manji, H. K., Drevets, W. C., & Charney, D. S. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*, 7(5), 541–547. <https://doi.org/10.1038/87865>
- Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., & Faravelli, L. (2010). Cognitive impairment in major depression. *European Journal of Pharmacology*, 626(1), 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.08.046>
- Mattes, R. D., & Cowart, B. J. (1994). Dietary assessment of patients with chemosensory disorders. *Journal of the American Dietetic Association*, 94(1), 50–56. [https://doi.org/10.1016/0002-8223\(94\)92041-9](https://doi.org/10.1016/0002-8223(94)92041-9)
- Mennen, A. C., Norman, K. A., & Turk-Browne, N. B. (2019). Attentional bias in depression: Understanding mechanisms to improve training and treatment. *Current Opinion in Psychology*, 29, 266–273. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.07.036>
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R. M., DiNardo, L. J., & Reiter, E. R. (2001). Impact of Olfactory Impairment on Quality of Life and Disability. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 127(5), 497–503. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.5.497>
- Mohiyeddini, C., Hautzinger, M., & Bauer, S. (2002). Eine Latent-State-Trait-Analyse zur Bestimmung der dispositionellen und zustandsbedingten Anteile dreier Instrumente zur Erfassung von Depressionen: ADS, BDI und SDS. *Diagnostica*, 48(1), 12–18. <https://doi.org/10.1026//0012-1924.48.1.12>
- Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C., Chao, S. K., Nemes, A., Mendelsohn, M., Edmondson, J., & Axel, R. (1996). Visualizing an olfactory sensory map. *Cell*, 87(4), 675–686. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81387-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81387-2)
- Murman, D. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in Hearing*, 36(03), 111–121. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115>
- Murphy, C. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*, 288(18), 2307–2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Murrell, W., Féron, F., Wetzig, A., Cameron, N., Splatt, K., Bellette, B., Bianco, J., Perry, C., Lee, G., & Mackay-Sim, A. (2005). Multipotent stem cells from adult olfactory mucosa. *Developmental Dynamics*, 233(2), 496–515. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20360>
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1), 415–421. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.012>

- Nemeroff, C. (1988). The Role of Corticotropin-Releasing Factor in the Pathogenesis of Major Depression. *Pharmacopsychiatry*, 21(02), 76–82. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014652>
- Nordin, S., Hedén Blomqvist, E., Olsson, P., Stjärne, P., Ehnhage, A., & for the NAF2S2 Study Group. (2011). Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Oto-Laryngologica*, 131(8), 826–832. <https://doi.org/10.3109/00016489.2010.539625>
- Oleszkiewicz, A., Kunkel, F., Larsson, M., & Hummel, T. (2020). Consequences of undetected olfactory loss for human chemosensory communication and well-being. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 375(1800), 20190265. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0265>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.033>
- Parker, K. J., Schatzberg, A. F., & Lyons, D. M. (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and Behavior*, 43(1), 60–66. [https://doi.org/10.1016/S0018-506X\(02\)00016-8](https://doi.org/10.1016/S0018-506X(02)00016-8)
- Patten, S. B. (2001). Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *Journal of Affective Disorders*, 63(3), 35–41. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00186-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00186-5)
- Paulsen, F., & Waschke, J. (Hrsg.). (2010). *Sobotta– Atlas der Anatomie des Menschen Kopf, Hals und Neuroanatomie* (23. Aufl.). Elsevier Urban & Fischer. <https://www.lehmanns.de/shop/medizin-pharmazie/13777479-9783437440731-sobotta-atlas-der-anatomie-des-menschen-band-3>
- Pause, B. M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 35(5), 271–277. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(01\)00029-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00029-2)
- Pause, B. M., Raack, N., Sojka, B., Goder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2003). Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology*, 40(2), 209–225. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00023>
- Peacock, J., & Peacock, P. J. (2011). *Oxford handbook of medical statistics* (1. Aufl.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199551286.001.0001>
- Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: Interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), 198–202. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.015>
- Philpott, C. M., & Boak, D. (2014). The Impact of Olfactory Disorders in the United Kingdom. *Chemical Senses*, 39(8), 711–718. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju043>

- Philpott, C., Wolstenholme, C., Goodenough, P., Clark, A., & Murty, G. (2006). Comparison of Subjective Perception with Objective Measurement of Olfaction. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, *134*(3), 488–490. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.10.041>
- Pollatos, O., Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Schoepf, V., Kleemann, A. M., Schreder, T., Schandry, R., & Wiesmann, M. (2007). Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, *102*(3), 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.12.012>
- Qazi, J. J., Wilson, J. H., Payne, S. C., & Mattos, J. L. (2020). Association Between Smell, Taste, and Depression in Nationally Representative Sample of Older Adults in the United States. *American Journal of Rhinology & Allergy*, *34*(3), 369–374. <https://doi.org/10.1177/1945892419897217>
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, *1*(3), 385–401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
- Read, J. R., Sharpe, L., Modini, M., & Dear, B. F. (2017). Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *221*, 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.009>
- Reden, J., Mueller, A., Mueller, C., Konstantinidis, I., Frasnelli, J., Landis, B. N., & Hummel, T. (2006). Recovery of Olfactory Function Following Closed Head Injury or Infections of the Upper Respiratory Tract. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *132*(3), 265–269. <https://doi.org/10.1001/archotol.132.3.265>
- Ressler, K. J., Sullivan, S. L., & Buck, L. B. (1994). Information coding in the olfactory system: Evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell*, *79*(7), 1245–1255. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90015-9)
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, *55*(1), 11–29. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00277-X](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00277-X)
- Rombaux, P., Duprez, T., & Hummel, T. (2009). Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, *47*(1), 3–9. https://www.rhinologyjournal.com/Rhinology_issues/3_Rombaux.pdf
- Rottstaedt, F., Weidner, K., Strauß, T., Schellong, J., Kitzler, H., Wolff-Stephan, S., Hummel, T., & Croy, I. (2018). Size matters – The olfactory bulb as a marker for depression. *Journal of Affective Disorders*, *229*, 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.047>
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test ®. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, *133*(3), 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>
- Sabiniewicz, A., Hoffmann, L., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). Symptoms of depression change with olfactory function. *Scientific Reports*, *12*(1), 5656. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09650-7>

- Sánchez-Vidaña, D. I., Ngai, S. P.-C., He, W., Chow, J. K.-W., Lau, B. W.-M., & Tsang, H. W.-H. (2017). The Effectiveness of Aromatherapy for Depressive Symptoms: A Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 5869315, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2017/5869315>
- Saniasiaya, J., Islam, M. A., & Abdullah, B. (2021). Prevalence of Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis of 27,492 Patients. *The Laryngoscope*, 131(4), 865–878. <https://doi.org/10.1002/lary.29286>
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Fischer, M. E., Huang, G.-H., Klein, B. E. K., Klein, R., Pankow, J. S., & Nondahl, D. M. (2012). Olfactory Impairment in an Adult Population: The Beaver Dam Offspring Study. *Chemical Senses*, 37(4), 325–334. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr102>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2018). *Prometheus LernAtlas– Kopf, Hals und Neuroanatomie* (5. Aufl.). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-149644>
- Seo, H.-S., Jeon, K. J., Hummel, T., & Min, B.-C. (2009). Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 266(11), 1739–1745. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1001-0>
- Sheline, Y. I. (2000). 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: The role of stress and medical comorbidity. *Biological Psychiatry*, 48(8), 791–800. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00994-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00994-X)
- Sheline, Y. I., Gado, M. H., & Kraemer, H. C. (2003). Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. *American Journal of Psychiatry*, 160(8), 1516–1518. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1516>
- Sivam, A., Wroblewski, K. E., Alkorta-Aranburu, G., Barnes, L. L., Wilson, R. S., Bennett, D. A., & Pinto, J. M. (2016). Olfactory Dysfunction in Older Adults is Associated with Feelings of Depression and Loneliness. *Chemical Senses*, 41(4), 293–299. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv088>
- Song, C., & Leonard, B. E. (2005). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(5), 627–647. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.010>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology journal*, 55(1), 17–26. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.195>

- Stevenson, R. J. (2010). An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chemical Senses*, 35(1), 3–20. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp083>
- Vennemann, M. M., Hummel, T., & Berger, K. (2008). The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of Neurology*, 255(8), 1121–1126. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0807-9>
- Vernet-Maury, E., Alaoui-Ismaïli, O., Dittmar, A., Delhomme, G., & Chanel, J. (1999). Basic emotions induced by odorants: A new approach based on autonomic pattern results. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 75(3), 176–183. [https://doi.org/10.1016/S0165-1838\(98\)00168-4](https://doi.org/10.1016/S0165-1838(98)00168-4)
- Wegener, B.-A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Olfactory training with older people: Olfactory training. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(1), 212–220. <https://doi.org/10.1002/gps.4725>
- Weiß, C. (2010). *Basiswissen Medizinische Statistik* (5. Aufl.). Springer Medizin. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-11337-6>
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2009). Olfactory Impairment in Presymptomatic Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 730–735. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04013.x>
- Wittchen, H.-U., & Jacobi, F. (2005). Size and burden of mental disorders in Europe—A critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 357–376. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.012>
- Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Klose, M., & Ryl, L. (2010). Themenheft 51 „Depressive Erkrankungen“. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, (Heft 51). Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.25646/3155>
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37958>
- World Health Organization. (2008). *The global burden of disease: 2004 update*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43942>
- Zald, D. H., & Pardo, J. V. (1997). Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(8), 4119–4124. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4119>

10 Anhänge

Anhang 1 Fragebogen zur Selbsteinschätzung des Riechvermögens

Fragebogen Riechvermögen

Patient/in _____

Datum _____

Datum letzte Untersuchung _____

Ergebnis SDI _____

1. Wie beurteilen Sie Ihr Riechvermögen?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sehr schlecht Sehr gut

2. Wie beurteilen Sie Ihren Feingeschmack?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sehr schlecht Sehr gut

3. Wie beurteilen Sie Ihr Schmeckvermögen (süß, sauer, salzig, bitter)?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sehr schlecht Sehr gut

4. Wie beurteilen Sie Ihre Nasenatmung?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sehr schlecht Sehr gut

5. Hat sich Ihr Riechvermögen seit der letzten Untersuchung verändert? **Ja** **Nein**

6. Falls ja: Ist Ihr Riechvermögen **besser** oder **schlechter**
als nach der letzten Untersuchung/ Therapie?

7. Falls Defizit vorhanden: In welchen Bereichen fällt Ihnen das Geruchsdefizit
besonders auf (mehrere Antworten möglich):

zuhause Beruf Kochen Essen Einkauf
 Hygiene Partnerschaft Kinder soziale Kontakte
 sonstiges _____

8. Riechen Sie **alle** Stoffe **besser** oder **schlechter**
als vor der letzten Untersuchung/ Therapie?

9. Riechen Sie **bestimmte** Stoffe **besser**?

Zum Beispiel: _____

10. Riechen Sie **bestimmte** Stoffe **schlechter**?

Zum Beispiel: _____

11. Riechen Sie **bestimmte** Stoffe **anders**?

Zum Beispiel: _____

12. Ist Ihre Stimmung **besser** **schlechter** oder **gleich**
seit der letzten Untersuchung?

13. Spüren Sie einen Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und Ihrer
Stimmung? **Ja** **Nein**

Anhang 4 Publikation

Sabiniewicz, A., Hoffmann, L., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). Symptoms of depression change with olfactory function. *Scientific Reports*, 12(1), 5656. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09650-7>