

Dokarbeitsthemen im Kosing-Graduiertenkolleg zu vergeben

Im Rahmen des Kosing-Graduiertenkolleges vergeben wir drei Doktorarbeiten, die sich um das Thema der ***neuronalen olfaktorisch-emotionale Interaktionen bei Depressionen*** fokussieren. Es handelt sich also um drei fMRT-Projekte mit klinischer Anwendung. Die konkreten Themen sind:

- Optimale Darstellung olfaktorischer Aktivierungen mittels hochaufgelöster fMRT Sequenzen
- Neuronale olfaktorisch-emotionale Interaktionen bei Depressionen
- Primär zentrale Verarbeitung olfaktorischer Stimuli bei Depressionen

Betreuung

Das Thema ist sehr interdisziplinär und wird dementsprechend gemeinsam von Jun.-Prof. Ilona Croy (Klinik und Poliklinik für Psychotherapie und Psychosomatik), Prof. Thomas Hummel (Zentrum für Riechen und Schmecken) und Prof. Jennifer Linn (Institut und der Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie) betreut. Die drei Doktorarbeiten werden stark voneinander profitieren, sind im Kern aber unabhängig.

Besonderheiten des Kosing-Graduiertenkolleges

Im Rahmen des Graduiertenkolleges ist es erwünscht, dass die Doktoranden für zwei zusammenhängende Semester (SS 18 und WS 18/19) ***mit ihrem Medizinstudium pausieren***, um sich vollständig den Projekten zu widmen. Es wird in dieser Zeit ein ***Stipendium von 800EUR/Monat*** gezahlt.

Die Doktoranden sind eingebettet in die regelmäßigen Treffen der einzelnen Arbeitsgruppen und es wird vierteljährliche Treffen aller Beteiligten des Graduiertenkolleges geben. Ein Besuch des Wahlpflichtfaches „Forschung begreifbar machen“ ist erwünscht, um wissenschaftsmethodisch solide Basiskenntnisse herzustellen. Es ist angedacht, dass die Doktoranden bei entsprechender Eignung die Ergebnisse ihres Projektes selbst als Erstautor veröffentlichen.

Bewerbung

Wir bitten um eine Bewerbung mit Lebenslauf und Motivationsschreiben bis zum 15.10. an ilona.croy@ukdd.de

Informationen zu den Projekten

Hintergrund: Der olfaktorische Bulbus (OB) stellt die erste zentrale olfaktorische Verarbeitungsstruktur dar und projiziert über den lateralen olfaktorischen Traktus direkt in den piriformen Kortex, den enthorhinalen Kortex und in die kortikomedialen Nuclei der Amygdala. Alle diese Strukturen sind eng miteinander verbunden. Der OB ist zusätzlich indirekt mit sekundären und tertiären olfaktorischen Kortices verbunden, wie der anterioren Insel, den Amygdalakernen, dem Hippocampus, der orbitofrontalen Kortex und dem ventralen Striatum (J. A. Gottfried, 2006). Dieses komplexe Netzwerk olfaktorischer Projektionen stellt die Basis für die olfaktorisch gesteuerte Regulation von Verhalten, Emotion, autonomen Funktionen und Gedächtnis dar (J. Gottfried, 2006).

Die gemeinsame Evolution von olfaktorischer Verarbeitung und Emotionsverarbeitung im Hirn legt einen Zusammenhang zwischen Riechen und affektiven Störungen nahe und Studien sowohl am Tier, wie auch am Menschen bestätigen dies. Im Tiermodell zeigte sich, dass eine bilaterale Zerstörung der OB bei Ratten zu Veränderungen der Serotonin- und Dopaminkonzentration führt (Masini, Holmes, Freeman, Maki, & Edwards, 2004), was mit einem depressions-ähnlichen Verhalten der Ratten einhergeht (Kelly, Wrynn, & Leonard, 1997; Leonard, 1984; Song & Leonard, 2005). Daher wird die bulbektomisierte Ratte als Tiermodell für Depressionen benutzt (Song & Leonard, 2005). Beim Menschen zeigte sich in unseren Studien (I. Croy, Schellong, Joraschky, & Hummel, 2010; I. Croy et al., 2014a; I. Croy, Yarina, & Hummel, 2013; S. Negoias et al., 2010; Simona Negoias et al., 2015), wie auch in Studien anderer Forschergruppen (Lombion-Pouthier, Vandel, Nezelof, Haffen, & Millot, 2006; Pause, Miranda, Goder, Aldenhoff, & Ferstl, 2001; Pause et al., 2003; Pause, Sojka, & Ferstl, 1997) ein robuster Zusammenhang zwischen Riechen und Depression. Depressive Patienten haben eine verminderte olfaktorische Sensitivität, Identifikationsfähigkeit und Diskriminationsfähigkeit (Atanasova et al., 2010; I. Croy et al., 2014b; Lombion-Pouthier, et al., 2006; S. Negoias, et al., 2010; Pause, et al., 2001), eine erhöhte Vulnerabilität für qualitative Riechstörungen (I. Croy, et al., 2013) und eine verzögerte und verminderte direkte zentrale neuronale Antwort auf Geruchsreize (I. Croy, A. Symmank, et al., 2014b; Pause, et al., 2003). Die olfaktorische Minderverarbeitung bei Depressionen konnten wir demnach auch in fMRT Studien nachweisen, nämlich in Bereichen, wie der anterioren Insel, dem Thalamus und dem orbitofrontalen Kortex (I. Croy, A. Symmank, et al., 2014a). Strukturelle MRT Studien unserer Arbeitsgruppe zeigen zudem ein reduziertes Volumen des OB bei Depressionen (I. Croy, et al., 2013; S. Negoias, et al., 2010) und andere Forscher konnten eine verminderte Tiefe des olfaktorischen Sulcus bei diesen Patienten nachweisen (Takahashi et al., 2016).

Nach erfolgreicher Psychotherapie normalisiert sich die olfaktorische Funktionalität depressiver Patienten weitgehend (I. Croy, A. Symmank, et al., 2014b; Pause, et al., 2001; Pause, et al., 2003), strukturelle Einschränkungen bleiben jedoch bestehen (Simona Negoias, et al., 2015). Daher haben wir einen zweistufigen Mechanismus vorgeschlagen: zunächst erhöht eine verminderte olfaktorische Struktur am OB die Vulnerabilität für Depressionen. Im zweiten Schritt ist die verminderte Funktionalität des Riechens bei Depressionen eine reversible Konsequenz einer verminderten Turn-Over Rate am olfaktorischen Epithelium (siehe (Ilona Croy & Hummel, 2016)).

Entsprechend der Vulnerabilitätshypothese zeigt sich, dass Menschen, die ihren Riechsinn verlieren (I. Croy, Hummel, Pade, & Pade, 2010; I. Croy et al., 2011; Deems et al., 1991; Temmel et al., 2002) oder die ohne Riechsinn geboren wurden (I. Croy, Negoias, Novakova, Landis, & Hummel, 2012) anfälliger für Depressionen sind; die Punktprävalenz für leichte depressive Störungen beläuft sich hier auf ca. 30% (für einen Überblick siehe (I. Croy, Nordin, & Hummel, 2014)). Olfaktorische Dysfunktionen sind weiterhin bei anderen psychischen Störungen, wie Autismus (Bennetto, Kushner, & Hyman, 2007), Schizophrenie (Moberg et al., 1999), Anorexia Nervosa (Aschenbrenner, Scholze, Joraschky, & Hummel, 2008) und Posttraumatischer Belastungsstörung (I. Croy, J. Schellong, et al., 2010; S. Negoias, et al., 2010) beobachtet worden.

Zusammenfassend scheint die Riechverarbeitung wichtig für die Funktionalität der affektiven Verarbeitung. Es fehlt jedoch eine kritische Information, nämlich zur Frage, wie olfaktorische Informationen das affektive System des Menschen beeinflussen. Diese unverstandene Forschungsfrage behindert die therapeutische Anwendung von Riechen in der Behandlung von Depressionen. Durch die fehlende empirische Arbeit in diesem Bereich, zeigt auch unsere eigene Übersichtsarbeit zum Thema Depression und Riechen keine Kausalbeziehungen auf (Ilona Croy &

Hummel, 2016). Wir vermuten, dass die Auswertung des Einflusses von Geruchsverarbeitung auf Depression über die bisherigen Analyseschritte hinausgehen muss und neuronale Netzwerke in den Fokus rücken muss.

Wir konnten in unseren bisherigen Arbeiten zeigen, dass Depressionen mit einer verminderten Riechleistung einhergehen. In dem Projekt wird nach kausalen Mechanismen gesucht, die den Zusammenhang zwischen Riechen und Depressionen erklären. Wir vermuten, dass ein vermindertes OB Volumen bei Patienten mit Depressionen mit einer verminderten olfaktorischen Verarbeitung am OB einhergeht. Diese Minderverarbeitung führt dann zu einer reduzierten neuronalen Aktivität in nachfolgenden olfaktorisch innervierten Hirnarealen, die eine wichtige Funktion für die Salienzdetektion (eine neuronale Voraussetzung emotionaler Reaktivität) haben. Diese Hypothese würde nicht nur den Zusammenhang zwischen Riechen und Depressionen erklären, sondern auch potentielle neue Anwendungsfelder im Bereich der Diagnostik und Behandlung von Depressionen eröffnen. Im Rahmen der Diagnostik sind hierbei bildgebende Marker zur Vulnerabilitätsbestimmung und differenziellen Therapieplanung depressiver Störungen denkbar, bei der Therapie eine Anwendung mittels olfaktorisch vermittelter Tiefenhirnstimulation.

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen werden artefaktarme, räumlich hochaufgelöste fMRT Sequenzen benötigt. Diese werden ebenfalls im Rahmen dieses Projektes entwickelt und validiert.

Konkret werden folgende Hypothesen in den drei Unterprojekten untersucht:

- 1) Bei depressiven Patienten findet sich eine verminderte Aktivierung olfaktorisch hedonischer Netzwerke sowie eine Minderaktivierung des Salienznetzwerkes bei emotionalen Reizen. Diese Minderaktivierung auf emotionale Reize ist mit dem Volumen des OB korreliert.
- 2) Bei depressiven Patienten findet sich eine verminderte Riechverarbeitung bereits in der ersten olfaktorischen Struktur, dem Bulbus Olfactorius. Diese verminderte Riechverarbeitung ist mit dem Volumen am OB korreliert.
- 3) Die olfaktorische-emotionalen Kerngebiete (Insel, Amygdalakerne, Thalamuskern, anteriorer cingulärer Kortex, OFC) können mit einer optimierten fMRT Sequenz in besserer Präzision dargestellt werden als mit herkömmlichen Sequenzen. Dies spiegelt sich in einer höheren räumlichen Auflösung sowie in einem verbessertem Signal-zu-Rausch-Verhältnis bei olfaktorischer Aktivierung wieder.

Optimale Darstellung olfaktorischer Aktivierungen mittels hochaufgelöster fMRT Sequenzen

Probanden: 20 gesunde, normosmische Probanden. Normosmie wird mithilfe der validierten Sniffin´Sticks Testung sichergestellt (Hummel, Sekinger, Wolf, Pauli, & Kobal, 1997; Kobal et al., 1996).

Methodik: Es erfolgt eine fMRT Sequenzoptimierung. Dabei wird die aktuell verwendete fMRT-Standardsequenz („Standardsequenz“) zur Detektion olfaktorischer Aktivierung modifiziert

- im Hinblick auf optimale Darstellung der Aktivierung in sekundären olfaktorischen Rindenareale („Vergleichssequenz 1“)
- im Hinblick auf mögliche direkte Darstellung der Aktivierung im OB („Vergleichssequenz 2“).

Danach werden bei den 20 Probanden mit olfaktorische Bedingungen im Scanner getestet (Geruch:Phenylethylalkohol, siehe (Ilona Croy et al., 2010; Ilona Croy et al., 2014; Milinski, Croy, Hummel, & Boehm, 2013); event related design mit 30 Geruchsdarbietungen). Dabei wird das olfaktorische Paradigma bei allen drei Sequenzen (Standartsequenz, Vergleichssequenz 1,

Vergleichssequenz 2) randomisiert hintereinander durchgeführt. Die Stimuli werden noch im Scanner von den Probanden bewertet hinsichtlich ihrer Angenehmheit und Intensität. Inklusive T1 Sequenz zur Normalisierung der Daten nimmt die Testung ungefähr eine Stunde in Anspruch.

Auswertung: Die Auswertung erfolgt mittels SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), was unter Matlab implementiert wird (The MathsWorks Inc., Natick, MA). Die Daten werden zunächst räumlich aufeinander abgeglichen und Bewegungsartefakte werden mittels der „Realignment Prozedur“ herausgerechnet bzw. als Regressoren für die weitere statistische Aufarbeitung verwendet. Danach erfolgt die räumliche Normalisierung der Daten an den MNI (Montreal Neurological Institute) Standard und die Daten werden mit einem FWHM von 8mm geglättet. Nach der Vorverarbeitung der Daten erfolgt die statistische Auswertung zunächst auf Individual Niveau und dann im Gruppenvergleich mittels GLM (General linear modeling). Es wird dabei in vorher definierten Hirnarealen mittels einer „region of interest Analyse“ überprüft, ob sich die olfaktorische Aktivierung in olfaktorischen Arealen besser mit der Vergleichssequenz 1 als mit der Standardsequenz abbilden lässt und ob sich reliable Aktivierungen im OB mit Vergleichssequenz 2 darstellen lassen.

Neuronale olfaktorisch-emotionale Interaktionen bei Depressionen

Probanden: 30 Patienten und 30 gesunde Kontrollprobanden. Die Patienten werden in der Klinik und Poliklinik für Psychotherapie und Psychosomatik rekrutiert und die Diagnose einer Major Depression fungiert als Einschlusskriterium. Die gesunden Kontrollprobanden werden alters- und geschlechtsangepasst rekrutiert und aktuelle psychische Beschwerden werden mittels Screeningverfahren (PHQ, Spitzer et al., 1999) ausgeschlossen. Aktuelle sinunasale Beschwerden sind Ausschlusskriterium für beide Gruppen.

Methodik: Es erfolgt eine fMRT Messung, sowie eine strukturelle Messung des Gesamthirnes und eine spezialisierte Messung des OB. Die Testung nimmt ca eine Stunde in Anspruch. Während der funktionellen Messung werden insgesamt 4 Sequenzen gefahren und die Stimulierungen werden hinsichtlich ihrer Angenehmheit und Intensität direkt im Scanner bewertet:

- zwei Sequenzen für olfaktorische Stimulierung (event related design mit 30 Geruchsdarbietungen; abgeleitet mit der optimalen Sequenz für olfaktorische Aktivierungen)
 - o angenehmer Geruch
 - o neutraler Geruch
- 2 Sequenzen emotionale Stimulierung (event related design mit 30 Bdarbietungen: emotionale vs. neutrale Bilder (genommen werden validierte Bilder des „international affective picture system“))

Auswertung: Die Auswertung erfolgt mittels SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), was unter Matlab implementiert wird (The MathsWorks Inc., Natick, MA). Die Daten werden zunächst räumlich aufeinander abgeglichen und Bewegungsartefakte werden mittels der „Realignment Prozedur“ herausgerechnet bzw. als Regressoren für die weitere statistische Aufarbeitung verwendet. Danach erfolgt die räumliche Normalisierung der Daten an den MNI (Montreal Neurological Institute) Standard und die Daten werden mit einem FWHM von 8mm geglättet. Nach der Vorverarbeitung der Daten erfolgt die statistische Auswertung zunächst auf Individual-Niveau und dann im Gruppenvergleich mittels GLM (General linear modeling). Dafür wird der Kontrast Angenehm vs. Neutral sowohl für die Gerüche, als auch für die Bildpräsentationen gebildet und separat für Patienten und Kontrollpersonen dargestellt, sowie im Vergleich zwischen beiden Gruppen.

Mittels struktureller Auswertung (Programm AMIRA) wird das Volumen des OB bestimmt (siehe (Buschhüter et al., 2008; Mueller et al., 2005; Yousem, Geckle, Doty, & Bilker, 1997). In einer Regressionsanalyse wird dann der Einfluss des OB Volumens auf Effekt emotionaler Gerüche und emotionaler Bildverarbeitung überprüft. Im Anschluss kann sich eine psychophysische Interaktionsanalyse zur Bestimmung der zeitlichen Korrelation der Aktivierungsmuster in den Salienznetzwerken anschließen.

Primär zentrale Verarbeitung olfaktorischer Stimuli bei Depressionen

Probanden: Die gleichen 30 Patienten mit Major Depression und die gleichen 30 gesunden Kontrollprobanden wie im obigen Projekt werden hier eingeschlossen.

Methodik: Zunächst erfolge die psychophysische Überprüfung des Riechvermögens aller Probanden mittels Sniffin Sticks Testung (Hummel, et al., 1997; Kobal, et al., 1996). Danach erfolgt eine olfaktorische fMRT Messung mittels spezialisierter Sequenz zur Bestimmung der Aktivierung im OB (siehe Arbeitsplan der Gruppe Linn). Es wird ein event related design mit 30 Geruchsdarbietungen (Geruch: Phenylethylalkohol) durchgeführt. Die Stimulierungen werden hinsichtlich ihrer Angenehmheit und Intensität direkt im Scanner bewertet. Die Gesamtscanzeit des Projektes verlängert sich damit auf ca. 80Minuten. Die Scans können bei Bedarf in zwei Blöcken durchgeführt werden.

Auswertung: Die Auswertung erfolgt mittels SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), was unter Matlab implementiert wird (The MathsWorks Inc., Natick, MA). Die Daten werden zunächst räumlich aufeinander abgeglichen und Bewegungsartefakte werden mittels der „Realignment Prozedur“ herausgerechnet bzw. als Regressoren für die weitere statistische Aufarbeitung verwendet. Danach erfolgt die räumliche Normalisierung der Daten an den MNI (Montreal Neurological Institute) Standard und die Daten werden mit einem kleineren FWHM von 6mm geglättet. Nach der Vorverarbeitung der Daten erfolgt die statistische Auswertung zunächst auf Individual-Niveau und dann im Gruppenvergleich mittels GLM (General linear modeling). Dabei konzentriert sich die Auswertung auf den Bereich des OB und es wird im Baseline-Vergleich zunächst überprüft, ob Gerüche bei gesunden Probanden und bei Depressiven zu einer reliablen Aktivierung des OB führen. Danach erfolgt der Gruppenvergleich. Es werden die Sensitivität und Spezifität der Aktivierungsmuster mittels „Receiver Operator Characteristic“ berechnet. Der Einfluss des OB Volumens auf die Aktivierung im OB wird mittels Regressionsanalyse untersucht; der Einfluss des Riechvermögens auf die Aktivierung im OB wird mit dem gleichen Verfahren untersucht.

Literatur

- Aschenbrenner, K., Scholze, N., Joraschky, P., & Hummel, T. (2008). Gustatory and olfactory sensitivity in patients with anorexia and bulimia in the course of treatment. *Journal of psychiatric research*, 43(2), 129-137.
- Atanasova, B., El-Hage, W., Chabanet, C., Gaillard, P., Belzung, C., & Camus, V. (2010). Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry research*, 176(2-3), 190-196. doi: 10.1016/j.psychres.2008.11.016
- Bennetto, L., Kushner, E. S., & Hyman, S. L. (2007). Olfaction and taste processing in autism. *Biological psychiatry*, 62(9), 1015-1021.

- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, *42*(2), 498-502.
- Croy, I., & Hummel, T. (2016). Olfaction as a marker for depression. *Journal of Neurology*, 1-8.
- Croy, I., Hummel, T., Pade, A., & Pade, J. (2010). Quality of life following nasal surgery. [Comparative Study]. *The Laryngoscope*, *120*(4), 826-831. doi: 10.1002/lary.20824
- Croy, I., Landis, B. N., Meusel, T., Seo, H. S., Krone, F., & Hummel, T. (2011). Patient adjustment to reduced olfactory function. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, *137*(4), 377-382. doi: 10.1001/archoto.2011.32
- Croy, I., Negoias, S., Novakova, L., Landis, B., & Hummel, T. (2012). Learning about the Functions of the Olfactory System from People without a Sense of Smell. *PLoS one*, *7*(3), e33365. doi:10.1371/journal.pone.0033365.
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory disorders and quality of life--an updated review. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Chemical senses*, *39*(3), 185-194. doi: 10.1093/chemse/bjt072
- Croy, I., Schellong, J., Gerber, J., Joraschky, P., Iannilli, E., & Hummel, T. (2010). Women with a history of childhood maltreatment exhibit more activation in association areas following non-traumatic olfactory stimuli: a fMRI study. *PLoS one*, *5*(2), e9362.
- 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. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2010.01.003
- S0167-8760(10)00008-5 [pii]
- Croy, I., Schulz, M., Blumrich, A., Hummel, C., Gerber, J., & Hummel, T. (2014). Human olfactory lateralization requires trigeminal activation. *Neuroimage*, *98*, 289-295.
- Croy, I., Symmank, A., Schellong, J., Hummel, C., Gerber, J., Joraschky, P., & Hummel, T. (2014a). Olfaction as a marker for depression in humans. *J Affect Disord*, *160*, 80-86.
- Croy, I., Symmank, A., Schellong, J., Hummel, C., Gerber, J., Joraschky, P., & Hummel, T. (2014b). Olfaction as a marker for depression in humans. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of affective disorders*, *160*, 80-86. doi: 10.1016/j.jad.2013.12.026
- Croy, I., Yarina, S., & Hummel, T. (2013). Enhanced parosmia and phantosmia in patients with severe depression. *Psychol Med*, *43*(11), 2460-2464. doi: 10.1017/S0033291713001773
- S0033291713001773 [pii]
- Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., . . . Snow, J. B., Jr. (1991). Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, *117*(5), 519-528.
- Gottfried, J. (2006). Smell: central nervous processing *Taste and Smell* (Vol. 63, pp. 44-69): Karger Publishers.
- Gottfried, J. A. (2006). Smell: central nervous processing. [Review]. *Advances in oto-rhino-laryngology*, *63*, 44-69. doi: 10.1159/000093750
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*, *22*(1), 39-52.
- Kelly, J. P., Wrynn, A. S., & Leonard, B. E. (1997). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *Pharmacol Ther*, *74*, 299-316.
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). " Sniffin'sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, *34*(4), 222-226.
- Leonard, B. E. (1984). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Pol J Pharmacol Pharm*, *36*, 561-569.

- Lombion-Pouthier, S., Vandiel, P., Nezelof, S., Haffen, E., & Millot, J. L. (2006). Odor perception in patients with mood disorders. *Journal of affective disorders, 90*(2-3), 187-191. doi: 10.1016/j.jad.2005.11.012
- Masini, C. V., Holmes, P. V., Freeman, K. G., Maki, A. C., & Edwards, G. L. (2004). Dopamine overflow is increased in olfactory bulbectomized rats: an in vivo microdialysis study. [Comparative Study
- Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Physiology & behavior, 81*(1), 111-119. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.01.003
- Milinski, M., Croy, I., Hummel, T., & Boehm, T. (2013). *Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment*. Paper presented at the Proc. R. Soc. B.
- Moberg, P. J., Agrin, R., Gur, R. E., Gur, R. C., Turetsky, B. I., & Doty, R. L. (1999). Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology, 21*(3), 325-340.
- Mueller, A., Abolmaali, N., Hakimi, A., Gloeckler, T., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2005). Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *Journal of neural transmission, 112*(10), 1363-1370.
- 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.
- Negoias, S., Hummel, T., Symmank, A., Schellong, J., Joraschky, P., & Croy, I. (2015). Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder. *Brain imaging and behavior, 1*-6.
- Pause, B. M., Miranda, A., Goder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. [Comparative Study
- Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of psychiatric research, 35*(5), 271-277.
- Pause, B. M., Raack, N., Sojka, B., Goder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2003). Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology, 40*(2), 209-225.
- Pause, B. M., Sojka, B., & Ferstl, R. (1997). Central processing of odor concentration is a temporal phenomenon as revealed by chemosensory event-related potentials (CSERP). [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Chemical senses, 22*(1), 9-26.
- Song, C., & Leonard, B. E. (2005). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 29*(4-5), 627-647. doi: DOI 10.1016/j.neubiorev.2005.03.010
- Takahashi, T., Nishikawa, Y., Yücel, M., Whittle, S., Lorenzetti, V., Walterfang, M., . . . Allen, N. B. (2016). Olfactory sulcus morphology in patients with current and past major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 255*, 60-65.
- Temmel, A. F., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., & Hummel, T. (2002). Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery, 128*(6), 635-641.
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Doty, R. L., & Bilker, W. B. (1997). Reproducibility and reliability of volumetric measurements of olfactory eloquent structures. *Academic radiology, 4*(4), 264-269.