

Aus der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

Klinik für HNO-Heilkunde

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

Parosmie und Phantosmie bei Patienten mit Depression vor und nach der psychosomatischen  
Therapie.

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.)

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von

Svetlana Yarina, geb. Schubina

aus Sotschi/Russland

Dresden 2014

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Hummel

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin):

gez.

Vorsitzender der Promotionskommission

## INHALTSVERZEICHNIS :

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Theoretischer Hintergrund</b>	<b>2</b>
2.1	Die Geruchswahrnehmung:	2
2.1.1.	Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems	3
2.1.2.	Funktionsstörungen/Riechstörungen	4
2.1.3.	Ätiologie der Riechstörungen	5
2.1.4.	Epidemiologie der Riechstörungen	6
2.1.5.	Qualitative Riechstörungen: Parosmie/Phantosmie	7
2.2.	Das psychopathologische Syndrom der Depression:	8
2.2.1.	Definition und Symptomatik	8
2.2.2.	Epidemiologie	9
2.2.3.	Ätiologie, Pathogenese und Hypothesen über die Entstehung der Depression	10
2.2.3.1.	Genetische Faktoren	11
2.2.3.2.	Dysfunktion des Neurotransmitter-Systems (Monoaminmangel-Hypothese der Depression)	11
2.2.3.3.	Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Systems (Stress-Hypothese)	12
2.2.3.4.	Beteiligte Hirnregionen, Neuroplastizität und Neurogenese bei der Depression	13
2.2.4.	Therapie der Depression	15
2.3.	Riechstörung und Depression	16
<b>3.</b>	<b>Ziele</b>	<b>20</b>
<b>4.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>21</b>
4.1.	Teilnehmende Patienten	21
4.2.	Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	21
4.3.	Studienablauf	22
4.4.	Verwendete Erhebungsinstrumente	23
4.4.1.	Geruchsuntersuchung	23

4.4.2.	Parosmie/Phantosmie-Fragebogen	26
4.4.3.	Psychologische Diagnostik/ Beck-Depression-Inventar	27
4.5.	Psychosomatisch/Psychotherapeutische Behandlung	28
4.6.	Statistische Analyse	28
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>30</b>
5.1.	Studiengruppe	30
5.2.	Auswertung der Riechschwellenwerte	32
5.3.	Auswertung der Parosmie/Phantosmiefragebögen	32
5.4.	BDI-Ergebnisse	33
5.5.1.	Zusammenhang zwischen BDI und Parosmie/Phantosmie-Fragebogen	36
5.5.2.	Unterschied zwischen den Geschlechtern und Alter bezüglich der Parosmie/Phantosmie-Werte	38
5.6.	Parosmie/Phantosmie-Werte und selbstangegebene Geruchsempfindlichkeit	39
5.7.	Riechschwellenwert und Ausprägung der Depression	39
5.8.	Einfluss von Parosmie/Phantosmie auf andere Parametren	39
5.9.	Verbesserung des BDI-Wertes und der Riechschwelle nach der Therapie	39
5.10.	Medikamente	40
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>42</b>
6.1.	Die deskriptive Statistik der Studiengruppe und mögliche Zusammenhänge mit Parosmie/Phantosmie	42
6.1.1.	Geschlecht und Alter	42
6.1.2.	Diagnose	42
6.2.	Parosmie/Phantosmie-Symptomatik bei depressiven Patienten, vor der stationären psychotherapeutischen Behandlung.	43
6.3.	Riechschwellen bei depressiven Patienten vor einer stationären psychotherapeutischen Behandlung und mögliche Zusammenhänge mit Parosmie/Phantosmie	44
6.4.	Mögliche Zusammenhänge zwischen der Parosmie/Phantosmie- Symptomatik und der selbsteingeschätzten Geruchswahrnehmung.	44

6.5.	Mögliche Zusammenhänge zwischen Depression, Geruchschwelle und Parosmie-/Phantosmie nach der Behandlung.	45
7.	<b>Zusammenfassung</b>	47
8.	<b>Ausblick-Fazit für die Praxis</b>	49
9.	<b>Literaturverzeichnis</b>	50
10.	<b>Publikation</b>	59
11.	<b>Anlagen:</b>	60
12.	<b>Erklärung</b>	77
13.	<b>Danksagung</b>	79
14.	<b>Lebenslauf</b>	80

## 1. Einleitung

In bereits veröffentlichten Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit Depressionen ein eingeschränktes Riechvermögen aufweisen. Das äußert sich in der Verschiebung der Wahrnehmungsschwellen und Veränderungen der Riechpotenziale (Pause et al., 2001; Pause et al., 2003). Eine mögliche Pathogenese dieses Einflusses der Depression auf den Geruchssinn liegt wahrscheinlich darin, dass zentralnervöse Strukturen, die mit der Entwicklung einer Depression verbunden sind, eine Überlappung mit den Strukturen des olfaktorischen Systems zeigen. Dazu gehören Amygdala, orbitofrontaler Cortex, Insula und anteriores Cingulum, welche für die Diskrimination und Erkennung von Gerüchen verantwortlich sind (Atanasova et al., 2008). Es ist bekannt, dass Serotonin (Kravitskiy, 1995), NMDA-Agonisten (Philpot et al., 1998), GABA (Brenan & Keverne, 1997) und Katecholamine (Petzold et al., 2009) eine wichtige Rolle bei der olfaktorischen Neurotransmission, sowohl im Bulbus olfactorius als auch in den zentralen olfaktorischen Strukturen, spielen. Es wurde gezeigt, dass bei Depressionen diese Transmitter in verschiedenen Bereichen des Gehirns dysreguliert sind bzw. meistens „down-reguliert“ werden (Petty, 1995; Mann et al., 1996; Anand & Charney, 1997; Popik et al., 2000). Vor diesem theoretischen Hintergrund und aufgrund von Berichten aus der Literatur (z.B. „olfactory reference syndrom“) erscheint es plausibel, dass auch qualitative Riechstörungen bei depressiven Patienten auftreten können.

Die vorgelegte Studie setzte sich zum Ziel, einen Zusammenhang zwischen qualitativen Riechstörungen und depressiven Erkrankungen an einer großen Gruppe von Depressionspatienten der psychosomatischen Rehabilitationsklinik zu untersuchen.

## 2. Theoretischer Hintergrund

In diesem Abschnitt soll eine Zusammenfassung des theoretischen Hintergrundes dieser Arbeit aufgeführt werden. Zunächst erfolgt eine Beschreibung der anatomischen und physiologischen Grundlagen sowohl des Riechsystems (siehe Kapitel 2.1) als auch von Riechstörungen, mit besonderem Schwerpunkt auf qualitative Störungen. Danach wird auf das Krankheitsbild der Depression näher eingegangen (siehe Kapitel 2.2). Anschließend soll ein aktueller Literaturüberblick zu Veränderungen der Geruchswahrnehmung im Rahmen der Depression gegeben werden.

### 2.1 Die Geruchswahrnehmung

Der Geruchssinn gehört zu den phylogenetisch ältesten Sinnessystemen des Menschen. Er ist das einzige Sinnesorgan, bei welchem der Reiz direkt, ohne Zwischenstationen zu durchlaufen, im Gehirn ankommt und in die Zonen der emotionalen Verarbeitung direkt weiter geleitet wird. Menschliche Erinnerungen sind oft mit Gerüchen verknüpft. Gerüche sind in der Lage, Menschen in längst vergessene Ereignisse gedanklich und emotional zurück zu versetzen – intensiver und direkter, als dies durch andere Sinneseindrücke hervorgerufen wird. Der menschliche Geruchssinn ist allerdings nicht so weit entwickelt, wie bei einigen anderen Säugetieren. Als Beispiel kann man das Riechvermögen von Wölfen und Hunden nennen. Diese Tiere können eine Duftkonzentration bis zu 8 Moleküle pro  $\text{mm}^3$  wahrnehmen, was bedeutet, ein Objekt aus der Entfernung von 2,5 km identifizieren zu können (Mech und Boitani, 2010). Trotz vergleichsweise geringerer Empfindlichkeit spielt der Geruchssinn in unserem Leben eine enorme Rolle. Er hat eine wichtige Kontrollfunktion bei der Nahrungsaufnahme (z.B., Erkennung von verdorbenen Speisen) oder in Bezug auf potentielle Gefahrenreize aus der Umwelt (z.B. Rauchgeruch als Warnhinweis für Feuer). Dieses Sinnesorgan bestimmt unter anderem auch die zwischenmenschliche Kommunikation, so zum Beispiel bei der Mutter-Kind-, (Schaal et al., 1980) oder der Partnerinteraktion (Croy et al., 2013). Auch das Hygieneverhalten wird durch den Geruchssinn beeinflusst. Darüber hinaus können Gerüche den psychischen Zustand und die Affektsteuerung beeinflussen.

### 2.1.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems

Die Geruchwahrnehmung beginnt in dem geruchsensiblen Areal der Nasenschleimhaut (Regio olfactoria), welches sich oberhalb des Ansatzes der mittleren Muschel befindet. Dort befinden sich zwischen den epithelialen Stützzellen die bipolaren Riechzellen (primäre, bipolare chemosensorische Neurone oder s.g. olfaktorische Rezeptorneurone).

Diese Neuronen besitzen, auf der Zellmembran der Dendriten (Zilien) spezifische Rezeptoren, welche durch gasförmige Riechmoleküle angeregt werden können. Nach dem Andocken des passenden Moleküls an den entsprechenden Rezeptor wird der Prozess der Signaltransduktion gestartet. Ausgelöste intrazelluläre Signalkaskaden führen zur Öffnung von Kalzium-, Natrium-, und Chloridkanälen. Dadurch entsteht ein depolarisierendes Potential (Aktionspotential), welches über das Axon der Riechzellen in das zentrale Nervensystem weitergeleitet wird (Abb.1).

Abbildung 1. Die chemo-elektrische Transduktion (Prinz zu Waldeck & Frings, 2005).

Die Axone der Riechzellen ziehen als Riechbahn (Fila olfactoria) durch die Lamina cribrosa des Siebbeins hindurch bis zum Bulbus olfactorius, wo die Umschaltung auf das zweite Neuron, die Mitralzelle stattfindet. Die Axone der Mitralzelle formen den Tractus olfactorius und breiten sich weiter in verschiedene Gebiete des Paläokortex, so genannten Riechhirns, aus. Zu ihm gehören die Area piriformis (primärer olfaktorischer Kortex), das Tuberculum olfactorium, Teile des Mandelkerns und die Regio entorhinalis. Vom Riechhirn wird die Geruchsinformation auf verschiedenen Wegen zur weiteren Verarbeitung in höheren Strukturen geleitet. Anteilig wird sie direkt oder indirekt über den Thalamus zum orbitofrontalen Kortex und zur Insel weitergeleitet. Allerdings geht der überwiegende Teil der Information zum limbischen System (Amygdala, Hippocampus) und danach weiter zum Hypothalamus. Das limbische System ist für die Entstehung der Emotionen und Erinnerungen verantwortlich. Zum Beispiel werden dadurch vegetative Reaktionen - Übelkeit und Brechreiz bei schlechten Gerüchen oder Speichelfluss bei appetitanregenden Düften, durch Geruchserinnerungen mit starken emotionalen Komponenten ausgelöst. Im Hypothalamus steuert die Riechinformation der Nahrungsaufnahme und dem Sexualverhalten bei.

Außer dem olfaktorischen System ist auch das trigeminale Sinnessystem an der Geruchwahrnehmung beteiligt. Freie Nervenendungen des Nervus Trigemini mit nozizeptiver

Funktion befinden sich in der Nasenschleimhaut und im Mundrachenraum. Die Nozizeptoren des Nervus Trigemini werden durch Duftstoffe mit einer reizenden Komponente (z.B. Menthol oder Eukalyptusöl) oder einer Geschmacks-Komponente (z.B. Chloroform) erregt. Die Aktivierung des trigeminalen Systems wird als stechend-beißend-brennend empfunden.

### 2.1.2 Funktionsstörungen/ Riechstörungen

Riechstörungen sind nach ICD-10 (International Classification of Diseases) und den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie in quantitative (ICD-10 R43.0) und qualitative (ICD-10 R43.1) Störungen aufgeteilt. Als Normosmie bezeichnet man eine normale ungestörte Riechfunktion. Bei quantitativen Riechstörungen wird zwischen Hyperosmie, Hyposmie und Anosmie unterschieden.

Hyperosmie ist ein krankhaft gesteigertes Riechvermögen. Dabei können Gerüche wahrgenommen werden, die wegen ihrer niedrigen Konzentration normalerweise nicht wahrnehmbar sind.

Hyposmie ist ein vermindertes Riechvermögen. Die Gerüche können dabei nur in höherer Konzentration wahrgenommen werden.

Anosmie ist ein vollständiger Verlust des Riechvermögens. Es wird zwischen komplettem Riechverlust und einer funktionellen Anosmie, mit Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung, unterscheiden. Bei partieller Anosmie ist der Verlust des Riechvermögens gegenüber einem bestimmten Duftstoff nachweisbar.

Unter qualitativen Riechstörungen werden Parosmie, Phantosmie und Pseudosmie beschrieben. Parosmie ist eine veränderte, qualitativ gestörte Wahrnehmung eines vorhandenen Geruchs. Dabei werden ursprünglich erlernte Riecheindrücke mit der aktuellen fehlerhaften Wahrnehmung verglichen.

Phantosmie ist eine Geruchswahrnehmung bei Abwesenheit einer tatsächlichen Geruchsquelle.

Pseudosmie ist eine fantasievolle Umdeutung eines Geruchseindrucks im Zusammenhang mit einem starken Affekt.

### 2.1.3 Ätiologie der Riechstörungen

Für das Auftreten von Riechstörungen können unterschiedliche Ursachen verantwortlich sein.

Die häufigsten davon sind die sinunasale Ursache, welche durch entzündliche (chronische-rezidivierende Sinusitiden, Nasenpolypen) und nicht-entzündliche Erkrankungen (Allergien, Septumdeviation) ausgelöst werden können. Ebenfalls häufig sind die postviralen Ursachen, die nach einem respiratorischen Infekt auftreten können. Dabei könnte es zur direkten Schädigung des Epithels durch Toxine oder Allergene kommen. Oder die Duftstoffe können durch eine Obstruktion in der Nase, die Riechzelle nicht erreichen. Posttraumatische Riechstörungen können nach einem Schädel-Hirn-Trauma als Folge der Zerstörung von intranasalen Strukturen mit Abriss oder Schädigung der Fila olfactoria auftreten oder auch durch die Schädigung zentraler Strukturen durch eine Blutung oder ein Ödem. Das Riechvermögen kann durch einen Nikotinabusus und andere Toxine wie Reizgase (Ammoniak, Schwefeldioxid), Dämpfe, Stäube, Lösungsmittel (Benzin, Formaldehyd), Metalle (Chrom, Cadmium) reduziert werden. Auch viele Medikamente verursachen eine Verschlechterung der Riechfunktion als Nebenwirkung. Dazu gehören z.B. manche Antibiotika, Antihypertensiva, Lipidsenker auch Antidepressiva (u.a. Amitriptilin, Desipramin). Außerdem ist es möglich, dass Riechstörungen in Folge einer Operation nach der Anästhesie auftreten. Auch, jedoch sehr selten, kann eine iatrogene Ursache im Rahmen endonasaler Eingriffe auftreten. Noch seltener sind kongenitale/angeborene Ursachen für eine Riechstörung (z.B. beim Hypogonadismus sogenannten Kallmann-Syndrom).

20% aller Riechstörungen können keine klaren Ursachen zugeordnet werden. Man klassifiziert sie daher als idiopathische Riechstörungen. Riechstörungen können auch durch neurodegenerative Ursachen bei folgenden Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose oder Chorea Huntington auftreten.

Riechstörungen können Unsicherheiten in sozialem Verhalten, Genusslosigkeit und Appetitlosigkeit verursachen. Der Geruchssinn besitzt außerdem eine starke emotionale Komponente. So werden angenehme und unangenehme Gerüche individuell wahrgenommen. Die angenehmen Gerüche können durch positive Erinnerungen positive Emotionen auslösen. Unangenehme Gerüche können außer Ekel auch Ärgerreaktionen auslösen z.B. bei posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS).

#### 2.1.4 Epidemiologie der Riechstörungen

Die klinische Bedeutung der Riechstörungen wurde aktuell durch mehrere epidemiologische Studien nachgewiesen. Laut mehreren Studien beträgt eine Prävalenz aller quantitativen

Riechstörungen ca. 20% der Normalbevölkerung (Murphy et al., 2002; Bramerson et al., 2004; Vennemann et al., 2008). Es ist bekannt, dass das Riechvermögen bei älteren Menschen deutlich schlechter ist und generell ab dem 60. Lebensjahr bedeutend abnimmt (Doty et al., 1984).

Die qualitative Riechstörung wird selten beobachtet bzw. mangels epidemiologischer Studien wurde die Prävalenz von Parosmie und Phantosmie unterschätzt. Qualitative Riechstörungen können im Zusammenhang mit quantitativen Riechstörungen und auch als eigenständiges Symptom auftreten. Qualitative Riechstörungen treten meist im Rahmen einer eingeschränkten Sensitivität auf (Landis et al., 2004; Nordin et al., 2007). Phantosmie tritt mit einer Häufigkeit von ca. 12% bei Patienten mit quantitativen Riechstörungen auf (Reden et al., 2007). Parosmie wird in verschiedenen Studien im Zusammenhang mit quantitativen Riechstörungen mit einer Häufigkeit von 13 - 18% (Nordin et al., 1996; Quint et al., 2001) angegeben. In einer Studie wurde Parosmie als eigenständiges Symptom bei 3,9% von 1713 gesunden Teilnehmern festgestellt (Nordin et al., 2007). In einer neuer Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Riechstörungen die Parosmierate bei 15% lag, die Phantosmierate sogar bei 20% (Landis et al., 2010). Die Prävalenz von qualitativen Riechstörungen als eigenständiges Symptom wird für Phantosmie zwischen 0,8% und 2,1% (Landis et al., 2004) und für Parosmie bei 4% (Nordin et al., 2007) geschätzt.

#### 2.1.5 Qualitative Riechstörungen: Parosmie/Phantosmie

Nach neuen Ergebnissen treten qualitative Riechstörungen nicht so selten auf, werden aber in der ärztlichen Praxis häufig übersehen, da diese durch etablierte Testverfahren nicht zu erfassen sind. Die Bedeutung für die Lebensqualität ist jedoch groß. In einer Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit Parosmie mehr Einschränkungen im Alltag beklagen als Patienten mit rein quantitativen Riechstörungen (Frasnelli und Hummel, 2005). Patienten mit qualitativen Riechstörungen ordnen häufig fehlwahrgenommene Gerüche als negativ wie „stinkend“, „faulig“ oder „verbrannt“ ein. Das betrifft meist Alltagsgerüche wie Körpergerüche oder nahrungsmittelbezogene Gerüche. Dadurch werden Patienten ständig mit ihrer Erkrankung konfrontiert, was bei Patienten mit einer Depression durch negative Denkmuster eine besondere Bedeutung haben kann. Es könnte zu zusätzlich ausgeprägter Unsicherheit und

Selbstabwertung führen. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass Patienten mit qualitativen Riechstörungen, zusätzlich unter mangelndem Appetit und dem damit verbundenen Gewichtsverlust leiden (Mattes et al., 1990). Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust können aber auch gleichzeitig als selbstständige Symptome einer Depression auftreten. Wenn dies der Fall ist, kann es zu einer gegenseitigen Verstärkung dieser spezifischen Symptomatik führen und somit zu einer erheblichen Lebensbeeinträchtigung.

Die Ursache für qualitative Riechstörungen ist unklar. Parosmie wird häufig mit postinfektiöser und posttraumatischer olfaktorischer Dysfunktion verbunden. Phantosmie hat häufig keine nachweisbare Ursache und wird dann als „idiopathische Phantosmie“ diagnostiziert (Leopold et al., 2002; Reden et al., 2007). Aktuell wurden zwei Hypothesen über die Entstehung geäußert (Leopold et al., 2002). Bei der „peripheren“ Hypothese wird vermutet, dass es zu einem Verlust von olfaktorischen Rezeptorneuronen kommt und die verbleibenden ORN nur unvollständige Informationen hinsichtlich der Codierung eines Duftstoffes liefern.

Die „zentrale“ Hypothese geht davon aus, dass die zentrale Verarbeitung im Bulbus olfactorius oder auch in anderen zentralen Strukturen gestört ist (Leopold et al., 2002).

## 2.2 Das psychopathologische Syndrom der Depression

### 2.2.1 Definition und Symptomatik

Depressive Erkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Leiden. Die Abgrenzung von behandlungsbedürftigen depressiven Störungen und normalpsychologischen Zuständen der Traurigkeit als Reaktion auf Verlust und Schmerz, ist manchmal sehr schwierig. Die Depression gehört zu den affektiven Störungen und ist eine komplexe und multifaktorielle Erkrankung. Störungen der Stimmung, des Antriebs und des Vegetativums liegen beim depressiven Syndrom in unterschiedlicher Kombination und Ausprägung vor. Bei der Diagnosestellung nach der internationalen Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V(F) werden

Hauptsymptome und Zusatzsymptome unterschieden, die mindestens 2 Wochen durchgehend bestehen müssen und klinisch bedeutsames Leiden und Lebensbeeinträchtigungen verursachen. Zu den Symptomen, die zur Diagnosestellung der Depressiven Episode nach der ICD-10 herangezogen werden, gehören folgende:

Hauptsymptome:

- Depressive/gedrückte Stimmung,
- Interessenverlust, Freudlosigkeit
- Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit

Zusatzsymptome:

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen,
- übertriebenes Schuldgefühl und Gefühl der Wertlosigkeit
- Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken, Suizidhandlungen
- Schlafstörungen
- Appetitsverlust

Nach ICD-Richtlinien muss heutzutage keine bestimmte Anzahl an Haupt- oder Zusatzsymptomen für die Diagnosestellung einer depressiven Episode vorliegen. Der Schweregrad einer Depression ist jedoch von der Anzahl der Symptome abhängig. So werden nach steigender Anzahl von vorliegenden Symptomen leichte, mittelgradige und schwere depressive Episoden unterschieden. Weiter werden nach ICD-10 depressive Störungen abhängig vom Verlauf in die folgende Kategorien eingeteilt: F32 depressive Episode, F33 rezidivierende depressive Störung. Eine weitere Unterteilung findet nach den dazugehörigen zusätzlichen Symptomen statt, in Depressionen mit und ohne somatische Syndrome sowie mit und ohne psychotische Symptome.

Depressive Episoden können auch bei F31.3-F31.5 der Bipolaren affektiven Störung, anhaltenden affektiven Störungen (F34), anderen affektiven Störungen (F38) sowie bei nicht näher bezeichneten affektiven Störungen (F39) vorhanden sein.

Außerdem könnte eine depressive Symptomatik auch bei neurotischen Störungen, wie Angst und depressiven Störung gemischt (F41.2), oder Anpassungsstörungen mit kurzer oder längerer

depressiver Reaktion (F43.20 und F43.21, F43.22), auftreten, obwohl bei diesen Erkrankungen die Einschlusskriterien einer Depression nicht vollständig erfüllt sind.

### 2.2.2. Epidemiologie

Weltweit zählt die Depression zu einer der fünf häufigsten Krankheiten, welcher sowohl mit erhöhten Sterblichkeit als auch mit einem hohen Grad an Behinderung einhergehen (Freyberger et al., 2012). Vier Millionen Menschen sind es, die aktuell in Deutschland an einer Depression leiden (Wittchen et al., 2002). In einer Studie 2004 lag die Ein-Jahres-Prävalenz für die Erkrankung an einer Depression in Deutschland bei 8,3%. Dabei war sie mit 11,2 % für Frauen deutlich höher als für Männer: 5,5% (Jacobi et al., 2004). Depressive Störungen können in jedem Lebensalter, auch in der Kindheit beginnen. Ein Häufigkeitsgipfel der Ersterkrankungen liegt etwa im 30.Lebensjahr, obwohl in aktuellen Studien (Ustun et al., 2000) das Manifestationsalter zwischen 20 und 25 Jahren angegeben wird, weil in letzter Zeit, Depressionen auch vermehrt bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert wurden. In verschiedenen Untersuchungen wird ein zweiter Gipfel nach dem 60.Lebensjahr angegeben. (Freyberger et al., 2012). In vielen Studien wurde nachgewiesen, dass Frauen fast doppelt so häufig an depressiven Störungen erkranken wie Männer. Mit zunehmendem Alter gleichen sich die Geschlechterunterschiede allerdings aus.

Eine Depression kann als Episode, häufig aber chronisch oder wiederkehrend verlaufen. Ein rezidivierender Depressionsverlauf kann bei ca. 75% festgestellt werden. Etwa 50% der Patienten sind weniger als 3 Monate krank, ca. 25% bis zu einem Jahr, die andere länger als ein Jahr (Freyberger et al., 2012). Ein nennenswerter Anteil der Patienten ca. 25-30% entwickelt chronisch depressive Störungen, was bedeutet, dass diese eine min. 2 jährige Krankheitsdauer aufweisen. (Freyberger et al., 2012).

### 2.2.3. Ätiologie, Pathogenese und Hypothesen über die Entstehung der Depression

Die genauere Ursache depressiver Störungen ist bis heute unbekannt. Es ist von einem multikausalen Geschehen auszugehen, bei dem biologische, psychologische und soziale Faktoren eine Rolle spielen und sich gegenseitig beeinflussen. (Freyberger et al., 2012). Nach dem Stress-Diathese-Modell kommt eine Depression zum Ausbruch, wenn zu

höheres Risiko, selbst im Laufe ihres Lebens an einer affektiven Störung zu erkranken. (Freyberger et al., 2012). Trotz dieser Übereinstimmung über das Vorhandensein einer genetischen Veranlagung für Depressionen, wurden bis jetzt nur wenige verantwortliche Gene bestimmt. Davon sind vor allem Serotonin-Transporter (SERT)-Gen, Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT)-Gen, „Brain-Derived Neurotrophic Factor“ (BDNF) betroffen. (Holsboer, 2008)

Man geht davon aus, dass bei einer Depression die genetische Bereitschaft (Vulnerabilität bzw. Suszeptibilität) zur Erkrankung vorliegt. Aber für die Entwicklung der Depression müssen zu dieser Bereitschaft noch andere o.g. psychosoziale Faktoren hinzukommen. Protektive Faktoren können aber trotz vorliegender genetischer Disposition, das Auftreten einer Depression verhindern. (Freyberger et al., 2012). Aktuell werden auch epigenetische Faktoren, die für Veränderungen der Aktivität von Genen und der damit verbundene Modifikation des Risikos an einer Depression zu erkranken, verantwortlich sind, intensiv untersucht.

#### 2.2.3.2. Dysfunktion des Neurotransmitter-Systems (Monoaminmangel-Hypothese der Depression)

Die Monoaminmangel-Hypothese wurde infolge von zwei Beobachtungen formuliert: dass antihypertensive Medikament Reserpin entleert die Monoaminspeicher und löst eine Depression aus und nach Entdeckung der antidepressiven Wirkung von Imipramin, durch R. Kuhn 1956, über die Verstärkung der monoaminergen Neurotransmission. Bei dieser Hypothese spielen insbesondere Neurotransmitter wie Serotonin, Noradrenalin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) und Dopamin eine wichtige Rolle. Die Störung kann entweder durch einen relativen Mangel an Neurotransmittern oder durch eine verringerte Empfindlichkeit der post- und präsynaptischen Rezeptoren dieser Neurotransmitter verursacht werden. Es werden auch Wechselwirkungen einzelner Transmitter und komplexer Feinregulationen beachtet. Am ausführlichsten wurde die Bedeutung des Serotonin-Transportes (SERT) untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass das Gen SLC6A4 den Serotonin-Transporter codiert. (Vollmayr, 2010) . Die Exposition des Gens wird durch Promotoren reguliert, welche in 2 verschiedenen Varianten(Allelen): kurze und lange Variante, existieren. Die kurze Variante ist mit einer erhöhten Ausprägung von Neurotizismus und damit einem erhöhten Risiko für Depressionen verbunden (Canli & Lesch, 2007).

Außer dem monoaminergen System ist auch das glutamaterge System für die Entwicklung einer Depression bedeutsam. So wurden in der Spektroskopie bei depressiven Patienten,

Veränderungen der Glutamatkonzentration gefunden. In einer Studie wurde gezeigt, dass Ketamin (N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) -Rezeptorantagonist) nach nur 2 Stunden einen antidepressiven Effekt erzielt (Zarate et al., 2006). Die derzeitige Strategie in der Therapie von Depressionen basiert auf der Dysfunktion der Neurotransmitter-Hypothese. Die Hauptwirkung der Antidepressiva entfaltet sich über einen Einfluss auf das komplexe Neurotransmittergeschehen (Freyberger et al., 2012).

#### 2.2.3.3. Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems- (Stress-Hypothese)

Schon 1954 hat Beuler verschiedene hormonelle Regulationssysteme und deren Bedeutung für die Entwicklung psychischer Erkrankungen zusammengefasst. In den 1970er-Jahren wurde erstmals eine signifikante Erhöhung der Kortisol-Konzentration im Blut während einer schweren Depression festgestellt (Sachar et al., 1973). In den 1960er/70er Jahren konnte Seligman einen Zusammenhang zwischen depressivem Verhalten und chronischem Stress feststellen dies geschah mit Hilfe des Modells der erlernten Hilflosigkeit (Seligmann, 1978)

Der akute Stress führt zu einer Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Systems und dadurch zur adäquaten Anpassung des Organismus an die veränderten Anforderungen. Chronischer Stress mit einer länger anhaltenden Aktivierung des HHN-Systems führt dagegen zu maladaptiven Prozessen. Durch zahlreiche Untersuchungen wurde bei der Mehrzahl depressiver Patienten eine erhöhte Konzentration der Stresshormone ACTH (adrenokortikotropes Hormon) und Kortisol, eine vermehrte zentralnervale Bildung und Freisetzung der Hypothalamus-Hormone CRH (Corticotropin-Freisetzungshormon) und AVP (Vasopressin), nachgewiesen. Weiterhin zeigen depressive Patienten eine Erhöhung der Sympatikusaktivität, welche zu einer verstärkten Ausschüttung von Adrenalin führt. Die dauerhafte Überaktivierung der Stresshormonsysteme führen zur Erschöpfung des Organismus und zu weiteren Veränderungen der Stoffwechselregulation.

Erkenntnisse über Veränderungen des HHN-Systems bei Depressionen führten zur Entwicklung von neuen Antidepressiva mit kausalen pharmakologischen Therapiestrategien z.B. Blocker des CRH-Rezeptors oder Inhibitor der Kortisolsynthese (Holsboer & Ising, 2008; Schüle et al., 2009).

#### 2.2.3.4. Beteiligte Hirnregionen , Neuroplastizität und Neurogenese in der Depression

Durch die aktuell bestehende breite Verfügbarkeit von bildgebenden Verfahren konnten strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden. Zu den neuroanatomischen Strukturen, die bei Depressionen beteiligt sind gehören: 1) Locus coeruleus, Raphe-Kerne und das ventrale Tegmentum im Hirnstamm, welche als Kerngebiete der monoaminergen Neurone die neuronale Aktivität modulieren; 2) Hypothalamus, als das neuroendokrine Zentrum der Stressreaktion; 3) Nucleus accumbens, welcher eine wichtige Rolle im Belohnungssystem spielt und in das emotionale Lernen eingebunden ist; 4) Amygdala, welche bei der emotionalen Bewertung und Angst eine große Bedeutung hat; 5) Hippocampus, wo Gedächtnisprozesse stattfinden; 6) anteriorer Gyrus cinguli, welcher die notwendige Aufmerksamkeit für die Problemlösung und die Wichtigkeit von emotionalen Ereignissen reguliert; 7) präfrontaler Kortex mit einer Kontrollfunktion in der Emotionenregulation und 8) orbitofrontaler Kortex mit einer bedeutenden Rolle bei der Einschätzung von Situationen (Vollmayr, 2010). Alle diese Strukturen sind eng und komplex miteinander verbunden und für eine Verarbeitung emotionaler Prozesse verantwortlich.

Abbildung 3. An der Depression beteiligte Hirnregionen. Abkürzungen: präfrontaler Cortex (PFC), orbitofrontaler Cortex (OFC), Hirnstamm (HS), Hypothalamus (HYP), Nucleus accumbens (N acc), Amygdala (AMG), Hippokampus (HIP), anteriorer Gyrus cinguli (aGC) (Vollmayr, 2010).

In einer Studie (Goldapple et al., 2004) wurden depressive Patienten, unter der Behandlung mit selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) und kognitiver Verhaltenstherapie mit Positronenemissionstomografie (PET), untersucht und verglichen.

Dabei zeigten sich unter den SSRI Veränderungen, zuerst im Hirnstamm (Locus coeruleus, u.s.w.), danach im Hypothalamus, in der Amygdala, und zuletzt im limbischen System (Hippokampus und anteriorem Gyrus cinguli). Dagegen zeigten sich innerhalb der Patientengruppe, welche mittels Verhaltenstherapie behandelt wurde, zuerst Veränderungen in der präfrontalen und orbitofrontalen Kortex und danach wieder im limbischen System.

In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass das Gehirn im Erwachsenenalter mehr Plastizität hat, und die Neurogenese lebenslang stattfindet. Durch bildgebende Verfahren konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Depressionen, eine Volumenabnahme im Bereich des Hippocampus sowie des Bulbus olfactorius stattfindet und in dem ventromedialen orbitofrontalen Kortex (Sheline 1996; Duman & Charney 1999). Durch zahlreiche Experimente wurde

nachgewiesen, dass in der subgranulären Zone des Gyrus dentatus im Hippocampus und in der subventrikulären Zone der Seitenventrikel (Bulbus olfactorius) neue Neurone gebildet werden können (Vollmayr, 2010). In Tierexperimenten (Nagern) konnte gezeigt werden, dass die Neurogenese durch Stress supprimiert und durch Antidepressiva und elektrokonvulsive Behandlungen stimuliert werden kann. Die Neurogenese kann auch durch kognitive Aufgaben und körperliche Aktivitäten unterstützt werden. Entsprechend der „Neurogenese-Hypothese“ liegen die Ursachen einer Depression in der Beeinträchtigung der strukturellen Plastizität im Gehirn und dem damit verbundenen Mangel an Neurogenese. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine antidepressive Medikation eine Reduktion des Hippocampusvolumens verringert und eine Stimulierung der Neurogenese bewirkt. Diese Befunde könnten einen verzögerten Wirkungseintritt erklären. (Sheline et al., 2003).

Eine besondere Rolle bei der Beeinflussung der Neurogenese wird den „Brain-Derived Neurotrophic Factor“ (BDNF) und dem „Nerve Growth Factor“ (NGF) zugeschrieben. Beide Neurotrophine werden in hoher Konzentration im Hippocampus exprimiert (Maisonpierre et al., 1990). Neurotrophine sind extrazelluläre Signalmoleküle, die als Wachstumsfaktoren viele Funktionen in der Entwicklung des Gehirns übernehmen. BDNF und NGF fördern das Überleben und die Differenzierung von Nervenzellen im Gehirn. Als wichtigster Faktor für die Modulation der Neuroplastizität wird vor allem BDNF angesehen. NGF spielt eine wichtige Rolle in der Beeinflussung der Neuroplastizität im ZNS.

#### 2.2.4 Therapie der Depression

Für die Behandlung depressiver Erkrankungen stehen heute zahlreiche Therapieoptionen zur Verfügung. Neuere Metaanalysen zeigen, dass bei leichten bis mittelschweren Depressionen antidepressive Medikamente und Psychotherapie, in der Akutbehandlung, gleichermaßen wirksam sind. Bei Beiden besteht eine große Rückfallgefahr. (Freyberger et al., 2012). Die Wirklatenz ist bei einer medikamentösen Behandlung wesentlich kürzer, eine Psychotherapie zeigt aber bessere Nachhaltigkeit.

Von psychotherapeutischen Methoden haben sich als besonders effektiv die Kognitive-Verhaltenstherapie (KVT) nach Beck und die Interpersonelle Psychotherapie (IPT) nach Klermann und Weissman bewiesen. Auf Grundlage der Chronifizierung der Depression wurden neue Methoden wie die Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) von James P. Mc. Cullough und die Schematherapie von Jeffrey E. Young entwickelt.

Nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, wird bei einer mittelschweren bis schweren Depression die Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie empfohlen. Die Antidepressive Medikamente werden in folgenden pharmakologische Gruppen eingeteilt:

1. Trizyklische Antidepressiva (TCA) wie Imipramin, Amitriptilin, Clomipramin,
2. Tetrazyklische Antidepressiva (Maprotilin),
3. selektive Serotonin und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI), wie Venlafaxin,
4. selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) wie Citalopram, Fluoxetin,
5. selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNARI)(Reboxetin),
6. Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer), wie Moclobemid,
7. präsynaptische Rezeptoragonisten (Mirtazapin, Mianserin),
8. und andere als „atypisch“ bezeichnete Antidepressiva.

Zur letzten Gruppe gehört z.B. Bupropion, welches durch eine Hemmung der Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme wirkt, und Agomelatin (Valdoxan), als Melatoninrezeptoragonist und selektiver Serotoninrezeptorantagonist. In der Behandlung werden die Antidepressiva außer nach ihrer stimmungsaufhellenden Haupt-Wirkung zusätzlich nach ihrer antriebssteigernden-aktivierenden oder eher sedierenden-dämpfenden-angstlösenden Wirkung, eingeteilt. Alle eingesetzten Medikamente entfalten ihre antidepressive Wirkung nur nach einer ca. zwei- drei wöchigen Einnahme, obwohl die Neurotransmitterkonzentration kurz nach der Antidepressivaeinnahme erhöht ist und Nebenwirkung meist schneller auftreten.

Problematisch bei der Behandlung von Depressionen, neben der häufig unzureichenden Compliance und ungenügenden, nicht adäquaten medikamentösen Einstellungen, ist auch das Problem, dass die relevante Non-Responder-Quote bei ca. 30 bis 50% der Patienten liegt. (Bschor & Adli, 2008)

### 2.3 Riechstörung und Depression

Veränderungen des Geruchsinnes sind nicht nur bei neurodegenerativen Erkrankungen wie M. Alzheimer, Multipler Sklerose und Chorea Huntington bekannt, sondern wurden auch bei psychischen Erkrankungen, wie Schizophrenie, Depression, Anorexie oder Angststörung beschrieben. Olfaktorische Veränderungen bei Depressionen können wenigstens drei Hintergründe haben:

#### 1. Hypothese:

Riechstörungen verändern Hirnareale, die bei der Depression mitbeteiligt sind.

Hier weisen zahlreiche Untersuchungen darauf hin, dass Hirnareale, die an Riechstörungen beteiligt sind, auch bei psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie und Depressionen betroffen sind.

<b>Gehirnareale</b>	<b>Riechen</b>	<b>Depression</b>
Bulbus olfactorius	+	
Amygdala	+	+
Hippocampus		+
Striatum		+
Gyrus temporalis superior		+
Planum temporale		
Cortex parietalis		
Corpus callosum		+
Cortex piriformis	+	
Cortex entorhinalis	+	
Anteriores Cingulum	+	+
Insula	+	+
Cortex orbitofrontalis	+	+
Cortex praefrontalis dorsolateralis		+

Tabelle 1. An Riechstörungen beteiligte Gehirnarealen (nach Atamasova et al., 2008)

So wurde durch die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomografie (fMRT) festgestellt, dass eine Amygdala-Aktivierung durch Geruchsintensität ausgelöst werden kann. Die Wahrnehmung der Geruchqualität führte zur Aktivierung der orbitofrontalen Cortex (OFC) (Anderson et al., 2003). Unangenehme Gerüche führen zur Aktivierung des linken Teiles von OFC und hängen mit Angst, Ekel und Muskelanspannung zusammen (Zald und Pardo 1997). Der rechte Teil des OFC wird durch angenehme Gerüche aktiviert (Zatorre et al., 1992).

## 2. Hypothese:

In Tierexperimenten wurden Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und dem olfaktorischen System gefunden. Die bilaterale Ektomie des Bulbus olfactorius bei Nagetieren induziert depressionsähnliches Verhalten (Agitiertheit, sexuelle und kognitive Dysfunktionen), welches durch Veränderungen des hormonellen Systems,

Immunsystems und Neurotransmitter-Systems zu erklären ist und bei Depression eine entscheidende Rolle spielt (Song und Leonard, 2005; Wang et al., 2007). Diese Veränderungen können durch die Hinzugabe von Antidepressiva ausgeglichen werden.

Auch bei der Betrachtung von olfaktorisch-evozierten Potentialen lassen sich Unterschiede zwischen depressiven und gesunden Kontrollpersonen nachweisen (Pause et al., 2003). Die Veränderungen in der hirnelektrischen Aktivität zeigen sich nach einer erfolgreichen medikamentösen Behandlung als reversibel. In einer neuen Studie wurde nachgewiesen, dass bei Patienten mit akuter „Major Depression“ eine Reduktion des Volumens des Bulbus olfactorius auftreten kann (Negoiias et al., 2010). Diese Ergebnisse können mit einer reduzierten Neurogenese im Bulbus olfactorius bei Depressionen verbunden sein.

### 3. Hypothese:

Stress, welcher im Zusammenhang mit Vulnerabilitätsfaktoren eine depressive Episode auslösen kann, verringert die Neurogenese im Hippocampus und im Bulbus olfactorius (Mineur et al., 2007).

Die meisten Studien ergaben übereinstimmend eine verminderte olfaktorische Sensitivität (Schwellenwert) bei depressiven Patienten (Pause et al., 2001; Lombion-Pouthier et al., 2006). Auch im Vergleich zwischen gesunden Probanden und Patienten mit einer Depression wurde eine signifikante Korrelation zwischen der olfaktorischen Sensitivität und der Ausprägung der depressiven Symptome gezeigt (Pollatos et al., 2007). Es wurde auch die Geruchsempfindlichkeit vor und nach der medikamentösen Behandlung verglichen. Eine Studie zeigte dabei, dass Patienten nach einer erfolgreich behandelten Depression eine geringe Verbesserung der olfaktorischen Sensitivität im Vergleich zur Kontroll-Gruppe zeigen, dabei wurde jedoch keine signifikante Korrelation erreicht. (Pause et al., 2001). Bei anderen Studien wurde entgegen festgestellt, dass Patienten nach der medikamentösen Behandlung eine höhere olfaktorische Sensitivität als gesunde Probanden präsentieren (Postolache et al., 2002). In einer weiteren Studie wurden keine Veränderungen der Riechschwelle bei depressiven Patienten gefunden (Thomas et al., 2002).

Weiterhin zeigen die meisten Studien, dass Identifizierung und Diskriminierung bei depressiven Patienten intakt bleiben (Postolache et al., 1999; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pollatos et al., 2007). Nur in einer Studie wurde über die veränderte olfaktorische Identifikation bei depressiven Patienten berichtet (Serby et al., 1990).

Auch zu den subjektiven Geruchsbewertungen wurden bereits mehrere Studien durchgeführt. Depressive Patienten weisen Veränderungen in den hedonischen Aspekten der

Geruchswahrnehmung (Pause et al., 2001; Lombion-Pouthier et al., 2006) auf. In beiden o.g. Studien wurde festgestellt, dass depressive Patienten die angenehmen Gerüche überbewerten. Einigen davon z.B. dem Zitronenduft wurde eine angenehme, entspannende Bedeutung zugeschrieben, was im Vergleich mit gesunden Menschen nicht der Fall war. Dies könnte durch Veränderungen in OFC und Amygdala erklärt werden (Pause et al., 2001). In Studien mit bildgebenden Verfahren wurde bei der Depression eine abnorme Aktivierung in Amygdala, OFC, präfrontalem Cortex und dem anterioren Cingulum nachgewiesen (Drevets, 1998) (siehe Tabelle1). Grundlegende olfaktorische Eigenschaften werden in Amygdala verarbeitet (Savic et al., 2000). Der orbitofrontale Cortex hat eine besondere Bedeutung im Belohnung/Bestrafungsverhalten, sowie bei Motivationsgedanken (Rolls, 2004). In OFC wird die sensorische Information aus Amygdala und Thalamus integriert und einer emotionalen Bedeutung zugeordnet. Es ist zu vermuten, dass Riechstörungen selbst im Zusammenhang mit dem Einfluss von Geruchswahrnehmungen auf Emotionen und Verhalten, einige Symptome von Depressionen auslösen können. Riechstörungen können auch einige von mehreren Vulnerabilitätsfaktoren sein, die unter bestimmten Voraussetzungen (z.B. Stress) zu einer Depression führen können. Es könnte auch sein, dass die Depression zu einer Verschlechterung oder sogar Auslösung von Riechstörungen führen kann. Auch die Persönlichkeitsstruktur spielt bei der Geruchswahrnehmung eine wichtige Rolle. So wurde gezeigt, dass Patienten mit neurotischen und ängstlichen Persönlichkeitsstrukturen sehr emotional auf Zitrus - ähnliche Gerüche reagieren (Chen und Dalton 2005). Außerdem hängt es von der Persönlichkeitsstruktur ab, wie Menschen sich selbst, die eigenen Fähigkeiten und den aktuellen Zustand beurteilen. In einer Studie wurde gezeigt, dass eine deutliche, starke Korrelation zwischen Neurotizismus und der Beurteilung von Depressionssymptomen vom Beck Depression Inventar existiert (Jylha und Isometsa 2006). Insgesamt ist die Geruchsveränderung bei depressiven Patienten vielfach belegt. Jedoch wurden qualitative Riechstörungen wenig untersucht.

### 3. Ziele:

Wie in der Literaturübersicht gezeigt, wurden Geruchsqualitätsstörungen bei Patienten mit Depressionen nicht ausreichend untersucht. Insbesondere wurden mögliche Therapieeffekte noch nicht ausreichend behandelt.

Das **erste Ziel** dieser Studie war das Erfassen der Parosmie/Phantosmie-Symptomatik (Geruchsqualitätsstörungen) bei depressiven Patienten, vor und nach der stationären psychotherapeutischen Behandlung.

Das **zweite Ziel** dieser Studie war das Erfassen der Riechschwelle bei depressiven Patienten vor und nach einer stationären psychotherapeutischen Behandlung.

Das **dritte Ziel** war, mögliche Zusammenhänge zwischen der Parosmie/Phantosmie-Symptomatik, Riechschwelle und Depressionen, zu ermitteln.

## 4. Material und Methoden

In der Studie wurden, den formulierten Zielen entsprechend, depressive Patienten während der stationären Behandlung in der psychosomatischen Klinik untersucht. Bei diesen Patienten wurden die Riechschwellen und Geruchsqualitätsstörungen vor und nach der Therapie mittels validierter Riechtests und Fragebogen analysiert.

Die Untersuchungen wurden gemäß der „Deklaration von Helsinki“ durchgeführt. Das Protokoll wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (Protokoll Nummer EK303092010) genehmigt. Nach der vollständigen Erklärung der Studie gegenüber den Teilnehmern wurde deren Zustimmung sowohl in mündlicher wie auch in schriftlicher Form eingeholt.

### 4.1 Teilnehmende Patienten

Die Studienteilnehmer wurden aus dem Patientenpool der Klinik für Psychotherapie, Psychosomatik und Verhaltensmedizin des Rehaklinikums Bad Gottleuba rekrutiert. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Die Teilnahme an der Studie wurde nur den Patienten angeboten, welche mit der Diagnose „Depression“ aufgenommen wurden.

### 4.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Vorliegen einer depressiven Erkrankung: eine Diagnose nach ICD-10 aus folgenden Bereichen: F31-F34 oder die Diagnose: begleitende depressive Symptomen aus den Bereichen F41.2 und F43.2
- Alter der Probanden: 18-70 Jahre
- Freiwilligkeit

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft

- wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der Riech-Funktionen einhergehen können
- Personen mit akuten oder ausgeprägten chronischen Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen
- Personen mit relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen im neurologischen bzw. HNO-Bereich
- Personen die nicht in der Lage sind die Patienteninformationen zu lesen, zu verstehen und die Einwilligungserklärung zu unterschreiben

Das Vorliegen der Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien wurde anhand der Aktenlage und mit Hilfe eines ärztlichen Anamnesegesprächs geprüft und dokumentiert.

#### 4.3. Studienablauf

Die Patienten wurden während der stationären Aufnahme in der psychosomatischen Klinik bei der ersten ärztlichen Untersuchung rekrutiert bzw. ihnen wurde die Teilnahme an der Studie angeboten. Falls der Patient das Interesse zur Teilnahme an der Studie äußerte, wurden folgende studienspezifische Untersuchungsabläufe herangeführt:

vor dem Therapiebeginn:

- 1) Aushändigung der Patienteninformation und Einwilligungserklärung (Siehe Anlagen 5 und 6)
- 2) Nachdem der Patient die Patienteninformation und Einwilligungserklärung gelesen hatte, fand das Aufklärungsgespräch statt. Falls der Patient seine Teilnahme an der Studie bestätigte, unterzeichnete dieser die Einwilligungserklärung.
- 3) Erheben einer studienspezifischen Anamnese zur Prüfung der Einschluss- und Ausschlusskriterien
- 4) Psychologische Diagnostik in Form des Beck-Depression-Inventar (BDI) (selbstständiges Ausfüllen) (Anlage 8)
- 5) Beantwortung des Fragebogens durch den Patient inklusive eines Parosmie-Fragebogens (siehe Anlage 7)
- 6) Untersuchung der Riechwahrnehmungsschwellen

Während des stationären Aufenthaltes und der regulären psychosomatischen Therapie wurden keine studienspezifischen Untersuchungen durchgeführt.

Zum Ende der Therapie (kurz vor der Entlassung aus der stationären Behandlung)

- 1) abschließende psychologische Diagnostik in Form des BDI (selbstständiges Ausfüllen),
- 2) Durchführung der Riechschwellenuntersuchung
- 3) Beantwortung des Fragebogens durch den Patient inklusive eines Parosmie-Fragebogens.

Die Patienten erhielten nach Beendigung der Studie, Informationen über ihr Riechvermögen sowie die Auswertung eines hochwertigen, standardisierten Fragebogens. Eine finanzielle Entschädigung war nicht vorgesehen.

#### 4.4. Verwendete Erhebungsinstrumente

##### 4.4.1. Geruchsuntersuchung

Die Untersuchung des Riechvermögens erfolgte mit Hilfe eines standardisierten Tests („Sniffin` Sticks“ Firma Burghart Medizintechnik, Wedel). Mithilfe der „Sniffin` Sticks“ können die Geruchsschwelle und die Fähigkeit zur Diskrimination und Identifikation von verschiedenen Gerüchen untersucht werden (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 2000). In unserer Studie wurde nur die Sensitivität durch Bestimmung der Riechschwelle untersucht, da in vorliegenden Studien die Korrelation zwischen der Riechschwelle und Depression, bei meist intakter Diskrimination und Identifikation, nachgewiesen worden war. Bei der Geruchsschwellen-Untersuchung wird festgestellt, ab welcher Konzentration der Patient den Riechstoff wahrnimmt. Bei den sogenannten „Sniffin` Sticks“ handelt es sich um Filzstifte, welche mit einem Duftstoff angereichert sind. (siehe Abb. 4).

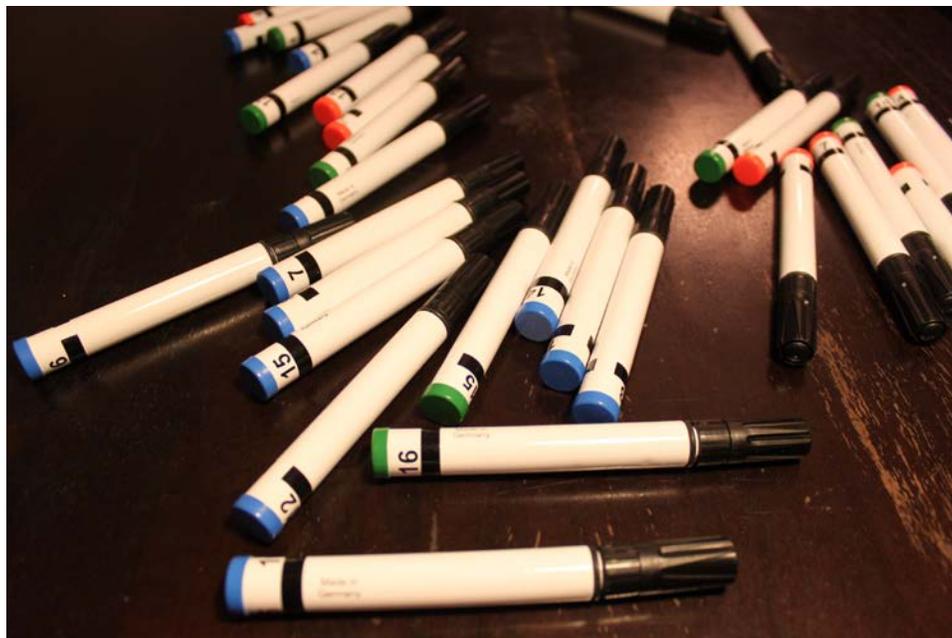


Abbildung 4: „Sniffin`Sticks“- Stiffttestset.

Der Duftstoff Phenylethylalkohol (PEA) ähnelt einem Rosenduft. Zu einem Stiffttestset gehören 16 Triplets, von denen jedes auf je drei unterschiedlich farblich markierten Stiften besteht. Derjenige der Stifte eines Triplets, welcher mit der Farbe rot markiert ist, enthält den Duftstoff Phenylethylalkohol. Die blauen und grünen Stifte sind lediglich mit einem geruchsneutralen Lösungsmittel (Propylen-Glykol) versehen. Insgesamt gibt es 16 verschiedene

Konzentrationsstufen des PEA. Während der Untersuchung tragen die Patienten eine Schlafbrille, um eine Lernkomponente auszuschließen (siehe Abb. 5).



Abbildung 5: Untersuchung des Patienten.

Vor der Untersuchung erhielten die Patienten eine ausführliche Erklärung zur Untersuchung und es wurde der Riechstoff in höchster Konzentration präsentiert, damit die Patienten eine Vorstellung von dem Geruch entwickelten, welchen sie aus den dargebotenen Stiften erkennen sollten. Es wurden jeweils drei Stifte aus einem Triplet angeboten. Der Patient musste sich aus dem dargebotenen Triplet für den Stift entscheiden, bei welchem er meinte den Duftstoff zu erkennen. Eine Wiederholung des Vorgangs fand nicht statt. Die Untersuchung wurde mit der schwächsten Konzentration Stufe 16 begonnen und in Zweistufenschritten nach oben, jeweils mit der Stufe 14,12,10 u.s.w., so lange fortgeführt, bis der Patient die richtige Entscheidung bezüglich des Stiftes, mit dem o.g. Duftstoff zweimal hintereinander, auf der gleichen Konzentrationsstufe traf. Diese Stufe wurde im Untersuchungsprotokoll als erster Wendepunkt fixiert. Die weitere Untersuchung wurde in Einstufenschritten, mit absteigender Konzentration fortgesetzt, bis der Patient zweimal hintereinander eine Falschaussage bei der gleichen Konzentrationsstufe gab. Diese Konzentrationsstufe wurde als zweiter Wendepunkt festgehalten. Danach wurde die Untersuchung wieder mit aufsteigender Konzentration in Einstufenschritten fortgesetzt, bis ein riechender Stift wieder zweimal hintereinander korrekt identifiziert wurde. Man hielt diese Konzentrationsstufe als dritten Wendepunkt fest und fuhr mit absteigender

Konzentration fort. Die Untersuchung wurde beendet wenn sieben Wendepunkte erreicht waren. Die Geruchsschwelle wurde aus dem Mittelwert der letzten vier Wendepunkte errechnet und als „S“ benannt.

Die Schwellentestuntersuchung und Bewertung erfolgte mit Hilfe der Free-Software OLAF (Eigentum HNO Klinik Uniklinikum Dresden - <http://www.uniklinikum-dresden.de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaires-zentrum-fur-riechen-und-schmecken/neuigkeiten/downloads>). Als Bewertungsgrundlage dienten die Normwerte zu den Riechstiften, ermittelt aus 3282 gesunden Probanden (Hummel et al., 2007).

#### 4.4.2 Parosmie/Phantosmie- Fragebogen

Qualitative Riechstörungen können objektiv nicht gemessen werden und wurden durch einen standardisierten Fragebogen (Landis et. al., 2010) erhoben (siehe Anlage 7). Die Parosmie/Phantosmie Fragebögen dienen der näheren Einschätzung des Ausmaßes der vorliegenden qualitativen Riechstörungen und beruhen auf einer subjektiven Selbsteinschätzung des Patienten, die selbständig ausgefüllt oder in einem Interview erfragt wird. Es handelte sich um vier Fragen. Dabei sollen die Anwesenheit und der Ausprägungsgrad von Parosmie/Phantosmie bestimmt werden:

- „für mich schmeckt Essen anders als es sollte“,
- „ich habe immer einen schlechten Geruch in der Nase, selbst wenn es keine Geruchsquelle gibt“
- „Gerüche, die anderen angenehm sind, sind für mich unangenehm“
- „Gerüche riechen für mich anders als sie sollten“.

Jede Frage musste vom Patient innerhalb eines der vier Ausprägungsgrade, von „niemals“, „selten“, „oft“ bis „immer“, beantwortet werden. Die Antwort „immer“ wurde mit einem Punkt bewertet und in absteigender Ausprägung wurde die Antwort „niemals“ mit vier Punkten bewertet, so dass die Summe der vier Fragen einen Wert von 4 bis 16 erreichen konnte. Niedrigere Werte beziehen sich somit auf eine größere Ausprägung der Parosmie/Phantosmie Symptomatik. Zusätzlich wurde eine Frage nach der allgemeinen Geruchsempfindlichkeit hinzugefügt („Ich nehme Gerüche generell sehr schlecht oder schwach wahr“), die auch in vier Ausprägungsstufen beantwortet werden sollte. Die Fragebögen wurden am Anfang und am Ende der Therapie beantwortet.

Die Ergebnisse der Parosmie/Phantosmie Fragebögen wurden in drei Kategorien unterteilt: wahrscheinliche Parosmie/Phantosmie (< 12 Punkte), verdächtige Parosmie/Phantosmie (13-14 Punkte), keine Parosmie/Phantosmie (15-16 Punkte).

#### 4.4.3. Psychologische Diagnostik/ Beck-Depression-Inventar

Neben dem Geruchstest kamen im Rahmen der Untersuchung auch psychologische Testverfahren zum Einsatz. Das Beck-Depression-Inventar (Beck et. al., 1961) ist ein international weit verbreitetes und anerkanntes Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung des Schweregrads einer depressiven Symptomatik (siehe Anlage 8). Die Durchführungszeit dauert fünf bis zehn Minuten.

Die Einschätzung des Patienten bezieht sich auf die letzte Woche. Im Fragebogen werden typische Symptome einer depressiven Episode in 21 Gruppen aufgelistet, welche alphabetisch von A bis U geordnet sind. Jede der 21 Gruppen enthält vier Aussagen in verschiedenen Ausprägungsgraden, von einer nicht vorhandenen (= 0 Punkte) bis hin zu einer sehr starken Belastung (= 3 Punkte), durch das geschilderte Symptom. Der Patient soll sich bei jeder Aussage-Gruppe entscheiden, welche der vier Ausprägungsgrade seinen psychischen Zustand in der letzten Woche, am besten beschreibt.

Die Items des BDI beziehen sich im Einzelnen auf folgende Symptome:

- (A) Traurige Stimmung
- (B) Pessimismus
- (C) Versagen
- (D) Unzufriedenheit
- (E) Schuldgefühle
- (F) Strafbedürfnis
- (G) Selbsthass
- (H) Selbstanklagen
- (I) Selbstmordimpulse
- (J) Weinen
- (K) Reizbarkeit
- (L) Sozialer Rückzug und Isolierung
- (M) Entschlussfähigkeit
- (N) negatives Körperbild

- (O) Arbeitsunfähigkeit
- (P) Schlafstörungen
- (Q) Ermüdbarkeit
- (R) Appetitverlust
- (S) Gewichtsverlust
- (T) Hypochondrie
- (U) Libidoverlust

Zur Auswertung wird ein Summenwert gebildet, der zwischen 0 und 63 Punkten liegt. Werte unter 11 Punkten können grundsätzlich als unauffällig, im normalen Bereich angesehen werden. Werte zwischen 11 und 17 Punkten weisen auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hin. Als klinisch relevante Ausprägung gilt der Punktwert von 18 und darüber.

Die Patienten füllten diesen Fragebogen zwei Mal am Aufnahmetag und kurz vor der Entlassung aus.

#### 4.5. Psychosomatisch/Psychotherapeutische Behandlung

Die Behandlung in der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie Bad Gottleuba dauerte bei Patienten mit einer Depression in der Regeln 4-6 Wochen maximal 8 Wochen und beinhaltete psychotherapeutische Einzelgespräche, verhaltensorientierte Depressionsbewältigung in Form der Gruppentherapie, das Entspannungsverfahren als progressive Muskelrelaxation nach Jakobson, die Euthyme-Therapie (Genusstraining), eine ergotherapeutische Behandlung, sowie eine medikamentöse Optimierung und Bewegungstherapie. Anschließend erfolgte die sozialmedizinische Beurteilung.

#### 4.6. Statistische Analyse

Sämtliche Auswertungen (siehe Anlage 1-4) wurden mit dem Programm SPSS™ für Windows, Version 19.0 erstellt (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Es handelt sich hierbei um ein vielfach verwendetes modular aufgebautes Programmpaket zur statistischen Analyse von Daten. Die Software ermöglicht das grundlegende Datenmanagement und umfangreiche statistische und graphische Datenanalysen mit den gängigsten statistischen Verfahren. Somit kann eine hohe Auswertungsobjektivität gewährleistet werden.

Der Einfluss des Geschlechterunterschiedes, der Altersunterschiede, und die Einflüsse der Depressionsausprägung auf den Parosmie/Phantosmie Score wurden mit dem t-Test (Test bei unabhängigen Stichproben) analysiert. Die Kohärenz zwischen dem Parosmie/Phantosmie Wert, dem Alter und BDI, sowie zwischen den Differenzen der BDI-Ergebnisse und der Schwellentests vor- und nach der Behandlung wurde mit dem Koeffizienten der Pearson Korrelation analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Studiengruppe

An der Studie haben 196 Depressions-Patienten der Klinik für Psychotherapie, Psychosomatik und Verhaltensmedizin des Rehaklinikums Bad Gottleuba, teilgenommen. Davon waren 125 Frauen und 71 Männer (Diagramm 1) Das Alter lag zwischen 21 und 63 Jahren. Hauptsächlich betrug das Alter der Patienten zwischen 40 und 60 Jahren. Der Mittelwert war  $48.1 \pm 9.7$  J. (Diagramm 2).

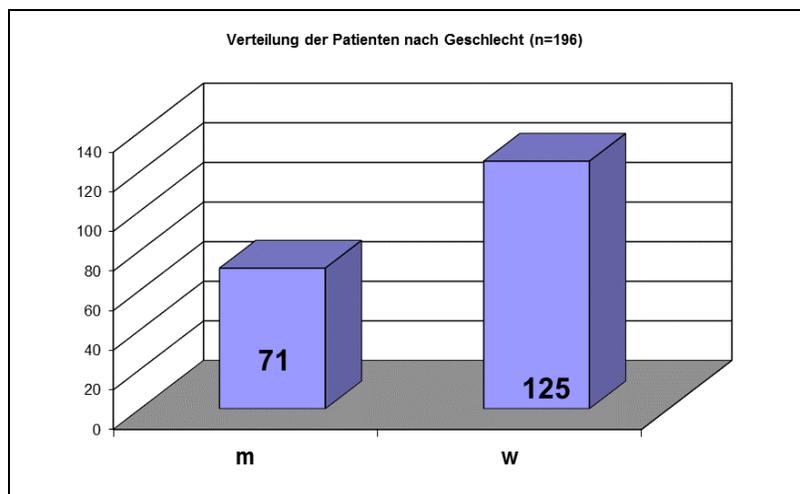


Diagramm 1. Verteilung der Patienten nach Geschlecht

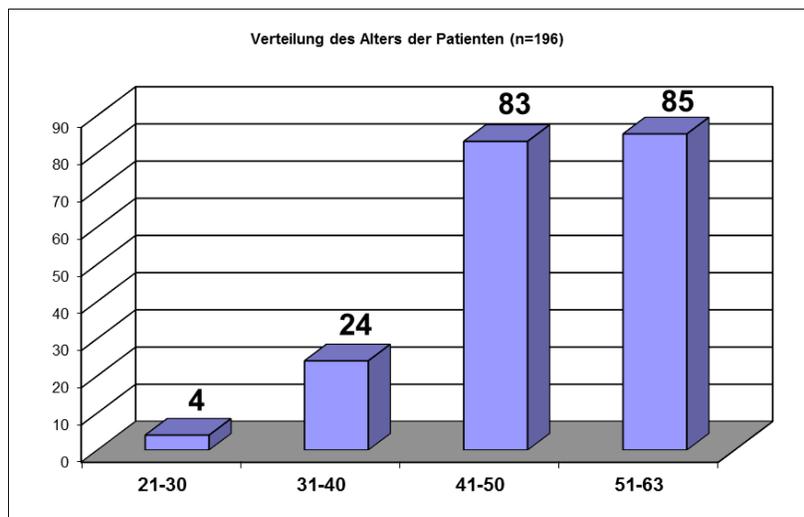


Diagramm 2. Verteilung der Patienten nach Alter

Wie in Abschnitt 2.2.1 dargestellt wurde, kann eine Depression je nach Ausprägungsgrad, Verlauf und überwiegender Symptomatik in der ICD-10 unterschiedlich kodiert werden. Deswegen bekamen 171 untersuchte Patienten (87,3%) eine Diagnose des depressiven Spektrums (ICD-10: F3X), dabei wurde bei 94(48%) Patienten eine rezidivierende depressive Störung, bei 71(36,6%) Patienten eine depressive Episode, bei 4(2%) Patienten eine Bipolare affektive Störung mit nur depressiver Episode und bei 2(1%) Patienten eine Dysthymia diagnostiziert. Bei 25 Patienten musste die Diagnose während des Verlaufes des stationären Aufenthaltes korrigiert werden, da die Kriterien einer reinen Depression nach ICD-10 nicht komplett erfüllt waren. Die 12 Patienten (6,1%) bekamen schließlich die Diagnose: Angst und Depression gemischt (ICD-10: F41.2), die 13 Patienten (6,6%) die Diagnose: Anpassungsstörung mit depressiven Symptomen (ICD-10: F43.2) Die Diagnosen werden in Tabelle 2 aufgezeigt.

	Diagnosen	Anzahl (%)	Min.	Max.	Mittelw.	St.abw.
Alter			21.00	63.00	48.6	8.5
	F31.40 Bipolare affektive Störung nur depressive Episoden	4 (2%)				
	Depressive Episode	71 (36,3%)				
	Rezidivierende depressive Störung	94 (48%)				
	F34.1 Dysthymia	2 (1%)				
	F41.2 Angst und Depression gemischt	12 (6,1%)				
	F43.21 Anpassungsstörung mit längere depress. Reaktion	13 (6,6%)				
Parosmie-Score		196	10.0	16.0	15.2	1.2
Selbsteingeschätzte Geruchsempfindlichkeit			1.0	4.0	1.4	0.8
BDI			0.0	47.0	19.8	10.3
Riechschwelle			1.0	9.5	6.6	2.4

Tabelle 2. Alter, Diagnose, Parosmie score, selbsteingeschätzte Geruchsempfindlichkeit, BDI und Riechschwelle unter den 196 Patienten

## 5.2. Auswertung der Riechschwellenwerte

Im durchgeführten Schwellen-Test erreichten die Depressionspatienten Werte zwischen 1,0 und 9,5 vor der Therapie, welches einem durchschnittlichen Ergebnis von  $6,65 \pm 2,42$  entspricht. Nach der Behandlung hat sich der durchschnittliche Wert nicht geändert und betrug  $6,59 \pm 2,61$ . Bei Patienten mit Parosmie/Phantosmie lag der Schwellenwert ebenfalls zwischen 1,0 und 9,5, allerdings lag der durchschnittliche Schwellenwert bei diesen Patienten bei  $5,76 \pm 2,66$  und blieb nach der Therapie unverändert bei  $5,69 \pm 2,59$ . (Tabelle 3)

## 5.3. Auswertung der Parosmie-/Phantosmiefragebogen

Aus den untersuchten 196 Patienten haben 21 Patienten qualitative Riechstörungen angegeben bzw. mindestens in einer der vier Parosmie/Phantosmie Fragen „oft“ oder „immer“ eingetragen. Davon waren 19 Frauen und 2 Männer. Nach der Behandlung gab keiner dieser 21 Patient eine Veränderung der Parosmie an.

Gruppenstatistik					
	Parosmie	N	Mittelw.	St.abweichung	Standartfehler
Alter	Ja (min. 1 mal "oft" angegeben)	21	47,42	8,69	1,89
	nein	175	48,18	9,87	,74
BDI vor	Ja (min. 1 mal "oft" angegeben)	21	24,81	9,63	2,10
	nein	175	19,20	10,19	,77
BDI nach	Ja (min. 1 mal "oft" angegeben)	21	17,62	11,99	2,61
	nein	175	14,18	10,21	,77
Schwelle vor	Ja (min. 1 mal "oft" angegeben)	21	5,76	2,66	,58
	nein	175	6,65	2,42	,18
BDI Differenz (vor minus nach)	Ja (min. 1 mal "oft" angegeben)	21	6,42	8,59	1,87
	nein	174	4,99	6,87	,52
Schwellen- differenz (vor minus nach)	Ja (min. 1 mal "oft" angegeben)	20	-,12	1,20	,26
	nein	172	-,24	,94	,071

Tabelle 3. Zusammenfassung zwischen Alter, BDI vor- und nach Therapie, Schwelle-Werte vor-Therapie und eine Anwesenheit/Abwesenheit vom Parosmie/Phantosmie.

#### 5.4. BDI-Ergebnisse

Alle untersuchten Patienten haben vor- und nach der Behandlung einen BDI-Fragebogen ausgefüllt. Ein unauffälliger BDI-Wert ( $BDI < 11$ ) lag bei 24 Patienten vor. 66 Patienten erreichten ein BDI zwischen 11 und 18 ( $11 < BDI < 18$ ), was einer milden bis mäßigen Ausprägung der Depression entspricht. Die klinisch relevante Depression ( $BDI \geq 18$ ) wurde bei 106 Patienten registriert. Für die Verdeutlichung des Zusammenhanges zwischen einer Depression und Riechstörungen wurden Patienten mit milden/mäßigen und unauffälligen BDI-Werten (mit geringer klinischer Relevanz der BDI) in eine Gruppe zusammengeführt und mit Patienten mit klinisch relevanten BDI-Werten verglichen (Tabelle 4).

		Minimale bis mäßige Depression ( $BDI < 18$ ) N=90	Klinisch relevante (schwere) Depression ( $BDI \geq 18$ ) N=106
		Anzahl (%)	Anzahl (%)
Geschlecht	Frauen	52 (57.8%)	73 (68.9%)
	Männer	38 (42.2%)	33 (31.1%)
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Alter		48.8 (9.9)	47.5 (9.6)
BDI		10.9 (5.9)	27.4 (6.2)
Riechschwelle		6.7 (2.4)	6.4 (2.5)
Selbsteingeschätzte Riechen		1.3 (.6)	1.6 (.9)
Parosmie/Phantosmie-Score		15.5 (1.0)	15.0 (1.3)
Kategorien		Anzahl (%)	Anzahl (%)
Parosmie/Phantosmie Wahrscheinlich (<12Punkte)		3 (3.3%)	4 (3.8%)
Parosmie/Phantosmie Verdächtig (13-14 Punkte)		8 (8.9%)	28 (26.4%)
Parosmie/Phantosmi Keine (15-16 Punkte)		79 (87.8%)	74 (69.8%)

Tabelle 4. Vergleichende Statistik von Patienten mit minimaler bis mäßiger Depression und klinisch relevanter (ausgeprägter bis schwerer) Depression. Außerdem werden Ergebnisse der BDI-Schätzung, die objektiv gemessene Geruchsschwelle, die selbsteingeschätzte Geruchsempfindlichkeit und die Ergebnisse des Parosmie/Phantosmie Fragebogens aufgelistet.

Durchschnittlich ergaben die mittleren BDI-Werte bei Patienten ohne Parosmie/Phantosmie vor der Therapie 19 und verbesserten sich nach der Therapie bis 14 (Tabelle 3). Die mittleren BDI-Werte bei Patienten mit Parosmie/Phantosmie lagen bei 25 und besserten sich nach der Therapie auf 18 (Tabelle 3). Der BDI-Wert vor der Behandlung war bei Patienten, die Symptome von qualitativen Riechstörungen angegeben haben, signifikant höher als bei denen ohne Parosmie/Phantosmie Symptome ( $p=0.018$ ) (Diagramm 3). Wenn man nur die weiblichen Patienten vergleicht wird der Unterschied sogar noch etwas deutlicher ( $p=0.014$ ) (Anlage 1).

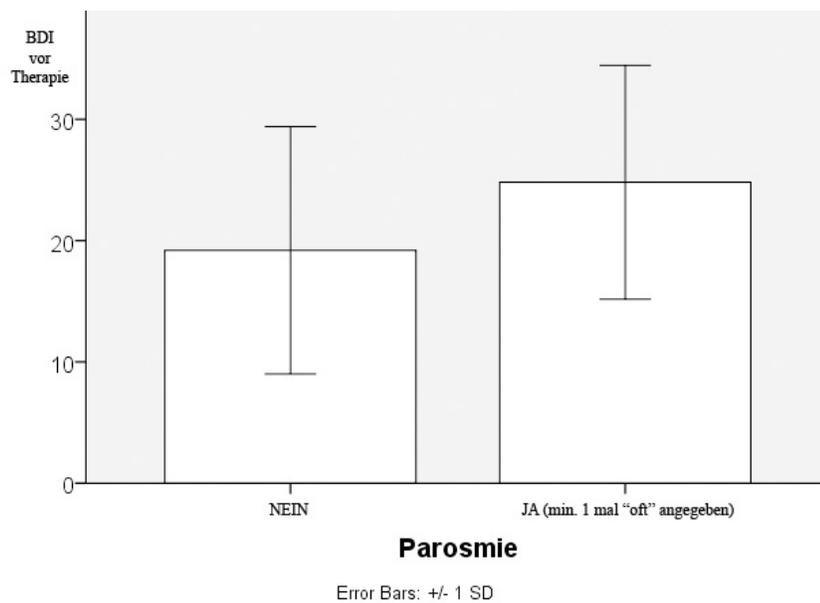


Diagramm 3. Vergleich des mittleren BDI-Wertes vor der Behandlung (Fehlerbalken =Standardabweichung), bei Patienten ohne und mit Parosmie/Phantosmie (Patienten, die mindestens in einer der vier Parosmie/Phantosmie Fragen „oft“ oder „immer“ eingetragen).

Betrachtet man alle 196 Patienten und fasst dabei die 20% der Patienten mit dem größten BDI-Wert (29 Frauen, 13 Männer) und die 20% der Patienten mit dem kleinsten BDI-Wert (20 Frauen, 20 Männer) in jeweils zwei verschiedene Gruppen zusammen und vergleicht man diese miteinander, mittels einer Varianzanalyse, bezüglich des Parosmiewertes, so ergibt sich ein signifikant höherer Parosmiewert in der Gruppe der Hochdepressiven (klinisch relevante BDI) ( $p=0.028$ ) (Diagramm 4 und Anlage 2 und 3). Es wurde kein bedeutender Altersunterschied zwischen diesen zwei Gruppen (Hoch- und Niedrigdepressiven) nachgewiesen.

Niedrigster BDI-Wert	Höchster BDI-Wert
----------------------	-------------------

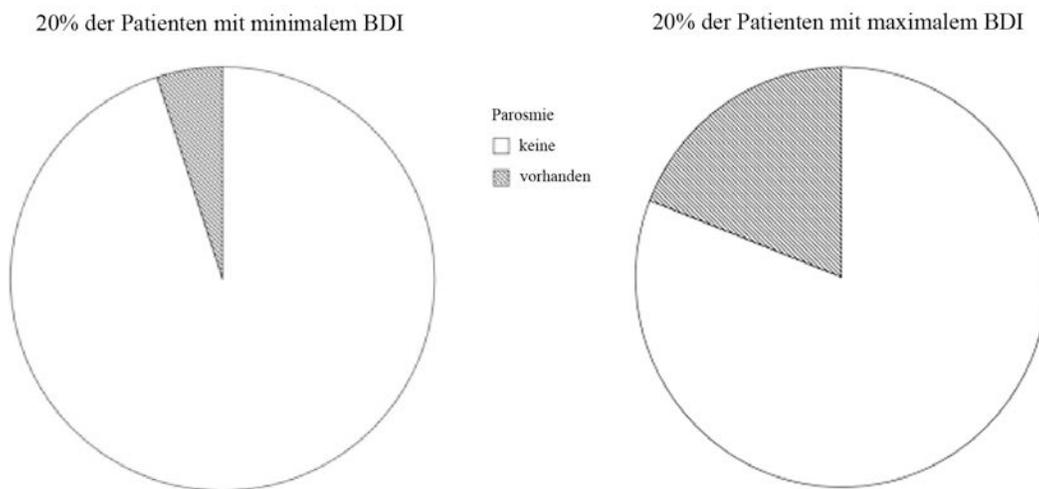


Diagramm 4. Vergleich zweier Patientengruppen (mit niedrigstem und höchstem BDI-Wert) bezüglich des Vorhandenseins von Parosmie/Phantosmie (Patienten, die mindestens in einer der vier Parosmie/Phantosmie Fragen „oft“ oder „immer“ eingetragen hatten).

### 5.5.1. Zusammenhang zwischen BDI und Parosmie/Phantosmie-Fragebogen

Der Parosmie/Phantosmie-Wert der untersuchten Gruppe reichte von 10 bis 16, dabei betrug der Mittelwert 15,2 und die Standardabweichung 1,2. Patienten mit einer klinisch relevanten Depression erreichten geringere Werte auf dem Parosmie/Phantosmie-Fragebogen, als Patienten mit einer milden bis mäßigen Depression. Wegen der umgekehrten Kodierung des Fragebogens, bedeutet dies, dass Patienten mit einer ausgeprägten Depression (mit klinisch relevanten BDI-Werten) auch ausgeprägtere Parosmie/Phantosmie-Symptome aufweisen. Demgemäß bestand eine signifikante Korrelation zwischen den BDI-Werten und den erreichten Werten des Parosmie/Phantosmie-Fragebogens ( $r=-0,31$ ;  $p<0,001$ ) (siehe Diagramm 5 und Anlage 3).

Bei einem detaillierten Vergleich der zwei o.g. Patientengruppen ergab sich, dass bei Patienten mit einem klinisch relevanten BDI-Wert (schwere Depression) eine Parosmie/Phantosmie-Symptomatik in 3,8% der Fälle wahrscheinlich und in 26,4% verdächtig war. Bei Patienten mit einer milden bis mäßig ausgeprägten Depression war Parosmie/Phantosmie-Symptomatik bei 3,3% wahrscheinlich und bei 8,7% verdächtig.

Es gab keinen anderen signifikanten Einfluss auf die Diagnose des Parosmie/Phantosmie-Wertes. (Tabelle 4).

Somit wurden deutliche Zusammenhänge zwischen der Ausprägung einer Depression und dem Parosmie/Phantosmie-Wert nachgewiesen. ( $Z = 3.5$ ,  $p < 0.001$ , siehe Diagramm 5 und Tabelle 4). Patienten mit einer klinisch relevanten Depression (BDI-Werte  $\geq 18$ ) haben deutlich niedrigere Werte auf dem Parosmie/Phantosmie-Fragebogen erreicht, was bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit einer qualitativen Riechstörung bei solchen Patienten erhöht ist. Die Ergebnisse werden in der Diagramm 5 und 6 vorgestellt.

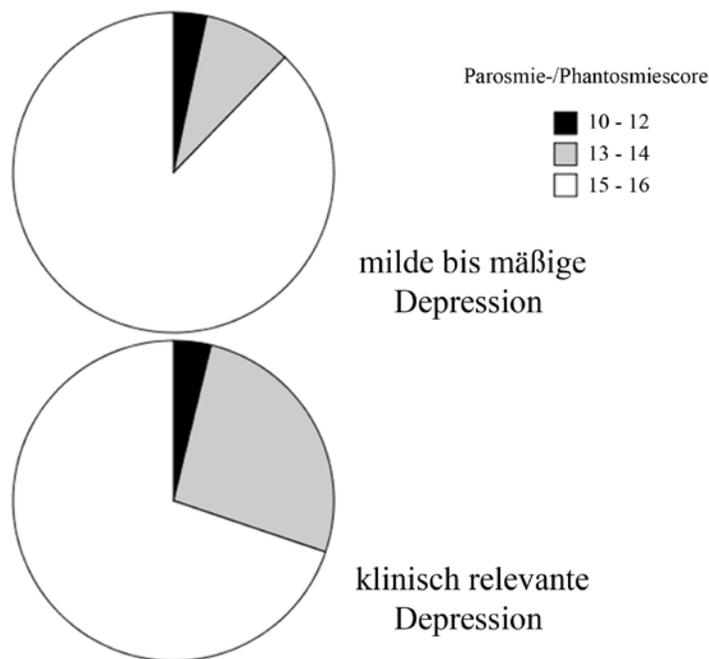


Diagramm 5. Die prozentuelle Verteilung von Patienten mit niedrigen, mittleren und hohen Parosmie/Phantosmie-Werten bei Patienten mit einer milden bis mäßigen Depression und mit einer klinisch relevanten Depression.

Wie im Methodik-Kapitel 4.4.2 (Parosmie/Phantosmie Fragebogen) beschrieben ist, deuten Werte unter 12 auf eine wahrscheinliche Parosmie/Phantosmie, zwischen 13 und 14 auf eine verdächtige Parosmie/Phantosmie, und zwischen 15 und 16 auf eine unwahrscheinliche/keine Parosmie/Phantosmie. Unter der Patientengruppe mit einer klinisch relevanten Depression konnte ein signifikant höherer Prozentsatz mit einer Parosmie/Phantosmie nachgewiesen werden, die mindestens „verdächtig“ war.

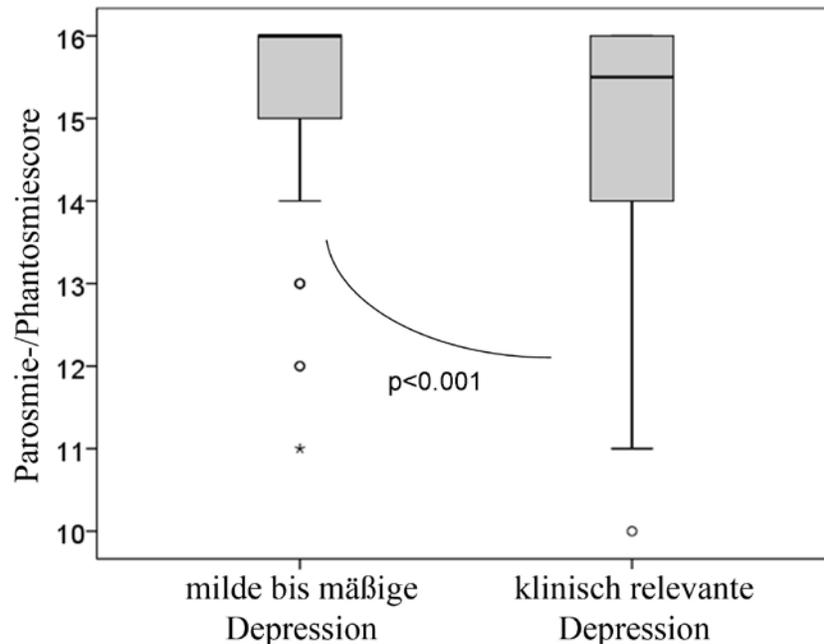


Diagramm 6. Parosmie/Phantosmie Wert bei Patienten mit einer milden bis mäßigen Depression (N=90) und einer klinisch relevanten Depression (N=106).

Patienten mit einer klinisch relevanten Depression wiesen einen signifikant höheren Wert an Parosmie/Phantosmie Symptomen auf, als die mit einer mild bis mäßig ausgeprägten Depression. Zu beachten ist, dass die Kodierung des Fragebogens umgekehrt erfolgt, sodass höhere Werte auf reduzierte Parosmie/Phantosmie Symptome hindeuten.

#### 5.5.2. Unterschied zwischen den Geschlechtern und Alter bezüglich der Parosmie/Phantosmie-Werte

Es gab keinen bedeutenden Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich der Parosmie-Werte. Ebenso konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Parosmie/Phantosmie-Werten und dem Alter, nachgewiesen werden. ( $r=0.06$ , nicht signifikant).

## 5.6. Parosmie/Phantosmie-Wert und selbstangegebene Geruchsempfindlichkeit

Aus den untersuchten 196 Patienten haben 21 Patienten im Fragebogen subjektiv eine Hyposmie („Ich nehme Gerüche generell sehr schlecht oder schwach wahr“) mit „oft“ oder „immer“, angegeben.

Es gab eine bedeutende Korrelation zwischen dem Parosmie/Phantosmie-Wert und der selbstangegebenen Geruchsempfindlichkeit ( $r=-0.23$ ,  $p=0.001$ ), aber keine Korrelation zwischen der selbstangegebenen Geruchsempfindlichkeit und der objektiven Geruchsschwellenbestimmung ( $r=-0.06$ , nicht signifikant) oder der Geruchsschwelle und dem Parosmie/Phantosmie-Wert ( $r= 0,04$ , nicht signifikant).

## 5.7. Riechschwellenwert und Ausprägung der Depression

Die Geruchsschwelle lag bei Patienten mit einer klinisch relevanten Depression, im Vergleich zu denen mit einer milden bis mäßig ausgeprägten Depression niedriger, was allerdings kein statistisch signifikantes Niveau erreichte.

## 5.8. Einfluss von Parosmie/Phantosmie auf andere Parametren

Der Parosmie/Phantosmie-Werte hat keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderung des BDI-Wertes oder der Geruchsschwelle nach der Therapie.

## 5.9. Verbesserung des BDI-Wertes und der Riechschwelle nach der Therapie

Der Zusammenhang zwischen der Verbesserung des BDI-Wertes und des Riechwertes nach der Therapie wurde mit der, nach Pearson durchgeführten, Korrelationsanalyse ermittelt. Dabei wurden diese Werte vor der Therapie miteinander korreliert. Weiter wurde der Zusammenhang zwischen den beiden Differenzen der BDI-Werte und der Riechschwellenwerte, vor und nach der Therapie, untersucht.

Die Patienten, deren BDI-Wert sich deutlicher während der Therapie verbessern, zeigen eine deutliche Verbesserung der Riechschwelle ( $r=-0.183$ ;  $p=0.011$ ) (siehe Diagramm 7 und Anlage

4). Dies wurde schon in der früheren Literatur beschrieben. Auch klinisch wurde während der Studie beobachtet, dass die Patienten die nicht nur auf Grund des BDI-Wertes, sondern auch nach den ICD-10 Kriterien eine ausgeprägte Depression aufweisen und nach der Behandlung eine vollständige Remission erreichen, sich deutlich in ihrem Riechvermögen verbessern.

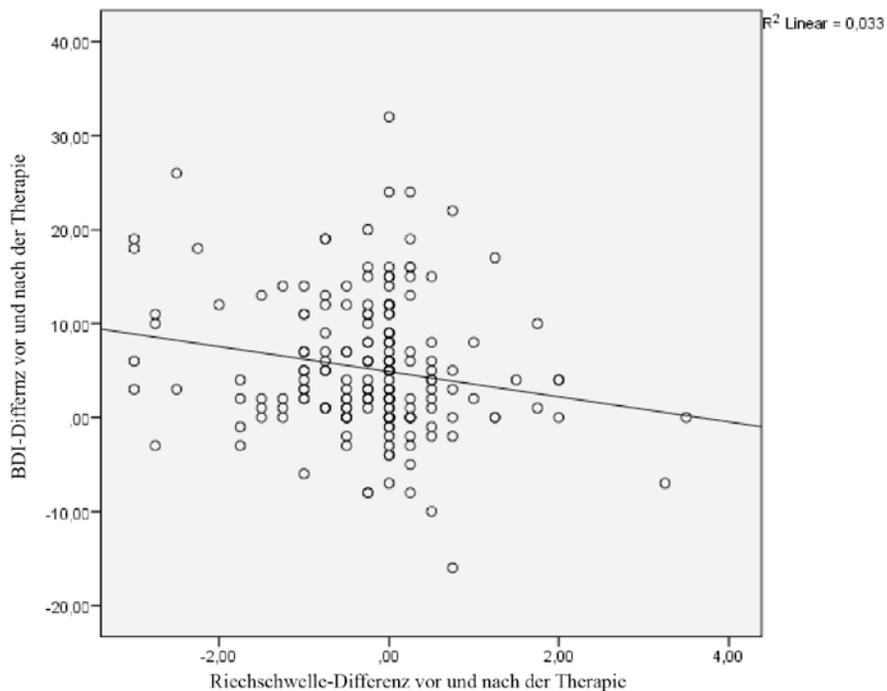


Diagramm 7. Darstellung der Veränderung der BDI-Werte, sowie Veränderung der Geruchsschwellenwerte, vor und nach der Therapie, in Korrelation zueinander ( $r=-0.18$ ;  $p=0.01$ ). (Differenz der BDI Werte, vor und nach der Therapie / Differenz der Geruchsschwellenwerte, vor und nach der Therapie)-

#### 5.10. Medikamente

Aus 196 Patienten haben 46 der Patienten keine medikamentöse Therapie erhalten. Von den 150 anderen Patienten, haben 81 Patienten ein Medikament, 52 zwei und 17 drei verschiedene Medikamente erhalten. Die Einteilung der vorgeschriebenen Medikamente lautete: selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer - SSRIs (53 Patienten), selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer - SNRIs (39), trizyklischer Antidepressivum (33), Beta-Blocker (22), Melatoninrezeptoragonist-Agomelatin (17), tetrazyclische Antidepressiven (16), Angiotensin-converting-Enzym (ACE) (10), Antihistaminikum (9), L-Thyroxin (8), Antipsychotische

Medikamenten (atypischer Neuroleptikum) (7), schmerzlindernde Medikamente (5), Johanniskraut (Hypericum-Extrakt) (3), Lithium (2), Antikonvulsivum (2) und andere (8).

Die Patienten mit einer klinisch relevanten Depression haben mehr atypische Neuroleptika (7 gegen 0) und Antihistaminika mit schwacher antiserotonergen Wirkung (9 gegen 1) erhalten, als die mit einer milden bis mäßig ausgeprägten Depression, was mit den Richtlinien der Depressionsbehandlung übereinstimmt. Ansonsten gab es keine weiteren Unterschieden in der medikamentösen Behandlung zwischen diesen zwei Gruppen.

Es ergaben sich ebenfalls keine weiteren Zusammenhänge zwischen den Medikamenten und den Parosmie/Phantosmie-Werten oder der Geruchsschwelle.

## 6. Diskussion

### 6.1. Beschreibung der Studiengruppe und mögliche Zusammenhänge mit Parosmie/Phantosmie

#### 6.1.1. Geschlecht und Alter

In dieser Studien wurden 196 Patienten mit der Diagnose: Depression untersucht, dabei war die Geschlechterverteilung fast zweifach, zugunsten der weiblichen Pat. verschoben. Dies stimmt mit epidemiologischen Studien und Aussagen überein, welche behaupten, dass Frauen fast doppelt so häufig an Depressionen erkranken wie Männer (siehe Kapitel 2.2.).

Der Altersdurchschnitt aller Pat. lag bei 48.1 +/-9.7 J.a. Laut epidemiologischen Studien (Kapitel 2.2.2) liegt der erste Häufigkeitsgipfel des depressiven Alters bei ca. 30 Jahren und der zweite Gipfel nach ca. dem 60. Lebensjahr. In der Rehabilitationsklinik befinden sich allerdings hauptsächlich Patienten im mittleren Alter, bei welchem die Arbeitsfähigkeit gefährdet sein kann, also im Alter zwischen 35 und 55 Jahren. Dies erklärt unseren beobachtenden Altersdurchschnitt. Es wurde allerdings kein Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Ausprägung der Parosmie/Phantosmie nachgewiesen. Das Alter und Geschlecht hatten ebenfalls kein Einfluss auf das Parosmie/Phantosmie-Auftreten. Dies kann bedeuten, dass Parosmie/Phantosmie eine eigenständige Riechstörung ist und sowohl Männer als Frauen, in allen Altersgruppen betreffen kann.

#### 6.1.2. Diagnose

In dieser Studie hatten wir vorgesehen, alle Patienten mit der Diagnose: Depression (F3XX) zu untersuchen. Allerdings musste bei 25 Patienten die Diagnose während der Behandlung korrigiert werden, da das depressive Syndrom keine Ausprägung einer reinen Depression erreicht hat, bzw. zum Entlassungszeitpunkt nicht als Hauptdiagnose vorlag. Weiterhin wurde klinisch beobachtet, dass die Komorbidität, besonders in Form von zusätzlichen neurotischen Störungen oder Persönlichkeitsstörung, eine wichtige Rolle bei der Selbsteinschätzung des BDI und auch des Geruchsvermögens spielt. So zum Beispiel haben Patienten mit ängstlicher, histrionischer oder narzistischer Persönlichkeitsstruktur etwas höhere BDI-Werte angegeben, als es dem klinischen Krankheitsbild entsprach. Auch ihr Riechvermögen haben solche Patienten

als schlechter eingeschätzt. Dies wurde bereits in früheren Untersuchungen (Chen und Dalton 2005) beobachtet. Wie schon oben (Kapitel 2.3) beschrieben wurde, zeigte eine andere Studie ebenfalls, dass eine deutliche, starke Korrelation zwischen Neurotizismus und der Beurteilung von Depressionssymptomen vom Beck Depression Inventory existiert (Jylha und Isometsa 2006). Dies wurde aber in unserer Studie nicht weiter untersucht.

## 6.2. Parosmie/Phantosmie-Symptomatik bei depressiven Patienten, vor der stationären psychotherapeutischen Behandlung.

Die Prävalenz von Parosmie/Phantosmie innerhalb der gesunden Bevölkerung wird zwischen 2,9% und 4,0% (Landis et. al., 2004, Nordin et. al., 2007) geschätzt. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Riechstörungen die Parosmierate bei 15% lag, die Phantosmierate sogar bei 20% (Landis et al., 2010). Es gibt keine Angaben in der Literatur dazu, wie hoch die Prävalenz von Parosmie/Phantosmie Symptomen bei Depressionspatienten ist. In unserer Studie wurde eine Prävalenz von 11% beobachtet.

In der Studie wurden deutliche Zusammenhänge bzw. eine deutliche Korrelation zwischen der Ausprägung einer Depression und der Parosmie/Phantosmie gefunden ( $p < 0.001$ ). Die Patienten mit einer klinisch relevanten Depression ( $BDI > 18$ ) erreichen deutlich niedrigere Werte in dem Parosmie/Phantosmie Fragebogen. Dabei kann man in 30% dieser Fälle eine Parosmie/Phantosmie als „wahrscheinlich“ oder „verdächtig“ bezeichnen. Das sind signifikant mehr Fälle als in der Gruppe der Patienten mit einer milden bis mäßigen Ausprägung der Depression. Das stärkt die Hypothese, dass nicht nur quantitative sondern auch qualitative Riechstörungen mit der Ausprägung von Depressionen verbunden sind.

Wenn man aber über die morphologischen Veränderungen bei Depressionen und auch bei der Parosmie/Phantosmie nachdenkt, kann man auch mögliche gemeinsame Relationen feststellen. In einer vor kürzerer Zeit veröffentlichten Studie, an welcher 22 Patienten teilgenommen haben, wurde ein reduziertes Volumen der grauen Substanz im vorderen Insula, dem vorderen Cingulum, Hippocampus und dem linken orbitofrontalen Kortex bei Parosmie/Phantosmie-Patienten beobachtet (Bitter et al., 2011). Diese Strukturen sind auch bei einer Depression betroffen und reduziert. In einer Meta-Analyse von 20 Studien und insgesamt 543 Patienten mit depressiven Störungen, wurde die Verminderung der grauen Substanz im vorderen Cingulum sowie Substanzverminderung im rechten Hippocampus und dem linken Thalamus aufgezeigt (Du et al., 2012). Strukturabweichungen in solchen Gehirnarealen, die mit der emotionalen

Verarbeitung und dem Gedächtnis verbunden sind, können zum Auftreten von Depressionen sowie zur Parosmie/Phantosmie-Ausprägung führen. Das kann auch die beobachteten funktionellen Veränderungen bei Riechstörungen, als auch bei einer Depression, sowie deren Verbesserung nach einer antidepressiven Therapie erklären (Pause et al., 2003).

### 6.3. Riechschwellen bei depressiven Patienten vor einer stationären psychotherapeutischen Behandlung und mögliche Zusammenhänge mit Parosmie/Phantosmie

Wie bereits vorgestellt (siehe Kapitel 2) wurden die Veränderungen der Geruchswahrnehmung bei unterschiedlichen psychischen Störungen nachgewiesen. Psychischen Störungen können entgegen eine Veränderung der Geruchswahrnehmung auslösen. Die Geruchsstörungen bei Schizophrenie, Depression, Anorexie oder posttraumatischer Belastungsstörung wurden bereits in der Literatur breit diskutiert (Aschenbrenner et al., 2008; Croy et al., 2010; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al., 2001, 2003, 2008; Vermetten et al., 2007). Da in mehreren Studien zur Riechstörung bei Depression hauptsächlich eine verminderte Sensitivität (Pause et al., 2001, Lombion-Pouthier et al., 2006) bei unveränderter Diskrimination (Pollatos et al., 2007) und Identifikation (Amsterdam et al., 1987) (Scinska et al., 2008) beschrieben wurde. (Kapitel 2.3), wurde in dieser Arbeit nur ein Geruchsschwellentest und kein kompletter SDI-Test durchgeführt. Die untersuchte Geruchsschwelle war bei Patienten mit einer klinisch relevanten Depression, im Vergleich zur mild bis mäßig ausgeprägten Depression, deutlich niedriger. Aber diese Beobachtung hat kein signifikantes Bedeutungsniveau erreicht. Wie bereits in der Arbeit von Landis und Kollegen (Landis et al., 2010), wurde keine bedeutende Kohärenz zwischen der Geruchsschwelle und Parosmie/Phantosmie gefunden.

Quantitative und qualitative Riechstörungen treten häufig zusammen auf, dies muss aber nicht zwingend der Fall sein. Parosmie/Phantosmie scheint bei Patienten mit einer Depression, die gegenwärtigen quantitativen Riechstörungen nicht zu verschlechtern.

### 6.4. Mögliche Zusammenhänge zwischen der Parosmie/Phantosmie-Symptomatik und der selbsteingeschätzten Geruchswahrnehmung.

Es gab eine signifikante Korrelation zwischen Parosmie/Phantosmie und der selbstangegebenen Geruchsempfindlichkeit ( $p=0.001$ ), aber keine signifikante Korrelation

zwischen der selbstangegebenen Geruchsempfindlichkeit und der objektiven Geruchsschwellenbestimmung. Die Diskrepanz zwischen der selbstangegebenen Geruchsempfindlichkeit und dem objektiven Riechtest könnte, wie bereits im Kapitel 2.3 und 6.1.2 beschrieben wurde, durch Neurotizismus (besondere Persönlichkeitsanteile) erklärt werden. Aber auch eine depressionsbedingte allgemeine negative Wahrnehmung der Umwelt sowie die negative Selbstwahrnehmung, kann dabei eine bedeutende Rolle spielen. Die Depressionspatienten schätzen eigene Fähigkeiten (u.a. Riechvermögen) subjektiv schlechter ein als es der objektive Riechtest zeigt.

Eine Depression kann auch durch Veränderung der Lebensqualität zu einer subjektiven Verschlechterung des Riechvermögens (selbstangegebene Geruchsempfindlichkeit) führen. In einer Studie von Frasnelli und Hummel zur Lebensqualität bei Patienten mit Parosmie/Phantosmie wurde gezeigt, dass die Lebensqualität bei Patienten mit Parosmie/Phantosmie im Vergleich zu Patienten ohne qualitativen Riechstörungen stärker beeinträchtigt ist. (Frasnelli und Hummel, 2005).

Man kann vermuten, dass das bloße Auftreten von Parosmie/Phantosmie zur Ausprägung solcher depressiver Symptome, wie Niedergeschlagenheit, Grübeln, Selbstabwertung, sozialer Rückzug etc. führen kann. Parosmie/Phantosmie kann sogar, wie bereits in der Arbeit von Landis et al., 2012 aufgeführt wurde, vermutlich als erstes Anzeichen einer Depression auftreten. Dies könnte die gefundene Korrelation zwischen Parosmie/Phantosmie und der selbstangegebenen Geruchsempfindlichkeit erklären.

#### 6.5. Mögliche Zusammenhänge zwischen Depression, Geruchsschwelle und Parosmie-/Phantosmie nach der Behandlung.

Die Patienten, die sich während der Therapie deutlicher im BDI verbessern, zeigen auch eine deutlichere Verbesserung der Riechschwelle ( $r=-0.18$ ,  $p=0.01$ ). Dies wurde bereits in der früheren Literatur beschrieben. Auch klinisch wurde während der Studie beobachtet, dass die Patienten die nicht nur nach dem BDI, sondern auch nach den ICD-10 Kriterien einer ausgeprägten Depression zeigen und nach der Behandlung eine vollständige Remission erreichen, sich deutlich in ihrem Riechvermögen verbessern. Es handelte sich aber nur um wenige Patienten (4 Pat.).

In unsere Studie zeigten Parosmie/Phantosmie keinen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung des BDI-Wertes oder der Geruchsschwelle nach der Therapie.

Bei unserer Untersuchung nach einer 4-6 wöchigen, stationären psychosomatischen Behandlung hat kein Patient aus 21 Patienten mit qualitativen Riechstörungen eine Veränderung der Parosmie/Phantosmie angegeben. Dies könnte aber damit zusammenhängen, dass keine vollständige Remission der Depression erreicht wurde, welche die Verbesserung der Parosmie/Phantosmie positiv beeinflussen könnte. In der Regel wird eine vollständige Remission der Depression meistens (bei ca. 50% der Patienten) nach 3-6 Monate erreicht. In ca. 20 % der Fälle braucht man, beim chronisch-kontinuierlichen Verlauf, Jahre der medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlung (Freyberg et al; 2012). Zweitens ist für die Remission qualitativer Riechstörung ebenfalls eine längere Zeit notwendig. So wurde in den Studien von Reden (Reden et al., 2007) und von Faulcon (Faulcon et al., 1999) gezeigt, dass die Remissionszeit für Phantosmie ca. 12 Monate, für Parosmie ca. 14 Monate beträgt. Das kann die Erklärung dafür sein, dass auf Grund der Kürze des stationären Aufenthaltes, trotz intensiver Antidepressionstherapie, es zu keiner Verbesserung der Parosmie/Phantosmie kam. Was der Parosmie/Phantosmie verbessern kann, ist noch unklar. Es gibt nach wie vor keine etablierte medikamentöse Therapie zur Behandlung der qualitativen Riechstörungen. Es wurde über einen Fall berichtet, bei welchem Parosmie/Phantosmie mit einem antidepressiven Medikament Venlafaxin (SNRI) erfolgreich behandelt wurde (Landis et al., 2012). Weitere Studien sind notwendig um diese Methode zu überprüfen. Allerdings sind bei Anwendung diesem Präparat muss man die möglichen Nebenwirkungen, die selbst zu ausgeprägten Leidensdruck des Patienten führen könne, abzuwiegen.

In unserer Studie wurden keine Zusammenhänge zwischen antidepressiven Medikamenten und der Veränderung der Geruchschwelle oder dem Parosmie/Phantosmie-auftreten untersucht. Obwohl es ist bekannt, dass Medikamente das Riechvermögen beeinträchtigen können. (Kapitel 2.1.3). Aus 196 Patienten haben 46 Patienten keine medikamentöse Behandlung erhalten. Bei den anderen 150 Patienten war die medikamentöse Therapie unterschiedlich. Dabei haben 81 Patienten nur ein Medikament, 52 Patienten zwei und 17 Patienten drei verschiedene Medikamente erhalten. Während des stationären Aufenthaltes kam es zusätzlich sehr häufig zu Medikationsveränderungen (Dosisanpassung, Medikamentenwechsel, Absetzen von Medikamenten oder eine neue Einstellung), so dass die Untersuchung des Einflusses von Medikamenten auf den Verlauf der Riechstörung nicht realisierbar ist.

## 7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand einer großen Gruppe von Depressionspatienten der psychosomatischen Rehabilitationsklinik, der Zusammenhang zwischen qualitativen Riechstörungen und depressiven Erkrankungen nachgewiesen. Anhand der erhobenen Daten können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

1. Es wurden signifikante Zusammenhänge zwischen der Ausprägung einer Depression und der Parosmie/Phantosmie gefunden ( $p < 0.001$ ). Die Patienten mit einer klinisch relevanten Depression ( $BDI > 18$ ) erreichten deutlich niedrigere Werte auf dem Parosmie/Phantosmie Fragebogen.
2. Die Geruchschwelle war bei der klinisch relevanten Depression im Vergleich zur milden bis mäßig ausgeprägten Depression deutlich niedriger, aber diese Beobachtung erreichte kein statistisch signifikantes Niveau.
3. Es gab eine bedeutende Korrelation zwischen der Parosmie/Phantosmie und der selbstangegebenen Geruchsempfindlichkeit ( $p = 0.001$ ), aber keine Korrelation zwischen der selbstangegebenen Geruchsempfindlichkeit und der objektiven Geruchsschwellenbestimmung.
4. Die Parosmie/Phantosmie hat keinen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung des BDI-Wertes oder der Geruchschwelle nach der Therapie.
5. Die Patienten, die sich während der Therapie deutlich im BDI verbessern, zeigen auch eine deutliche Verbesserung der Riechschwelle ( $r = -0.18$ ,  $p = 0.011$ ).
6. Im durchgeführten Interview nach der Behandlung hatte kein Patient mit qualitativen Riechstörungen eine Veränderung der Symptomatik angegeben. Dies könnte damit zusammenhängen, dass entweder keine vollständige Remission der Depression erreicht wurde und dass die Therapie zu kurz war, oder dass für eine Besserung der qualitativen Riechstörung eine längere Zeit notwendig ist.

## Summary

This study shows the relationship between qualitative smell disorders and depressive diseases based on a large group of the depressive patients of a psychosomatic rehabilitation clinic. The following conclusions could be drawn from the obtained data:

1. Significant relationships ( $p < 0.001$ ) were found between the forming of a depression and parosmia/phantosmia. Patients with a clinically relevant depression ( $BDI > 18$ ) displayed distinctly lower values on the questionnaire on parosmia/phantosmia.
2. The Smell threshold was distinctly lower in cases of clinically relevant depression compared to mildly to moderately developed depression; however, this observation did not reach a statistically significant level.
3. There was a substantial correlation between parosmia/phantosmia and self-stated smell sensibility ( $p = 0.001$ ), but no correlation between self-stated smell sensibility and objective smell threshold estimation.
4. Parosmia/phantosmia has no significant influence on the improvement of BDI value or smell threshold after the therapy.
5. Patients who display a distinct improvement of BDI during therapy also display a distinct improvement of their smell threshold ( $r = -0.18$ ,  $p = 0.011$ ).
6. No patient with qualitative smell disorders stated a change in symptoms in the interview conducted after treatment. This could be explained with the fact that no complete remission of the depression has been achieved and the therapy was too short, or that an improvement of a qualitative smell disorder requires more time.

## **8. Ausblick-Fazit für die Praxis**

In dieser Studie wurde gezeigt, dass der Ausprägungsgrad der Depression mit Parosmie/Phantosmie zusammenhängt. 30% der Patienten mit einer klinisch relevanten Depression und 12% mit einer milden und mäßigen Depression haben eine Parosmie/Phantosmie.

Ein klinisch relevanter Ausblick, welchen man aus dieser Studie ziehen kann, lautet, dass bei der Diagnose von Depressionen, wie auch von qualitativen Riechstörungen, ein mögliches bis wahrscheinliches kohärentes Auftreten der beiden Krankheitsbilder bedacht werden muss. Übertragen auf die klinische Praxis bedeutet dies, dass es für den behandelnden Arzt ratsam ist, bei einer Depression die mögliche Ausprägung einer Parosmie/Phantosmie zu untersuchen, da normalerweise Patienten selten spontan über qualitative Riechstörungen berichten. Es ist auch anzuraten, bei der Diagnose von qualitativen Riechstörungen, den Betroffenen, nach dem Auftreten depressiver Symptomen zu fragen.

In einer früheren Studie (Frasnelli und Hummel, 2005) wurde ein Unterschied in der Lebensqualität bei Patienten mit einer Parosmie/Phantosmie im Vergleich zu Patienten ohne qualitative Riechstörungen beobachtet, aber es ist durchaus zu vermuten, dass gerade die verminderte Lebensqualität bei Parosmie/Phantosmie Patienten zur Ausprägung einer depressiven Symptomatik führen kann. Wie bereits in der Arbeit von Landis et al., 2012 aufgeführt wurde, können Parosmie/Phantosmie als erste Anzeichen einer Depression auftreten. Deswegen scheint es durchaus sinnvoll, bei Patienten mit einer Parosmie/Phantosmie nicht nur nach der Beeinträchtigung der Lebensqualität, sondern auch nach einer depressiven Symptomatik zu fragen.

## 9. Literaturverzeichnis:

Amsterdam JD, Settle RG, Doty RL, Abelman E, & Winokur A. 1987. Taste and smell perception in depression. *Biol Psychiatry* 22 (12):1481-1485.

Anand A, Charney DS. 1997. Catecholamines in depression. In A. Honig & H. M. van Praag (Eds.) *Depression: Neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Chichester, UK: John Wiley:147-178.

Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JD, Sobel N. 2003. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience* 6:196–202.

Aschenbrenner K, Scholze N, Joraschky P, Hummel T. 2008. Gustatory and olfactory sensitivity in patients with anorexia and bulimia in the course of treatment. *J Psychiatr Res* 43(2):129-137.

Atanasova B, Graux J, El Hage W, Hommet C, Camus V. & Belzung CP. 2008. Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 32(7):1315-1325.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mack JE, Erbraugh JK. 1961. An inventory for measuring depression *Arch. Gen Psychiatry* 4:561-571.

Bitter T, Siegert F, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Hummel T, Geser C, Guntinas-Lichius O. 2011. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience* 177:177-182.

Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. 2004. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope* 114 (4):733-737.

Brenan PA, Keverne EB. 1997. Neural mechanismus of mammalian olfactory learning. *Progress in Neurobiology*, 51:457-481.

Bschor T, Adli M. 2008. Treatment of Depressive Disorders. *Dtsch Arztlbl* 105(45):782-792.

Canli T, Lesch KP. 2007. Long story short .the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci* 10:1103-1109.

Chen D, Dalton P. 2005. The effect of emotion and personality on olfactory perception. *Chemical Senses* 30:345–351.

Clark DA, Beck AT, Beck JS. 1994. Symptom differences in major depression, dysthymia, panic disorder, and generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 151(2):205-209.

Clepce M, Gossler A, Reich K, Kornhuber J, Thuerauf N. 2010. The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates-apilot study in major depression. *Neurosci Lett* 471(3):139-143.

Croy I, Schellong J, Joraschky P, Hummel T. 2010. PTSD, but not childhood maltreatment, modifies responses to unpleasant odors. *INT J Psychophysiol* 75(3):326-331.

Croy I, Bojanowski V, Hummel T. 2013. Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security - a reanalysis of previously published data. *Biol Psychol* 92(2):292-294.

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie. 2007. Riechstörung - Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie: [Aktualisiert am 12.10.2010, Aufruf am: 17.04.2014] URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-050\\_S2\\_Riechstoeerungen\\_\\_mit\\_Algorithmus\\_\\_05-2007\\_05-2011\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050_S2_Riechstoeerungen__mit_Algorithmus__05-2007_05-2011_01.pdf).

Dilling H, Mombour W, Schmidt M. 2008. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Huber, Bern.

Doty RL, Shaman P, Appelbaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984. Smell identification ability: changes with age. *Science* 226:1441-1443.

Drevets WC. 1998. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annual Reviews in Medicine* 49:341–361.

Du MY, Wu QZ, Yue Q, Li J, Liao Y, Kuang WH, Huang XQ, Chan RC, Mechelli A, Gong QY. 2012. Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 36(1):11-16.

Duman RS, Charney DS. 1999. Cell atrophy and loss in major depression. *Biol Psychiatry*. 45(9):1083-4

Faulcon P, Portier F, Biacabe B, Bonfils P. 1999. Anosmie secondaire à une rhinite aiguë: sémiologie et évolution à propos d'une série de 118 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 116:351–357.

Frasnelli J, Hummel T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *European archives of oto-rhino-laryngology*:262(3):231-235.

Freyberger HJ, Schneider W, Stieglitz RD (Hrsg). 2012. *Kompentium Psychiatrie Psychotherapie Psychosomatische Medizin*. 12 Aufl., Huber, Bern:187-204.

Goldapple K, Segal Z, Garson C Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H. 2004. Modulation of corticallimbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 61:34–41.

Holsboer F. 2008. How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines *Nature Reviews Neuroscience* 9:638-649.

Holsboer F, Ising.M. 2008. Central CRH system in depression and anxiety-evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 583:350-357

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.

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22(1):39-52.

Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. 2001. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110(10):976-981.

Jacobi F, Klose M, Wittchen HU. 2004. Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47(8):736-44.

Jylha P, Isometsa E. 2006. The relationship of neuroticism and extraversion to symptoms of anxiety and depression in the general population. *Depression and Anxiety* 23:281–285.

Kobal G, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber M, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257:205-211.

Kratskin IL. 1995. Functional anatomy, central connections, and neurochemistry of the mammalian olfactory bulb. In R.L. Doty (Ed.), *Handbook of olfaction and gustation*. Marcel Dekker New York 103-126.

Landis BN, Croy I, Haehner A. 2012. Long lasting phantosmia treated with venlafaxine. *Neurocase* 18(2):112-114.

Landis BN, J. Frasnelli J, Croy I, Hummel T. 2010. Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *The Laryngoscope* 120(8):1707-1713.

Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 114(10):1764-1769.

Leopold DA, Loehrl TA, Schwob JE. 2002. Long-term follow-up of surgically treated phantosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 (6):642-647.

Lombion-Pouthier S, Vandell P, Nezelof S, Haffen E, Millot JL. 2006. Odor perception in patients with mood disorders. *J Affect Disord* 90(2-3):187-191.

Maisonpierre PC, Belluscio L, Friedman B, Alderson RF, Wiegand SJ, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD. 1990. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron*. 5(4):501-9.

Mann JJ, Malone KM, Diehl DJ, Perel J, Cooper TB, Mintun MA. 1996. Demonstration in vivo of reduced serotonin responsivity in the brain of untreated depressed patients. *American Journal of Psychiatry* 153:174-182.

Mattes RD, Cowart BJ, Schiavo MA, Arnold C, Garrison B, Kare MR, Lowry LD. 1990. Dietary evaluation of Patients with smell and/or taste disorders. *Am J Clin Nutr* 51 (2):233-240.

Mech DL, Boitani L. 2010. *Wolves: Behavior, Ecology and Conservation*. University of Chicago Press: 89.

Mineur YS, Belzung C, Crusio W. 2007. Functional implications of neurogenesis impairment following chronic mild stress in mice. *Neuroscience* 150, 251–259.

Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama* 288 (18): 2307-2312.

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.

Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quinonez C, Jalowayski AA, Ellison DW. 1996. Prevalence and Assessment of Qualitative Olfactory Dysfunction in Different Age Groups. *Laryngoscope* 106: 739-744.

Nordin S, Bramerson A, Millqvist E, Bende M. 2007. Prevalence of parosmia: the Skovde population-based studies. *Rhinology* 45(1):50-53.

Pause BM, Miranda A, Goder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of psychiatric research* 35(5):271-277.

Pause BM, Raack N, Sojka B, Goder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. 2003. Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology* 40(2):209-225.

Pause BM, Hellmann G, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. 2008. Increased processing speed for emotionally negative odors in schizophrenia *Int J Psychophysiol* 70(1):16-22.

Petty F. 1995. GABA and mood disorders: A brief review and hypothesis. *Journal of Affective Disorders* 34:275-281.

Petzold GG, Hagiwara A, Murthy VN. 2009. Serotonergic modulation of odor input to the mammalian olfactory bulb. *Nat Neurosci Jun* 12(6):784-791.

Philpot BD, Lyders EM, Brunjes PC. 1998. The NMDA receptor participates in respiration-related mitral cell synchrony. *Experimental Brain Research* 118:205-209.

Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, Kleemann AM, Schreder T, Schandry R, Wiesmann M. 2007. Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *Journal of affective disorders* 102(1-3):101-108.

Popik P, Wróbel M, Nowak G. 2000. Chronic treatment with antidepressants affects glycine/NMDA receptor function: behavioral evidence. *Neuropharmacology* 39:2278-2287.

Postolache TT, Doty RL, Wehr TA, Jimma LA, Han L, Turner EH, Matthews JR, Neumeister A, No C, Kroger H, Bruder GE, Rosenthal NE. 1999. Monorhinal odor identification and depression scores in patients with seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 56(1):27-35.

Postolache TT, Wehr TA, Doty RL, Sher L, Turner EH, Bartko JJ, Rosenthal NE. 2002. Patients with seasonal affective disorder have lower odor detection thresholds than control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 59(12):1119-1122.

Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T. 2001. Patterns of non-conductive olfactory disorders in eastern Austria: a study of 120 patients from the Department of Otorhinolaryngology at the University of Vienna. *Klin. Wochenschr.* 113:52-57.

Prinz zu Waldeck C, Frings S. 2005. Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung Wie wir riechen, was wir riechen. *Biol Unserer Zeit* 5:302-310.

Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T, Hummel T. 2007. A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* 264(2):139-144.

Rolls ET. 2004. Convergence of sensory systems in the orbitofrontal cortex in primates and brain desing for emotion. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biologie* 281: 1212-1225.

Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF. 1973. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry*: 28(1):19-24.

Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P. 2000. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26:735–745.

Schaal B, Montagner H, Hertling E, Bolzoni D, Moyse A, Quichon R. 1980. Olfactory stimulation in the relationship between child and mother. *Reprod Nutr Dev.* 20(3B):843-58.

Schüle C, Baghai TC, Eser D, Rupprecht R. 2009. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system dysregulation and new treatment strategies in depression. *Expert Rev Neurother* 9:1005-1019.

Schüle C, Baghai TC, Rupprecht R. 2007. Neure Erkenntnisse zur Pathogenese und Pathophysiologie der Depression. *Der Nervenarzt* 78(Suppl 3):531-550.

Scinska A, Wrobel E, Korkosz A, Zatorski P, Sienkiewicz-Jarosz H, Lojkowska W, Swiecicki L, Kukwa W. 2008 Depressive symptoms and olfactory function in older adults *Psychiatry Clin Neurosci* 62 (4):450-456.

Seligmann ME. 1978. Learned helplessness as a model of depression. Comment and integration. *J Abnorm Psychol.* 87(1):165-179.

Serby MJ, Larson PM, Kalstein D. 1990. Olfactory senses in psychosis. *Biological Psychiatry* 28:829–830.

Sheline YI. 1996. Hippocampal atrophy in major depression: a result of depression-induced neurotoxicity? *Mol Psychiatry* 1(4):298-299.

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. 2003. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 160(8):1516-1518.

Song C, Leonard BE. 2005. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29: 627–647.

Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen, G James MR, Smit JH, Zandbelt T, Arolt V, Baune BT, Blackwood D, Cichon S, Coventry WL, Domschke K, Farmer A, Fava M, Gordon SD, He Q, Heath AC, Heutink P, Holsboer F, Hoogendijk WJ, Hottenga JJ, Hu Y, Kohli M, Lin D, Lucae S, Macintyre DJ, Maier W, McGhee KA, McGuffin P, Montgomery GW, Muir WJ, Nolen WA, Nöthen MM, Perlis RH, Pirlo K, Posthuma D, Rietschel M, Rizzu P, Schosser A, Smit AB, Smoller JW, Tzeng JY, van Dyck R, Verhage M, Zitman FG, Martin NG, Wray NR, Boomsma DI, Penninx BW. 2009. Genome-wide association for major depressive disorder. A possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry* 14(4):359-375.

Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. 2000. Genetic epidemiologie of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157(10):1552-1562.

Thomas HJ, Fries W, Distel H. 2002. Evaluation of olfactory stimuli by depressed patients. *Nervenarzt* 73(1):71-77.

Ustun TB, Kessler RC. 2002. Global burden of depressive disorders: the issue of duration. *Br Psychiatry*. 181:181-183.

Vennemann MM, 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.

Vermetten E, Schmahl C, Southwick SM, Bremner JD. 2007. Positron tomographic emission study of olfactory induced emotional recall in veterans with and without combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull* 40(1):8-30.

Vollmayr B. 2010. Neurobiologie depressiver Störungen. *Psychiatrie und Psychotherapie* up2date4. DOI <https://www.thieme-connect.de/ejournals/pdf/10.1055/s-0029-1223445.pdf>

Wang D, Noda Y, Tsunekawa H, Zhou Y, Miyazaki M, Senzaki K, Nabeshima T. 2007. Behavioural and neurochemical features of olfactory bulbectomized rats resembling depression with comorbid anxiety. *Behav Brain Res* 178(2):262-273.

Wittchen HU, Pittrow D. 2002. Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: The Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol* 17:Suppl 1: 1-11.

Wong ML, Licinio J. 2001. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci*. 2(5): 343-351.

Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. 2006. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63:856-864.

Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. 1992. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360:339–340.

Zald DH, Pardo JV. 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* 94:4119–4124.

## 11. Anlagen:

**Anlage 1.** Zusammenhänge zwischen Alter, BDI vor-/nach Behandlung und Riechschwellenwerte vor-/nach Behandlung, bei Patienten ohne und mit Parosmie/Phantosmie. Test bei unabhängigen Stichproben.

		Levene Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifik.	T	df	Sig. (2-seit.)	Mittlere Diff-z.	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Diff-z.	
									Untere	Obere
Alter	Varianzen sind gleich	,032	,859	-,335	194	,738	-,75429	2,2545	-5,2008	3,6922
	Varianzen sind nicht gleich			-,370	26,59	,714	-,75429	2,0396	-4,9423	3,4337
BDI vor Therapie	Varianzen sind gleich	,421	,517	2,39	194	,018	5,610	2,342	,991	10,228
	Varianzen sind nicht gleich			2,50	25,68	,019	5,610	2,240	1,003	10,216
BDI nach Th.	Varianzen sind gleich	1,203	,274	1,429	194	,155	3,436	2,405	-1,306	8,179

	Varianzen sind nicht gleich			1,25	23,61	,220	3,436	2,730	-2,202	9,075
Riechswelle vor Th.	Varianzen sind gleich	,006	,938	-1,56	194	,119	-,8870	,5664	-2,0042	,2301
	Varianzen sind nicht gleich			-1,45	24,13	,159	-,8870	,6107	-2,1470	,3729
BDI-Differenz	Varianzen sind gleich	,503	,479	,878	193	,381	1,4343	1,6338	-1,7881	4,6568
	Varianzen sind nicht gleich			,737	23,19	,469	1,4343	1,9464	-2,5903	5,4590
Riechswelle-Differenz	Varianzen sind gleich	,190	,664	,512	190	,609	,1177	,2298	-,3356	,57114
	Varianzen sind nicht gleich			,421	21,78	,678	,1177	,2793	-,4619	,69740

**Anlage 2.** Vergleichende Statistik zwischen 2 Patienten-Gruppen, 20% mit kleinsten BDI-Werten und 20% mit höchsten BDI-Werten.

	BDI-Kategorien	N	Mittelwert	Standartabweichung	Standartfehler des Mittelwertes
Alter	kleinste 20%	40	48,4250	9,27054	1,46580
	höchste 20%	42	45,7619	10,62627	1,63967
BDI vor Therapie	kleinste 20%	40	5,35	4,222	,668
	höchste 20%	42	34,00	4,126	,637
BDI nach Therapie	kleinste 20%	40	4,78	3,971	,628
	höchste 20%	42	25,83	11,168	1,723
Riechschwelle vor Therapie	kleinste 20%	40	6,940	2,4218	,3829
	höchste 20%	42	6,486	2,3390	,3609
BDI-Differenz	kleinste 20%	39	1,0256	3,56509	,57087
	höchste 20%	42	8,1667	9,20211	1,41992
Riechschwelle-Differenz	kleinste 20%	39	,0000	,74780	,11974
	höchste 20%	41	-,2866	1,17068	,18283
Parosmie-Wert	kleinste 20%	40	4,6000	1,17233	,18536
	höchste 20%	42	5,2619	1,48257	,22877

**Anlage 3.** Varianzanalyse zwischen 2 Patienten-Gruppen, 20% mit kleinsten BDI-Werten und 20% mit höchsten BDI-Werten.

		Levene Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seit-)	Mittl. Diff-z.	Standardfehler der Differenz	95%Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
Alter	Varianzen sind gleich	,007	,932	1,20	80	,231	2,663	2,2067	-1,7284	7,0546
	Varianzen sind nicht gleich			1,21	79,40	,230	2,663	2,1993	-1,7142	7,0404
BDI vor Therapie	Varianzen sind gleich	1,180	,281	-31,0	80	,000	-28,65	,922	-30,485	-26,81
	Varianzen sind nicht gleich			-31,0	79,58	,000	-28,65	,922	-30,486	-26,814
BDI nach Therapie	Varianzen sind gleich	23,240	,000	-11,2	80	,000	-21,05	1,870	-24,77	-17,338
	Varianzen sind nicht gleich			-11,4	51,65	,000	-21,05	1,834	-24,73	-17,377
Riechschwelle vor Therapie	Varianzen sind gleich	,154	,696	,864	80	,390	,4543	,5257	-,5920	1,5006
	Varianzen sind nicht gleich			,863	79,43	,391	,4543	,5262	-,5930	1,5016

BDI-Differenz	Varianzen sind gleich	28,842	,000	-4,5	79	,000	-7,141	1,5733	-10,272	-4,0092
	Varianzen sind nicht gleich			-4,66	53,80	,000	-7,141	1,5303	-10,209	-4,0725
Riechschwelle-Differenz	Varianzen sind gleich	2,455	,121	1,297	78	,198	,28659	,22089	-,15318	,72635
	Varianzen sind nicht gleich			1,311	68,42	,194	,28659	,21855	-,14948	,72265
Parosmie-Wert	Varianzen sind gleich	2,395	,126	-2,23	80	,028	-,6619	,29612	-1,2512	-,07261
	Varianzen sind nicht gleich			-2,24	77,42	,027	-,6619	,29444	-1,2481	-,07566

**Anlage 4.** Korrelationsanalyse zwischen der Verbesserung des BDI-Wertes und des Riechwertes und Korrelation zwischen den Differenzen beider Werte vor- und nach Therapie.

		BDI vor Therapie	Riechsc hwelle vor Therapie	BDI- Differenz	Riechschwelle- Differenz
BDI vor Therapie	Pearson Korrelation	1	-,088	,314**	-,029
	Sig. (2-seitig)		,222	,000	,688
	N	196	196	195	192
Riechschwelle vor Therapie	Pearson Korrelation	-,088	1	-,105	,188**
	Sig. (2-seitig)	,222		,142	,009
	N	196	196	195	192
BDI-Differenz	Pearson Korrelation	,314**	-,105	1	-,183*
	Sig. (2-seitig)	,000	,142		,011
	N	195	195	195	192
Riechschwelle -Differenz	Pearson Korrelation	-,029	,188**	-,183*	1
	Sig. (2-seitig)	,688	,009	,011	
	N	192	192	192	192

\*\*Korrelation ist auf dem Niveau 0,01 (zweiseitig) signifikant.

\* Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 (zweiseitig) signifikant.