

Bitte beantworten Sie soweit wie möglich die einzelnen Fragen direkt - wenn der vorgesehene Platz nicht ausreicht, verweisen Sie auf zuzuordnende Anlagen.

1. Bezeichnung der Studie:

Neuronale olfaktorisch-emotionale Interaktionen bei Depressionen

Zutreffendes bitte ankreuzen

ja nein

2. Liegt oder lag die Studie in dieser oder ähnlicher Form bereits einer anderen Ethik-Kommission vor?

→ wenn ja, welcher?

3. Fragestellung und Ziel der Studie:

In dem hier beantragten Projekt wird untersucht, ob ein vermindertes Volumen des Bulbus olfactorius (OB) bei Patienten mit Depressionen mit einer verminderten olfaktorischen Verarbeitung im OB einhergeht. Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) soll im nächsten Schritt untersucht werden, ob ein vermindertes Bulbus olfaktorius Volumen mit einer reduzierten neuronalen Aktivität in den nachfolgenden olfaktorisch inner- vierten Salienzarealen einhergeht. Dazu werden zunächst fMRT-Sequenzen auf diese Fragestellung hin modifi- ziert und optimiert, um eine hochauflösende Abbildung limbischer Netzwerke, die in besonders artefaktanfälli- gen Hirnregionen lokalisiert sind, zu erreichen.

4. Leiter der Studie in unserem Zuständigkeitsbereich (nur 1 Leiter zulässig!):

██████████

Gesamtleiter der Studie in Deutschland (nur bei multizentrischen Studien):

5. Ausführende in unserem Zuständigkeitsbereich:

████████████████████
████████████████████
████████████████████

6. Finanzierung der Studie:

Zutreffendes bitte ankreuzen

ja nein

Werden Drittmittel eines industriellen Sponsors eingeworben?

→ wenn ja, Sponsorvertrag beifügen!

Kostenübernahmeerklärung des Sponsors (ausgefülltes Formular beifügen!)

Werden Drittmittel eines öffentlichen Geldgebers (DFG, BMBF u.ä.) eingeworben?

→ wenn ja, bitte angeben:

Antrag auf Entgeltbefreiung (ausgefülltes Formular beifügen!)

Es wurden Drittmittel des Kosing Graduiertenkolleges (vergeben von der Medizinischen Fakultät der TU Dres- den) eingeworben.

Es werden keine Drittmittel eingeworben.

x Antrag auf Entgeltbefreiung (ausgefülltes Formular beifügen!)

Zutreffendes bitte ankreuzen

ja nein

7. Art der Studie:

Handelt es sich um eine

- offene Studie
- kontrollierte Studie
- gegen Placebo
- gegen Vergleichspräparat (bitte angeben)

Ist eine statistische Fallzahlschätzung erfolgt?

Angaben zur Biometrie:

Siehe Anlage 2

8. Untersuchung an

- gesunden Probanden
- symptomtragenden Probanden
- Patienten

Sind die Personen voll geschäftsfähig?

Wenn **nein**: nähere Angaben (z.B. Minderjährige; eingeschränkt geschäftsfähige Personen; geschäftsunfähige Personen; Personen, für die ein Betreuer bestellt wurde)

9. Unterbringung der unter 8. genannten Personen:

- ambulant
- stationär

10. Voraussichtliche Dauer für den Probanden/Patienten:

Es werden drei Studienabschnitte durchgeführt. Der Abschnitt A nimmt 60 Minuten in Anspruch. Die Abschnitte B und C werden mit anderen Personen durchgeführt und nehmen gemeinsam 80 Minuten in Anspruch.

11. Aufwandsentschädigung/Honorar vorgesehen?

Es ist eine Aufwandsentschädigung von 20EUR vorgesehen.

12. Zur Anwendung kommende Geräte/Substanzen:

(Beschreibung; internationaler Freiname und/oder Strukturformel)

Es werden keine Medikamente angewendet.

Produkt:

- nach MPG zugelassen (CE Zertifizierung)
- nach MPG nicht zugelassen (keine CE Zertifizierung)

Substanz:

- bekannt - zugelassen mit best. Indikation(en)
- bekannt - zugelassen mit best. Indikation(en), mit neuer Applikationsform

Applikationsform der Substanzen:

Anwendung:

- einmalig
- wiederholt

verwendete Produkte/Präparate:

Zutreffendes bitte ankreuzen

13. Studienbedingte Maßnahmen an Probanden/Patienten

ja nein

- | | | |
|---|--------------------------|-------------------------------------|
| - stationärer Aufenthalt | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - Blutentnahmen | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - Blasenkatheter | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - Endoskopie | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - Biopsien | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - radioaktive Substanzen | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - Therapiepausen | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - weitere Maßnahmen: | | |
| - Fragebogenerhebung | | |
| - Riechtestung | | |
| - Durchführung einer funktionellen und einer strukturellen MRT-Untersuchung | | |
| - Durchführung einer EEG Ableitung | | |

Zwingend auszufüllen! Angaben zum möglichen Einsatz einer Strahlenanwendung (Zutreffendes ankreuzen)

Bitte beachten Sie hierzu das Informationsblatt „Anpassung an StrahlSchV und RöV“ auf der Homepage der Ethikkommission:

- A:** Bei der klinischen Prüfung erfolgt keine Strahlenanwendung, die in den Geltungsbereich von StrlSchV oder RöV fällt, oder die Strahlenanwendung wird nur mit der sog. rechtfertigenden Indikation eines fachkundigen Arztes gemäß § 80 StrlSchV bzw. § 23 RöV eingesetzt. Die betroffene Person würde die gleiche Strahlenanwendung (Art, Umfang, Häufigkeit) erhalten, wenn sie nicht an der Studie teilnimmt.
- B:** Bei der klinischen Prüfung wird die Strahlenanwendung im Rahmen der sog. Begleitdiagnostik gemäß § 24 (2) Nr. 1 StrlSchV bzw. § 28b (2) Nr. 1 RöV eingesetzt (z.B. Verlaufskontrolle). Dabei muss die Art der Anwendung dem medizinischen Standard entsprechen, die Art und die Häufigkeit müssen dem Zweck des Forschungsvorhabens entsprechen, die Patienten müssen einwilligungsfähig sein.
Eine Genehmigung im vereinfachten Verfahren nach §§ 23 u. 24 (2) StrlSchV bzw. §§ 28a u. 28b (2) RöV wird beim BfS (Bundesamt für Strahlenschutz) beantragt.
- C:** Bei der klinischen Prüfung erfolgt eine studienbedingte Strahlenanwendung entweder zur Entwicklung / Erprobung von Strahlenanwendung in Diagnostik/Therapie oder als begleitdiagnostische Strahlenanwendung, für die nicht alle Voraussetzungen von § 24 (2) Nr. 1 StrlSchV bzw. § 28b (2) Nr. 1 RöV erfüllt sind.
Eine Genehmigung im ausführlichen Verfahren nach §§ 23 u. 24 (1) StrlSchV bzw. §§ 28a u. 28b (1) RöV wird beim BfS beantragt.

Bitte beachten Sie, dass die Ethik-Kommission in den **Fällen B und C** bestätigen muss, dass für das beantragte Forschungsvorhaben ein zwingendes Bedürfnis gemäß § 24 (1) StrlSchV bzw. § 28b (1) RöV besteht. Hierzu ist ein **gesonderter Antrag** (Download auf der Homepage der Ethikkommission) **erforderlich!**

Zutreffendes bitte ankreuzen

ja nein

14. Dient die Studie

- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| - auch unmittelbar dem Interesse des Probanden/Patienten? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| - einem rein wissenschaftlichen Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen oder therapeutischen Wert für den Probanden/Patienten? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

15. Zusammenfassende Bewertung des ärztlichen Leiters zur Risiko-Nutzen-Abwägung der Studie:

Es werden keine Medikamente angewendet.

In den Riechstiften kommen Duftstoffe zur Anwendung, die im Alltag vorkommen und in den angewendeten Techniken sowie den verwendeten Konzentrationen als harmlos eingestuft werden. Bei den Duftstoffen handelt es sich um folgende: **Schwellentestung** – Phenylethylalkohol; **Diskrimination** von Düften: Butanol, 2-Phenylethanol, Isoamylacetat, Anethol, Eugenol, Limonene, Fenchon, (-) Carvon, (+) Carvon, Zimtaldehyd, Dihydrosesquioxan, Menthol, Acetaldehyd, Isoamylacetat, Citronellal, Linalool, Pyridin, Eucalyptol, Dipyridyl, Cyclopentadecanoat, Butanol, Octylacetat; **Identifikation** von Düften: Orange, Pfefferminz, Terpentin, Gewürznelke, Leder, Banane, Knoblauch, Rose, Fisch, Zitrone, Kaffee, Anis, Zimt, Lakritz, Apfel, Ananas. Zusätzlich wird in Studie 1 der Geruch Civette Base angewendet. Ein besonderes gesundheitliches Risiko ist bei der Anwendung dieser Duftstoffe in den vorgesehenen Konzentrationen und Reizdauern nicht anzunehmen – es liegt etwa im Bereich des Risikos wie es auch mit dem alltäglichen Riechen verknüpft ist. Allergische Reaktionen auf volatile Duftstoffe sind bisher nicht bekannt. Ebenso ist die MRT bei Beachtung entsprechender Ausschlusskriterien eine sehr sichere Technik. Allerdings können hinsichtlich der Durchführung des MRTs folgende Nebenwirkungen auftreten: leichte bis mäßige Kopfschmerzen; sehr selten: Erstmanifestation einer Furcht vor engen Räumen (Klaustrophobie); extrem selten: Ohrgeräusche (Tinnitus). Kontrastmittel werden nicht eingesetzt.

Welche Nebenwirkungen sind im Rahmen der Studie zu erwarten?

keine

Zutreffendes bitte ankreuzen

ja nein

16. Liegen zu der geplanten Studie bereits vor

- Literatur?
 - Labor- (in vitro-) Versuche?
 - Tierversuche?
 - Untersuchungen am Menschen
 - über die Verträglichkeit (Phase I)?
 - Wirksamkeit (Phase II)?
 - Klinische Prüfung (Phase III)?
- (gemäß den Richtlinien über die Prüfung von Arzneimitteln)

siehe Anlage Nr.: 1

17. Bestehender Versicherungsschutz:

- für den Patienten/Probanden

- entfällt -

Art des Versicherungsschutzes

- verschuldensabhängig (Haftpflichtversicherung)
- ereignisabhängig (Unfallversicherung)
- Wegeunfallversicherung

→ wenn **nein**, muss in der Patienten/Probandeninformation darüber aufgeklärt werden

18. Darstellung der geplanten Versuchsanordnung (Versuchsprotokoll)

siehe Anlage Nr.: 2

Zutreffendes bitte ankreuzen

ja nein

19. Aufklärung der Patienten/Probanden über die Studie:

(u.a. Ziel, Durchführung, individueller Nutzen, Risiken, Belastungen, Freiwilligkeit, Widerrufsrecht, Versicherung)

- mündlich und schriftlich

Die entsprechenden Unterlagen sind in jedem Fall zum Verbleib beim Probanden/Patienten auszuhandigen.

siehe Anlage Nr.: 3

20. Dokumentation der Einwilligung der Patienten/Probanden:

siehe Anlage Nr.:4

21. Patienten-/Probanden-Dokumentationsbögen:

siehe Anlage Nr.:5

Dresden, den 28. 3 .2018

.....
Leiter der Studie

.....
Direktor der Klinik/des Institutes

Anlage 1: Literatur *Neuronale olfaktorisch-emotionale Interaktionen bei Depressionen*

- 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., Kuschner, E. S., & Hyman, S. L. (2007). Olfaction and taste processing in autism. *Biological psychiatry*, *62*(9), 1015-1021.
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in cognitive sciences*, *14*(6), 277-290.
- 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.
- Button, K. S., Ioannidis, J. P., Mokrysz, C., Nosek, B. A., Flint, J., Robinson, E. S., & Munafò, M. R. (2013). Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(5), 365-376.
- 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. *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. *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. *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. doi:10.1016/j.jad.2013.12.026
- Croy, I., Symmank, A., Schellong, J., Hummel, C., Gerber, J., Joraschky, P., & Hummel, T. (2014b). Olfaction as a marker for depression in humans. *Journal of affective disorders*, *160*, 80-86. doi:10.1016/j.jad.2013.12.026
- 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. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, *117*(5), 519-528.
- Desmond, J. E., & Glover, G. H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *Journal of neuroscience methods*, *118*(2), 115-128.
- Franz, M., Lemke, M. R., Meyer, T., Ulferts, J., Puhl, P., & Snaith, R. P. (1998). [German version of the Snaith-Hamilton-Pleasure Scale (SHAPS-D). Anhedonia in schizophrenic and depressive patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *66*(9), 407-413. doi:10.1055/s-2007-995279
- Friston, K. (2012). Ten ironic rules for non-statistical reviewers. *NeuroImage*, *61*(4), 1300-1310.
- 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. *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.

- Klinitzke, G., Romppel, M., Hauser, W., Brahler, E., & Glaesmer, H. (2012). [The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): psychometric characteristics in a representative sample of the general population]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, *62*(2), 47-51. doi:10.1055/s-0031-1295495
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). " Sniffin'sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, *34*(4), 222-226.
- Kuhner, C., Burger, C., Keller, F., & Hautzinger, M. (2007). [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt*, *78*(6), 651-656. doi:10.1007/s00115-006-2098-7
- Leonard, B. E. (1984). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Pol J Pharmacol Pharm*, *36*, 561-569.
- Lombion-Pouthier, S., Vandel, P., Nezelof, S., Haffen, E., & Millot, J. L. (2006). Odor perception in patients with mood disorders. *Journal of affective disorders*, *90*(2-3), 187-191. doi:10.1016/j.jad.2005.11.012
- Lundqvist, D., Flykt, A., & Öhman, A. (Producer). (1998). The Karolinska Directed Emotional Faces – KDEF.
- 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. *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. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.05.012
- 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. *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). *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.
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., . . . Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry Res*, *168*(3), 242-249. doi:10.1016/j.psychres.2008.05.006
- 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.

Anlage 2: Versuchsplan *Neuronale olfaktorisch-emotionale Interaktionen bei Depressionen*

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 kortikal-medialen Nuclei der Amygdala. Alle diese Strukturen sind stark miteinander verbunden. Der OB ist zusätzlich indirekt mit sekundären und tertiären olfaktorischen Kortizes 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, A. Symmank, 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, Nzelof, 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, A. Symmank, 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). SStrukturelle 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 olfaktorischen 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 strukturelle Änderung des 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% (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 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 schlagen daher vor, dass die Auswertung des Einflusses von Geruchsverarbeitung auf Depression über die bisherigen Analyseschritte hinausgehen und neuronale Netzwerke in den Fokus rücken muss. Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass die Analyse von großen Hirnnetzwerken von fundamentaler Bedeutung für das Verständnis des menschlichen Hirnes ist (Bressler & Menon, 2010).

Wir vermuten, dass Riechreize affektive neuronale Netzwerke erreichen (Ilona Croy & Hummel, 2016) und dass vor allem das Salienznetzwerk durch olfaktorische Informationen gespeist wird, die kritisch für die neuronale Balance in diesem Netzwerk sind. In dem Forschungsvorhaben soll daher den Fragen nachgegangen werden, A) ob ein vermindertes OB Volumen bei Patienten mit Depressionen mit einer verminderten olfaktorischen Verarbeitung im OB einhergeht und B) ob ein vermindertes OB Volumen von einer reduzierten neuronalen Aktivi-



B) 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.

Weitere Fragebögen die zur besseren Symptom-/Stichprobenbeschreibung zur Anwendung kommen sind der **BDI II** (Kuhner, Burger, Keller, & Hautzinger, 2007), der **CTQ** (Klinitzke, Romppel, Hauser, Brahler, & Glaesmer, 2012) und der **SHAPS-D** (Franz et al., 1998).

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Gesunde Probanden: Psychisch unauffällig im PHQ Screening
- Patienten: Diagnose einer Major Depression
- Älter als 18 Jahre
- Einwilligung in die Mitteilung von Zufallsbefunden im MRT

Ausschlusskriterien:

- wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können
- akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen
- zusätzliche relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich, bzw. mit hirnrnorganischen Grunderkrankungen

- Gründe die gegen die Durchführung eines MRT sprechen, so dürfen bei der Magnetresonanztuntersuchung Personen mit Herzschrittmacher nicht teilnehmen. Die Magnetresonanztuntersuchung darf bei allen Personen, die irgendeine Art von Metall in ihrem Körper haben (z.B. Gefäßclips, Gelenkprothesen, Zahnspangen, Granat- und sonstige Metallsplitter, Spirale, Akupunkturnadeln, Tätowierungen) oder auch bei Personen mit Platzangst nicht in jedem Fall durchgeführt werden.
- Schwangerschaft

Untersuchungsablauf

Nach Aufklärung über die Studie und Einwilligung mit Unterschrift der Einwilligungserklärung wird die Untersuchung durchgeführt. Zunächst wird die Fragebogenerhebung, Anamnese und Riechtestung erfolgen. Es erfolgt danach 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 wird es drei randomisierte Durchläufe (3 Sequenzen) basierend auf einem emotional oddball paradigm geben:

- 1) Randomisierte Präsentation von lachenden und neutralen Gesichtsausdrücken, welche die Probanden über einen an der Kopfspule angebrachten Spiegel sehen können. Auf jedes lachende Gesicht wird mit Knopfdruck reagiert. (event related design mit circa. 170 - 180 Bilddarbietungen: emotionale vs. neutrale Bilder (genommen werden validierte Gesichtsausdrücke der folgenden Datenbanken: NimStim facial database (Tottenham et al., 2009) and the Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF (Lundqvist, 1998))
- 2) Wie in 1), nun mit zusätzlicher olfaktorischer Stimulierung durch einen positiven Geruch (Schokolade oder Flieder)
- 3) Wie in 1), nun mit mechanischer trigeminaler Stimulation via Luftstoß auf die Stirn.

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 Saliensnetzwerken anschließen.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Anlage 3b: Probandeninformation Studienteil B und C

Universitätsklinikum Dresden

Klinik für Psychotherapie und Psychosomatik
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden



STUDIENTITEL: **Neuronale olfaktorisch-emotionale Interaktionen bei Depressionen**

Diese Untersuchung wird durchgeführt nach den Prinzipien der „World Medical Association's Declaration of Helsinki“

Sehr geehrte Frau / Sehr geehrter Herr

Sie wurden von dem Studienleiter nach Ihrer Bereitschaft gefragt, an einer Studie zum Riechen teilzunehmen. Im Folgenden möchten wir Ihnen wichtige Informationen über das Anliegen dieser Studie und die geplanten Untersuchungen geben. Bitte lesen Sie die folgenden Informationen sorgfältig durch und wenden Sie sich bei Unklarheiten oder zusätzlichen Fragen an den Studienleiter.

HINTERGRUND UND ZIEL DER STUDIE:

Gerüche lösen schnell emotionale Erinnerungen und Gefühle aus und es ist bekannt, dass Gerüche teilweise in den gleichen Hirnarealen verarbeitet werden, die auch für die Verarbeitung von Gefühlen zuständig sind. Wir konnten in unseren bisherigen Arbeiten zeigen, dass Depressionen mit einer verminderten Riechleistung einhergehen. In dem hier beantragten Projekt wird nach Ursachen Mechanismen gesucht, die den Zusammenhang zwischen Riechen und Depressionen erklären.

Wir vermuten, dass ein vermindertes Volumen am Riechkolben (Bulbus Olfactorius) bei Patienten mit Depressionen zu einer Verminderten Weiterleitung olfaktorischer Informationen in emotional wichtige Hirngebiete führt. Dies könnte dann die Funktionsweise der sogenannten Emotionszentren ungünstig beeinflussen. Die genaue Funktionsweise und die genauen Hirnbahnen, auf denen Gerüche emotional verarbeitet werden, sind jedoch nicht bekannt. Es sollen daher in einer Bildgebungsstudie (funktionelle Magnetresonanztomographie) überprüft werden, ob Personen mit Riechstörungen emotionale Reize anders verarbeiten, als Personen mit völlig intaktem Geruchsvermögen.

EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

In die Studie werden insgesamt 30 Patienten mit Depressionen und 30 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen.

Einschlusskriterien

- Gesunde Probanden: Psychisch unauffällig im PHQ Screening
- Patienten: Diagnose einer Major Depression
- Älter als 18 Jahre
- Einwilligung in die Mitteilung von Zufallsbefunden im MRT

Ausschlusskriterien:

- wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können
- akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen
- zusätzliche relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich, bzw. mit hirnorganischen Grunderkrankungen
- Gründe die gegen die Durchführung eines MRT sprechen, so dürfen bei der Magnetresonanztomographie Personen mit Herzschrittmacher nicht teilnehmen. Die Magnetresonanztomographie darf bei

allen Personen, die irgendeine Art von Metall in ihrem Körper haben (z.B. Gefäßclips, Gelenkprothesen, Zahnsplangen, Granat- und sonstige Metallsplinter, Spirale, Akupunkturnadeln, Tätowierungen) oder auch bei Personen mit Platzangst nicht in jedem Fall durchgeführt werden.

- Schwangerschaft

METHODIK DER UNTERSUCHUNGEN:

Wir werden Ihnen u.a. Fragen stellen zu Geschlecht, Körpermaßen, Gewicht, Bildungsstand, Medikamenteneinnahme und therapeutischer Begleitung. Außerdem bitten wir Sie Fragebögen zu traumatischen Erlebnissen in Ihrer Kindheit und Ihrem Genussgefühl im Alltag, sowie zwei weitere Kurzfragebögen für psychische Beschwerden auszufüllen.

Das Ausfüllen der Fragebögen findet an einem Tablet-Computer statt. Dieser speichert Ihre Angaben pseudonymisiert auf einem Server des Rechenzentrums des UKD. Danach werden wir eine standardisierte Riechprüfung durchführen. Dazu werden Ihnen Riechstifte angeboten, und Sie sollen angeben, ob die Stifte riechen und wonach die Stifte riechen.

Die Untersuchung wird in zwei Sitzungen unterteilt:

Ihnen wird im Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) -Scanner in drei verschiedenen Durchgängen ein Geruch (Schokolade, Flieder oder Teer) dargeboten und in drei verschiedenen Durchgängen werden Ihnen Gesichtsausdrücke präsentiert. Wobei Sie auf die lachenden Gesichtsausdrücke bitte immer mit Knopfdruck reagieren. In einem Durchgang wird Ihnen zusätzlich zu den Gesichtsausdrücken noch ein angenehmer Duft präsentiert (Flieder oder Schokoladen Duft). In einem weiteren Durchgang erhalten Sie zusätzlich zu den Gesichtsausdrücken einen sanften Luftstoß auf Ihre Stirn. Sie werden jeweils gebeten zu bewerten, wie angenehm und wie intensiv sie die Gerüche und die Bilder finden. Zusätzlich wird eine T1 gewichtete anatomische Sequenz akquiriert (eine Aufnahme des Gehirns, während sie ruhig daliegen und nichts tun) um die Gehirne normalisieren zu können.

Insgesamt dauert das Experiment im Scanner ungefähr 45 Minuten. Kontrastmittel werden nicht eingesetzt. Die Studie wird in einem 3 Tesla Scanner der Universität Dresden durchgeführt. Die Magnetresonanztomographie ist ein nichtinvasives, bildgebendes Verfahren, bei dem keine Röntgenstrahlen verwendet werden. Nebenwirkungen sind nicht zu erwarten.

RISIKEN DER STUDIE:

Das Risiko der Untersuchung ist insgesamt als sehr gering einzuschätzen. In den Riechstiften kommen Duftstoffe zur Anwendung, die im Alltag vorkommen und in den angewendeten Techniken sowie den verwendeten Konzentrationen als harmlos eingestuft werden. Die Magnetresonanztomographie bedeutet keine Strahlenbelastung für den Patienten und ist bei Beachtung entsprechender Ausschlusskriterien eine sehr sichere Routine-technik. Allerdings können hinsichtlich der Durchführung des MRTs folgende Nebenwirkungen auftreten: leichte bis mäßige Kopfschmerzen; sehr selten: Erstmanifestation einer Furcht vor engen Räumen (Klaustrophobie); extrem selten: Ohrgeräusche (Tinnitus). Kontrastmittel werden nicht eingesetzt.

Hinweis: Die Haftpflichtversicherung des Universitätsklinikums kommt nur für verschuldensabhängige Schäden auf.

ANFORDERUNG AN DIE TEILNEHMER:

Sie nehmen an einer medizinischen Untersuchung teil. Aufgrund von gesetzlichen Bestimmungen ist es daher notwendig, dass Sie Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie schriftlich erteilen.

Ob Sie an der Studie teilnehmen wollen, ist ausschließlich Ihre freie Entscheidung. Sollten Sie von einer Teilnahme absehen oder zwischenzeitlich Ihre Einwilligung widerrufen wollen, so sind Sie dazu ohne Angabe von Gründen berechtigt. Durch den Widerruf der Einwilligung entstehen Ihnen keinerlei Nachteile in der Behandlung oder anderweitig. Auch der Studienleiter ist aus medizinischer Sicht oder organisatorischen Gründen jederzeit berechtigt, ihre Teilnahme an der Studie zu beenden. Für das Universitätsklinikum besteht eine Betriebshaftpflichtversicherung, allerdings keine Wegeunfallversicherung und keine Unfallversicherung. Fragen zum Experiment können jederzeit gestellt werden.

AUFBEWAHRUNG DER DATEN:

Ihre Daten (Alter, Geschlecht, fMRT Daten sowie Fragebogendaten) werden pseudonymisiert (mit einem Code, aber ohne Nennung des Namens) in der Klinik für Psychotherapie und Psychosomatik und im Zentrum für Riechen und Schmecken für einen Zeitraum von 10 Jahren gespeichert. Die erhobenen Daten werden zusätzlich im

Zentrum für Riechen und Schmecken ([REDACTED]) und in dem Institut und der Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie ([REDACTED]) verarbeitet und gespeichert. Zugriff auf Ihre Daten haben nur die an der Studie beteiligten Forscher.

DATENSCHUTZ: Im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten werden auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und in verschlüsselter Form (ohne Namens- und Initialiennennung) wird der Ethikkommission an der TU Dresden Einsicht ermöglicht, soweit dies zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie erforderlich ist.

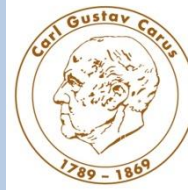
Ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers und der Ethikkommission kann in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme wird der Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht entbunden werden.

Anlage 4: Einwilligungserklärung Studienteil B und C

Universitäts-Klinik Dresden

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden; Tel. 0351-458-4189



STUDIENTITEL: Neuronale olfaktorisch-emotionale Interaktionen bei Depressionen

Hiermit erkläre ich, den Aufklärungsbogen „Information zur Studie – Studienteil B und C“ gelesen und verstanden zu haben. Evtl. aufgetretene Unklarheiten wurden mir ausführlich und klar verständlich erläutert. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen vorzeitig aus der Untersuchung ausscheiden kann. Über Nutzen und Risiken der an mir vorgenommenen Untersuchung bin ich aufgeklärt worden und willige in die Prüfbedingungen ein. Ich erkläre meine freiwillige Einwilligung in die Teilnahme an der vorgesehenen Untersuchung.

Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Auch für die Zukunft ist ein Widerruf in der Einwilligung in die Datenverarbeitung möglich. Bitte melden Sie sich in diesem Fall bei der Studienleiterin ([REDACTED]). Im Fall dieses Widerrufs willige ich ein, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist.

Ja nein

Die erhobenen Daten werden in der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (Dr. Ilona Croy) und zusätzlich im Zentrum für Riechen und Schmecken ([REDACTED]) und in dem Institut und der Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie ([REDACTED]) verarbeitet und gespeichert. Ich erkläre meine Einwilligung in die zusätzliche Datenverarbeitung.

Ja nein

Name, Vorname: _____

Ort, Datum, Unterschrift des Probanden: _____

durch Name, Vorname, Funktion der aufklärenden Person: _____

Unterschrift der aufklärenden Person: _____

Die Untersuchung im Kernspintomographen dient nicht medizinisch-diagnostischen, sondern ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken und ist auf das forschungsnotwendige Minimum beschränkt. Eine vollständige und umfassende Diagnostik von möglichen Erkrankungen des Gehirns und des Schädels ist auf Basis der angefertigten Aufnahmen deshalb nicht möglich. Sollten wir Auffälligkeiten bemerken, werden wir die erhobenen Daten gegebenenfalls mit ärztlichen Kollegen anderer Abteilungen des Universitätsklinikums besprechen. Bei abklärungsbedürftigen Auffälligkeiten werden wir Sie informieren und Ihnen nahe legen, den Befund klären zu lassen. Bitte beachten Sie, dass Informationen über solche Auffälligkeiten sich nachteilig auswirken können, wenn Sie bspw. eine Lebens- oder Berufsunfähigkeitsversicherung abschließen möchten.

Die Information zur Diagnostik und Bewertung der MRT Befunde habe ich zur Kenntnis genommen und willige darin ein.

Name, Vorname: _____

Ort, Datum, Unterschrift des Probanden: _____

Im Falle von Fragen zu Ihren Rechten als Proband und im Falle von aufgetretenen unerwünschten Folgen der Studie wenden Sie sich bitte an die Leiterin der Studie [REDACTED]

