

**Aus den Klinischen Neurowissenschaften
(Leiterin: Prof. Dr. med. Dr. med. vet. Hannelore Ehrenreich)
Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin
Göttingen**

**Geruchswahrnehmung und -interpretation schizophrener
PatientInnen: Evaluation im Rahmen einer multizentri-
schen Querschnittserhebung**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität Göttingen

vorgelegt von

Constanze Hilmes-Wingerter, geb. Hilmes

aus

Nürnberg

Göttingen 2017

Dekan:

Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Doktormutter:

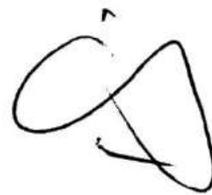
Prof. Dr. med. Dr. med. vet. H. Ehrenreich

Korreferent:

Prof. Dr. med. D. Liebetanz

Datum der mündlichen Prüfung: 8. März 2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Geruchswahrnehmung und -interpretation schizophrener PatientInnen: Evaluation im Rahmen einer multi-zentrischen Querschnittserhebung“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a final downward stroke, positioned above the name.

Göttingen, den 7. März 2018

Constanze Hilmes-Wingerter

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	1
1.1	Schizophrenie – Aspekte einer Erkrankung.....	1
1.1.1	Entwicklung des heutigen Schizophreniekonzepts	1
1.1.2	Schizophrenie als klinische Endpunktdiagnose	2
1.1.3	Epidemiologie und Prognose	3
1.1.4	Ätiologie	4
1.2	Geruchswahrnehmung	5
1.2.1	Olfaktion als Gegenstand neuropsychiatrischer Forschung	5
1.2.2	Grundlegende Prinzipien der Geruchswahrnehmung.....	6
1.2.3	Olfaktometrie.....	7
1.2.4	Einflüsse auf den Geruchssinn.....	8
1.3	Der im Rahmen der Schizophrenie veränderte Geruchssinn.....	9
1.3.1	Olfaktorische Defizite und Veränderungen	9
1.3.1.1	Olfaktorisches Erkennen	9
1.3.1.2	Olfaktorisches Interpretieren, insbesondere hedonisches Bewerten	20
1.3.2	Olfaktorische Defizite schizophrener PatientInnen und ihre morphologische Entsprechung.....	27
1.3.3	Olfaktorische Defizite aus genetischer Perspektive	27
1.4	Fragestellung.....	28
2	Material und Methoden.....	30
2.1	Multizentrische Querschnittserhebung der Göttingen Research Association for Schizophrenia (GRAS).....	30
2.2	Beschreibung der Stichproben	33
2.2.1	Schizophrene TeilnehmerInnen (SZ)	33
2.2.2	Gesunde TeilnehmerInnen (HC)	33
2.3	Olfactory Recognition, Naming, and Interpretation Test – Geruchstestung im Rahmen von GRAS.....	34
2.3.1	Struktur der olfaktorischen Testbatterie.....	34
2.3.2	Praktische Durchführung des ORNI.....	36
2.3.3	Auswertung des ORNI: Olfaktorische Ebenenscores	36
2.3.3.1	Olfaktorisches Erkennen	36
2.3.3.2	Olfaktorisches Benennen	37
2.3.3.3	Olfaktorisches Interpretieren	37
2.3.4	Potentielle Einflussfaktoren auf Geruchswahrnehmung	38
2.4	Verwendete nicht-olfaktorische Testinstrumente	39

2.4.1	Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	39
2.4.2	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)	40
2.4.3	Leistungsprüfsystem-Subtest 3 (LPS3)	40
2.4.4	Cambridge Neurological Inventory (CNI).....	40
2.5	Datenanalyse	41
2.5.1	Statistische Auswertung	41
2.5.2	Bonferroni-Korrektur	43
2.5.3	Reliabilität der olfaktorischen Testbatterie (ORNI).....	43
2.5.4	Matching	43
2.5.5	Korrektur von Alterseinflüssen.....	43
3	Ergebnisse.....	45
3.1	Reliabilität der olfaktorischen Testung	45
3.2	SZ und HC im olfaktorischen Vergleich.....	45
3.2.1	Geruch 1 bis 4: Erkennen.....	46
3.2.2	Geruch 5 bis 10: Benennen und Interpretieren	46
3.2.3	Olfaktion im Gruppenvergleich: Ebenenscores	56
3.2.4	Mögliche demographische Einflüsse auf Olfaktion	56
3.3	Olfaktorisches Interpretieren im Extremgruppenvergleich.....	57
3.3.1	High (Olfactory) Interpretation Performers versus gesunde Kontrollen	58
3.3.2	Low (Olfactory) Interpretation Performers versus gesunde Kontrollen	58
3.3.3	High versus Low (Olfactory) Interpretation Performers	59
3.4	HIP und LIP im klinischen Vergleich	60
4	Diskussion.....	64
4.1	Studienvoraussetzungen und -realisierung	64
4.2	Olfaktorische Testung bei GRAS.....	65
4.2.1	Konzeption	65
4.2.2	Erkennen, Benennen und Interpretieren im Vergleich von SZ und HC.....	66
4.3	Olfaktorisches Interpretieren.....	67
4.3.1	Extremgruppenvergleich	67
4.3.2	Kognition und Olfaktion – eine Annäherung.....	68
4.3.3	Ausprägung schizophrener Symptomatik in den Extremgruppen.....	69
5	Zusammenfassung	73
6	Anhang.....	74
	Anhang A ProbandInneninformation	74
	Anhang B Messinstrumente der GRAS-Studie in der Übersicht	75

Anhang C Olfaktionstestung in der Gras-Studie: Der ORNI, Olfactory Recognition, Naming, and Interpretation Test.....	76
Anhang D Verwendete nicht-olfaktorische Testinstrumente	78
D_1 PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al. 1987)	78
D_2 MWT-B, Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (Lehrl 1999)	79
D_3 LPS3, Leistungsprüfsystem Untertest 3 (Horn 1983).....	80
D_4 CNI, Cambridge Neurological Inventory (Chen et al. 1995).....	81
7 Literaturverzeichnis	85

Abkürzungsverzeichnis

AD (w) / (w/o)P	Affective Disorder with (w) or without (w/o) Psychosis / affektive Erkrankung mit oder ohne Psychose
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder / Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung
alterskorr.	alterskorrigierte Werte
AP	affektive Psychose
APA	American Psychiatric Association
BP	Bipolar Disorder / bipolare Störung
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BSIT	Brief Smell Identification Test
CAARMS	Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States
CHR	Clinical High Risk for Psychosis / Psychose-HochrisikopatientInnen
CHR(N)C	CHR (Non) Converter / CHR ohne / mit Krankheitsentwicklung
CIT	Colour Identification Test
CNI	Cambridge Neurological Inventory
CPZ-Ä	Chlorpromazin-Äquivalent
CR	Clinical Risk / jugendliche Risiko-PatientInnen für SZ
CSERP	Chemosensory event-related potential / chemosensorisch evoziertes Potential
CVLT	California Verbal Learning Test
DIGS	Diagnostic Interview for Genetic Studies
DS	Defizitsyndrom (primäre Negativsymptomatik)
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 th edition (text revision) / Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen (Übersetzt nach der Textrevision der vierten Auflage)
EEG	Elektroenzephalogramm
ESR	Emotional Self-Rating Scale
FDR	First-Degree Relatives / Verwandte 1. Grades
FIGS	Family Interview for Genetic Studies
GAF	Global Assessment of Functioning
GR	Genetic Risk / jugendliche PatientInnen mit SZ bei Verwandten 1. Grades
GRAS	Göttingen Research Association for Schizophrenia
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
HC	Healthy Controls / gesunde KontrollprobandInne
HIP	High Olfactory Interpretation Performers / SZ-PatientInnen mit olfaktorischem Interpretationsvermögen > 90. Perzentile
HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
k.A.	keine Angabe
KV	Kovariate

LIP	Low Olfactory Interpretation Performers / SZ-PatientInnen mit olfaktorischem Interpretationsvermögen < 10. Perzentile
LOFS	Levels of Functioning Scale
LPS3	Leistungs-Prüfsystem Subtest 3
LR	Low Risk / jugendliche PatientInnen mit geringem Risiko für SZ
MC	Multiple Choice
MD	Major Depression / Depression
MMSE	Mini Mental State Examination
MOT	Munich Olfaction Test
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest
n	Anzahl
NAP	nichtaffektive Psychose
ND	Non-Defizitsyndrom (Subtyp ohne vorherrschende Negativsymptomatik)
NFM	nichtpsychotische Familienmitglieder
NN	neuroleptic-naïve / ohne neuroleptische Behandlung
NR	NichtraucherIn
n.s.	nicht signifikant
ORNI	Olfactory Recognition, Naming, and Interpretation Test
p	Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanzniveau
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PAS	Premorbid Assessment in Scale
PD	Psychotic Disease / Psychose
PEA	Phenyl-Ethyl-Alkohol
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIT	Picture Identification Test
Q(O)LS	Quality of Life Scale
R	RaucherIn
r	Korrelationskoeffizient
R ²	Bestimmtheitsmaß / aufgeklärter Anteil der Varianz einer abhängigen Variablen
r _s	Spearman's Rangkorrelationskoeffizient
SAM	Self-Assessment Manikin
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SCID /SKID	Structured Clinical Interview for DSM-IV / Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV
SCWT	Stroop Color-Word Test
SDS	Schedule for the Deficit Syndrome
SIPS	Structured Interview for Prodromal Syndromes
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, Firma für Statistik- und Analyse-Software
SHAPS	Snaith-Hamilton Pleasure Scale

SOFAS	Social and Occupational Functioning Assessment Scale
SOPS	Scale of Prodromal Symptoms
STT	Smell Threshold Test
SZ	Schizophrenie bzw. schizophrene PatientInnen
UHRP	Ultra High Risk for Psychosis / Psychose-Hochrisiko-PatientInnen
UHR-NP	Ultra High Risk for Psychosis, not transitioned / Psychose-HochrisikopatientInnen ohne Krankheitsentwicklung
UHR-P	Ultra High Risk for Psychosis, transitioned / Psychose-HochrisikopatientInnen mit Krankheitsentwicklung
UHRS	UHRP developing Schizophrenia / Psychose-Hochrisiko-PatientInnen mit SZ
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VERP	visual event-related potentials / visuell sensorisch evozierte Potentiale
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale revised
WAIS III	Wechsler Adult Intelligence Scale 3 rd edition
(M)WCST	(Modified) Wisconsin Card Sorting Test
WMS(-R)	Wechsler Memory Scale (Revised)
YMRS	Young Mania Rating Scale
ZSCS	Zigler Social Competence Scale

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Kooperierende Zentren der GRAS-Studie (Ribbe et al. 2010)	31
Abbildung 2: Olfaktorische Konzeption des ORNI	34
Abbildung 3: Qualitatives Profil der Gerüche 6 bis 10	37
Abbildung 4: Schizophrene ORNI-TeilnehmerInnen mit Extremgruppen	38
Abbildung 5: Cronbach`s α =,564.....	45
Abbildung 6: Erkennen von Geruch 1 bis 4	45
Abbildung 7: Benennen von Geruch 5 bis 10	46
Abbildung 8: Interpretieren von Geruch 5 bis 10	46
Abbildung 9: Erkennen von Geruch 1 bis 4	47
Abbildung 10: Benennen von Geruch 5 bis 10	48
Abbildung 11: Interpretieren von Geruch 5	49
Abbildung 12: Interpretieren von Geruch 6	50
Abbildung 13: Interpretieren von Geruch 7	51
Abbildung 14: Interpretieren von Geruch 8	52
Abbildung 15: Interpretieren von Geruch 9	53
Abbildung 16: Interpretieren von Geruch 10	54
Abbildung 17: Interpretieren einzelner Geruchsqualitäten	55
Abbildung 18: Olfaktorische Ebenenscores von SZ und HC im Vergleich	56
Abbildung 19: Olfaktorische Ebenenscores von HIP und HC im Vergleich	62
Abbildung 20: Olfaktorische Ebenenscores von LIP und HC im Vergleich	62
Abbildung 21: Olfaktorische Ebenenscores von LIP und HIP im Vergleich	62

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Dreidimensionales Schizophrenie-Modell (Andreasen 1995; APA 2000; Liddle 1987; Liddle und Barnes 1990; Löffler und Häfner 1999)	1
Tabelle 2: Diagnosekriterien der Schizophrenie gemäß DSM-IV-TR (APA 2000; Saß et al. 2003).....	2
Tabelle 3: Diagnosekriterien der schizoaffektiven Störung gemäß DSM-IV-TR (APA 2000; Saß et al. 2003).....	3
Tabelle 4: Originalarbeiten über olfaktorische Wahrnehmung, insbesondere Erkennen, in der Übersicht	12
Tabelle 5: Originalarbeiten über olfaktorisches Interpretieren, insbesondere hedonisches Bewerten, in der Übersicht.....	22
Tabelle 6: Liste der kooperierenden Zentren der GRAS-Studie	32
Tabelle 7: Schizophrene und gesunde TeilnehmerInnen.....	33
Tabelle 8: Geruch 1 bis 4: Multiple Choice.....	35
Tabelle 9: Geruch 5 bis 10: Freies Textfeld und binäre Matrix.....	35
Tabelle 10: Demographie und Kognition von SZ und HC im Vergleich	57
Tabelle 11: Demographie und Kognition von HIP und HC im Vergleich.....	58
Tabelle 12: Demographie und Kognition von LIP und HC im Vergleich	59
Tabelle 13: Demographie und Kognition von LIP und HIP im Vergleich	60
Tabelle 14: Klinischer Vergleich von HIP und LIP einschließlich Kovarianzanalyse krankheitsbedingter Einflussfaktoren	63

1 Einführung

1.1 Schizophrenie – Aspekte einer Erkrankung

1.1.1 Entwicklung des heutigen Schizophreniekonzepts

Der Begriff der Schizophrenie hat eine vielfältige Entwicklung und Differenzierung durchlaufen. Emil Kraepelin (1856-1926) definierte in Abgrenzung vom „manisch-depressiven Irresein“, der heutigen affektiven bipolaren Störung, die „Dementia praecox“ (Kraepelin 1893) als „vorzeitige Verblödung“ – unsere heutige Schizophrenie. Er schilderte die Erkrankung als cerebrale Funktionsstörung mit paranoidem, hebephrenem und katonem Subtypus (Kraepelin 1893).

Der Begriff „Schizophrenie“ selbst, das „Spaltungsirresein“, geht auf Eugen Bleuler (1857-1939) zurück. Er betonte die Spaltung seelischer Prozesse bzw. das Zerfließen der Persönlichkeit und sprach angesichts des heterogenen Krankheitsbildes von der „Gruppe der Schizophrenien“ (Bleuler 1911).

Hieraus entwickelte Kurt Schneider (1887-1967) einen phänomenologischen Ansatz mit Symptomen ersten und zweiten Ranges (Schneider 1992) – ein wesentlicher Vorläufer des heutigen operationalisierten Diagnoseverständnisses mit Systemen wie ICD, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, (WHO 1992) und DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (APA 2000).

Die dichotome Benennung von Positiv- und Negativsymptomatik (Crow 1980) entspricht einem zunehmend dimensionalen Denkansatz. Mittels Faktorenanalysen wird ein psychopathologisches Krankheitsmodell entwickelt, dargestellt in Tabelle 1, welches Dysfunktionen verschiedener Hirnareale widerspiegelt.

Tabelle 1: Dreidimensionales Schizophrenie-Modell

(Andreasen 1995; APA 2000; Liddle 1987; Liddle und Barnes 1990; Löffler und Häfner 1999)

Realitätsverzerrung (floride psychotische Symptomatik)	Positivsymptomatik	<ul style="list-style-type: none">• Wahnphänomene• Halluzinationen
Desorganisation	Positivsymptomatik	<ul style="list-style-type: none">• bizarres Verhalten• inadäquater Affekt• formale Denkstörungen• desorganisierte Sprache
Verarmung der Psychomotorik	Negativsymptomatik	<ul style="list-style-type: none">• Affektverflachung• Antriebsmangel• Willensschwäche• Anhedonie• Konzentrationsstörungen• Sprachverarmung• sozialer Rückzug

Tabelle 2: Diagnosekriterien der Schizophrenie gemäß DSM-IV-TR
(APA 2000; Saß et al. 2003)

A	Charakteristische Symptome: mindestens zwei der folgenden, jedes bestehend für einen erheblichen Teil einer Zeitspanne von einem Monat (oder weniger, falls erfolgreich behandelt).
	<ul style="list-style-type: none"> (1) Wahn, (2) Halluzinationen, (3) desorganisierte Sprechweise (z. B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit), (4) grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten, (5) negative Symptome, d.h. flacher Affekt, Alogie oder Willensschwäche
	Nur ein Kriterium A-Symptom ist erforderlich, wenn der Wahn bizarr ist oder wenn die Halluzinationen aus einer Stimme bestehen, die einen fortlaufenden Kommentar über das Verhalten oder die Gedanken des Betroffenen abgibt oder wenn zwei oder mehrere Stimmen sich miteinander unterhalten.
B	Soziale / berufliche Leistungseinbußen
C	Dauer: Zeichen des Störungsbildes halten für mindestens sechs Monate an. Die sechsmonatige Periode muss mindestens einen Monat mit Symptomen (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) umfassen, die das Kriterium A (d.h. floride Symptome) erfüllen und kann Perioden mit prodromalen oder residualen Symptomen einschließen.
D	Ausschluss von schizoaffectiver und affectiver Störung
E	Ausschluss von Substanzeinfluss / medizinischem Krankheitsfaktor
Klassifikation des Längsschnittverlaufes (kann nur angewandt werden, nachdem mindestens ein Jahr seit dem ersten Einsetzen florider Symptome vergangen ist):	
	Episodisch mit Residualsymptomen zwischen den Episoden; bestimme auch, ob mit ausgeprägten negativen Symptomen
	Episodisch ohne Residualsymptome zwischen den Episoden
	Kontinuierlich; bestimme auch, ob mit ausgeprägten negativen Symptomen
	Einzelne Episode teilremittiert; bestimme auch, ob mit ausgeprägten negativen Symptomen
	Einzelne Episode vollremittiert; bestimme auch, ob mit ausgeprägten negativen Symptomen
	Anderes oder unspezifisches Muster
Aufgrund der komplexen heterogenen Gruppierung des Krankheitsspektrums kann je nach dem vorherrschenden klinischen Zustandsbild zwischen dem paranoiden, desorganisierten, katatonen, undifferenzierten und residualen Subtypus unterschieden werden.	

1.1.2 Schizophrenie als klinische Endpunktdiagnose

Auch heute beruht die Diagnose einer Schizophrenie – nach Ausschluss organischer Ursachen, trotz voranschreitender Suche nach Biomarkern (Pantelis et al. 2009) – auf dem psychopathologischen Befund. Hierfür stehen die operationalisierten und internati-

onal angewandten Diagnosesysteme, zum Zeitpunkt der Datenerhebung ICD-10 (WHO 1992) und DSM-IV-TR (APA 2000), zur Verfügung, welche auf Basis der vorgestellten Krankheitskonzepte entwickelt wurden. Bei weitgehender Übereinstimmung beider Systeme sind für die klinischen Einschätzungen der vorliegenden Arbeit die Kriterien des DSM maßgeblich. Diese sind für Schizophrenie in Tabelle 2 und für die schizoaffektive Störung, eine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis mit ausgeprägter affektiver Komponente, in Tabelle 3 aufgeführt.

Im Gesamtbehandlungskonzept der Schizophrenie gemäß der S3-Leitlinie (DGPPN 2006) stellt die schwerpunktmäßig antipsychotische Pharmakotherapie eine tragende Säule dar, je nach Indikation eingebettet in allgemeine und spezielle psychotherapeutische, soziotherapeutische und ergotherapeutische Maßnahmen. Als wesentliche Ziele gelten das Abklingen der psychischen Symptomatik, Kontrolle krankheitsbedingter kognitiver und sozialer Defizite sowie eine langfristige Rezidivprophylaxe.

Tabelle 3: Diagnosekriterien der schizoaffektiven Störung gemäß DSM-IV-TR (APA 2000; Saß et al. 2003)

A	Ununterbrochene Krankheitsperiode, während derer zu irgendeinem Zeitpunkt entweder eine Episode einer Major Depression, eine manische Episode oder eine gemischte Episode gleichzeitig mit Symptomen besteht, die das Kriterium A für Schizophrenie erfüllen.
	Beachte: Die Episode der Major Depression muss das Kriterium A1, depressive Verstimmung, einschließen.
B	Während derselben Krankheitsperiode haben Wahnphänomene oder Halluzinationen für mindestens zwei Wochen bei gleichzeitiger Abwesenheit ausgeprägter affektiver Symptome vorgelegen.
C	Symptome, die die Kriterien einer affektiven Episode erfüllen, bestehen während eines erheblichen Anteils an der gesamten Dauer der floriden und residualen Perioden der Krankheit.
D	Das Störungsbild geht nicht zurück auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Drogen, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors.
Bestimme den Typus:	
	Bipolarer Typus: Falls das Störungsbild eine manische oder gemischte Episode einschließt (oder eine manische oder eine gemischte Episode einschließt (oder eine manische oder eine gemischte Episode und Episoden einer Major Depression)
	Depressiver Typus: Falls das Störungsbild nur Episoden einer Major Depression einschließt.

1.1.3 Epidemiologie und Prognose

Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt bei ungefähr 1% (Jablensky et al. 1992; Perala et al. 2007), ebenso wie die weltweite Rate schizophrener Neuerkrankungen pro Jahr, unabhängig von geographischen und

kulturellen Einflüssen (Jablensky et al. 1992) oder Geschlechtszugehörigkeit (Häfner et al. 1994). Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen 22 und 32 Jahren, wobei Männer im Schnitt drei bis vier Jahre früher erkranken als Frauen (Häfner und an der Heiden 1999; Häfner et al. 1993; Häfner et al. 1994).

Nach dem ersten Schub, dem häufig eine im Schnitt fünf Jahre dauernde Prodromalphase mit meist unspezifischer oder Negativsymptomatik vorangeht (Häfner und an der Heiden 1999), zeigt die Erkrankung unterschiedliche Verlaufsformen. Die Positivsymptomatik tritt typischerweise episodisch im Sinne psychotischer Exazerbationen auf; die medikamentös schwer zu beeinflussende Negativsymptomatik ist in ihrem häufig kontinuierlichen Auftreten von großer prognostischer Bedeutung und prägend für das Ausmaß sozialer Behinderung (Andreasen 1995; Löffler und Häfner 1999).

Die Ergebnisse mehrerer Langzeitstudien (Bleuler 1972; Ciompi und Müller 1976; Huber et al. 1979; Shepherd et al. 1989) kann man vereinfacht zusammenfassen: Ein Drittel der Krankheitsverläufe zeigt nach der ersten Episode eine folgenlose Abheilung, ein weiteres Drittel ist von leichten bis mittelschweren Residuen bei erneuten Exazerbationen geprägt, das letzte Drittel weist beträchtliche chronifizierte Defizite auf.

Die Schizophrenie zählt wegen ihrer ausgeprägten Krankheitslast, u.a. durch geminderte Lebensqualität, reduzierte Lebenserwartung und soziale Stigmatisierung, zu den zehn Krankheiten mit der größten Beeinträchtigung für die Betroffenen weltweit (WHO 2008).

1.1.4 Ätiologie

Schizophrenie entsteht durch ein Zusammenspiel von polygen vererbter Vulnerabilität und modulierenden Umwelteinflüssen (Bayer et al. 1999; Gottesman und Shields 1967; Harrison und Weinberger 2005; Nuechterlein und Dawson 1984; van Os et al. 2008). Dabei werden die Einflüsse erblicher, einschließlich epigenetischer Vorgänge (van Os und Kapur 2009) in der Literatur unterschiedlich, aber durchgehend relativ hoch veranschlagt mit 64% (Lichtenstein et al. 2009) bzw. 73-90% (Sullivan et al. 2003), im Gegenzug zu beeinflussenden Lebensumständen mit 3-19% (Sullivan et al. 2003).

Als äußere Modulatoren von Relevanz seien unter anderem Komplikationen während Schwangerschaft oder Geburt (Cannon et al. 2002), Heranwachsen in urbaner Umgebung (Krabbendam und van Os 2005), Migrationshintergrund (Cantor-Graae und Selten 2005), kindliche Kopfverletzungen (Malaspina et al. 2001), Traumatisierungen (Morrison et al. 2003) und Cannabiskonsum (Moore et al. 2007) genannt.

Genetische Forschung begründende Zwillingsstudien ergaben für eineiige Zwillingspaare hinsichtlich der Erkrankung eine Konkordanzrate von 50% (Gottesman und

Shields 1967); entsprechend der polygenetischen Vererbung wurden mittlerweile Hunderte von Genen mit einem Erkrankungsrisiko assoziiert. Einige dieser Assoziationen konnten über viele Studien hinweg repliziert werden – u.a. DISC1, DTNBP1, NRG1, RGS4, MHC, CMYA5, TCF4, CAMKK2 (Chen et al. 2015; Sullivan 2005), des Weiteren scheinen immunologische Vorgänge eine Rolle zu spielen (Debnath et al. 2013).

Gegenwärtig wird eine veränderte synaptische Transmission als zentraler Bestandteil der mit Schizophrenie assoziierten neuronalen Pathophysiologie begriffen (Harrison und Weinberger 2005; Jarskog et al. 2007). Maßgebliche Änderungen der Informationsverarbeitung sind auf molekularer Ebene nachweisbar (Crow 1980; van Os und Kapur 2009). Makroskopisch werden im Krankheitsverlauf progrediente (Hulshoff Pol und Kahn 2008; Pantelis et al. 2005) strukturelle Hirnveränderungen beschrieben: Bildgebend konnte globale und regionale Minderung des Hirnvolumens, v.a. in Strukturen des medialen Temporallappens, bei gleichzeitiger Erweiterung der Ventrikel dargestellt werden (Wright et al. 2000) bzw. der Verlust grauer Substanz. Dieser ist insbesondere bei jugendlichen PatientInnen progredient (Thompson et al. 2001), im Verlauf ergibt sich eine Reduktion um insgesamt 2-6% (Gur et al. 1999).

Dabei gelten neuronale Entwicklungsstörungen und unbeschriebene neurodegenerative Prozesse als ursächlich für das Krankheitsbild (Jarskog et al. 2007). Letztere zeigen sich vor allem im Prodromal- und Anfangsstadium der Erkrankung progredient (Jarskog et al. 2007) und werden für den im Krankheitsverlauf zunehmenden kognitiven Abbau (Ehrenreich et al. 2007) verantwortlich gemacht. Kognitive Defizite wie Störungen von Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Konzentration und exekutiven Funktionen gelten mittlerweile als Schizophrenie-typische Symptomatik (Reichenberg et al. 2009), haben ihren Weg in den Katalog diagnostischer Kriterien allerdings noch nicht gefunden.

1.2 Geruchswahrnehmung

1.2.1 Olfaktion als Gegenstand neuropsychiatrischer Forschung

Obwohl dem Geruchssinn eine zentrale Bedeutung bei Genussfähigkeit und Lebensqualität, Warnung vor potentiell schädigenden Stoffen und basaler Kommunikation (z.B. Mutter-Kind-Beziehungen) zukommt, fand dieser in der Forschung erst allmählich Beachtung (Doty 2009). Bis heute ist der phylogenetisch älteste unserer Sinne derjenige, der am schwersten zu quantifizieren und entsprechend noch am wenigsten verstanden ist (Philpott et al. 2008).

Im Rahmen neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen (Eibenstein et al. 2005) geraten olfaktorische Wahrnehmungsdefizite u.a. als potentielle Biomarker (Pantelis et al. 2009) immer stärker in den Blickpunkt forscherschen Interesses. Olfaktorische Dys-

funktionen werden als ernstzunehmende Symptome und je nach Erkrankung als Frühwarnzeichen wahrgenommen (Martzke et al. 1997). Darüber hinaus werden unterschiedliche Ausprägungen und Kombinationen olfaktorischer Defizite als typisch für bestimmte Erkrankungen postuliert (Atanasova et al. 2008).

Im Rahmen der Schizophrenie selbst sind Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Geruchssinns, vor allem der Fähigkeit olfaktorischen Erkennens, hinlänglich erbracht (Moberg et al. 1999; Moberg et al. 2014). Eine Darstellung erfolgt in Kapitel 1.3. Eingeschränkte Geruchswahrnehmung im Vorfeld schizophrener Symptomatik und im direkten familiären Umfeld schizophrener PatientInnen wird gemeinhin als Hinweis auf eine bestimmte genetische Prädisposition für Schizophrenie im Sinne eines Endophänotyps gewertet (Rupp 2010).

Geruchswahrnehmung und -verarbeitung findet unter anderem im limbischen System statt. Genannt seien präfrontaler Cortex, ventromedialer Temporallappen, basales Frontalhirn und Diencephalon – Strukturen, die im Rahmen einer Schizophrenie betroffen (Moberg und Turetsky 2003) und für die krankheitstypischen Symptome verantwortlich sind: Somit fügen sich die olfaktorischen Defizite auch topographisch in das Krankheitsgeschehen ein.

1.2.2 Grundlegende Prinzipien der Geruchswahrnehmung

Olfaktorische Sinneseindrücke werden über die Riechbahn vermittelt (Albrecht und Wiesmann 2006; Buck und Axel 1991; Doty 2009; Moberg und Turetsky 2003; Sanders und Gillig 2009; Turetsky et al. 2003a; Turetsky et al. 2003b; Turetsky et al. 2003c): An den primären Sinneszellen der Riechschleimhaut der Regio olfactoria im oberen Nasenbereich werden molekulare Duftstoffe mittels eines höchst differenzierten Systems von Geruchsrezeptoren erkannt und codiert. Nachdem die Filae des ersten Hirnnervs, Nervus olfactorius, die Kalotte an der Lamina cribrosa des Os ethmoidale durchtreten haben, werden die Signale im Bulbus olfactorius, einer Ausstülpung des Telencephalons, topographisch organisiert und weitergeleitet. Neurone projizieren von dort über den Tractus olfactorius zu kortikalen olfaktorischen Verarbeitungszentren. Die initiale Geruchswahrnehmung mit olfaktorischem Erkennen und Diskrimination findet im medialen Temporallappen statt – schwerpunktmäßig im perirhinalen Cortex, der den Cortex piriformis einschließt, und im entorhinalen Cortex; in den Amygdalae entstehen emotionale und mnestiche Verknüpfungen. Die genannten Strukturen sind mit zahlreichen weiteren Assoziationszentren wie dem (Hypo)Thalamus, dem orbitofrontalen Cortex (Frontallappen), dem Hippocampus und der Insel verbunden.

Die emotionale Bewertung bzw. das hedonische Empfinden von Gerüchen erfolgt in einem zur Händigkeit ipsilateralen (Royet et al. 2003) hemisphärischen Regelkreis von orbitofrontalem Cortex, Temporalpol, oberem Gyrus frontalis, Hypothalamus, Gyrus subcallosus und Amygdala (Royet et al. 2001; Zald und Pardo 1997). Die Aktivität des Netzwerks steigt mit dem Zunehmen der emotionalen Empfindung und ist bei Frauen durchschnittlich stärker ausgeprägt als bei Männern (Royet et al. 2003).

Neben der beschriebenen olfaktorischen ist die trigeminale Komponente wichtiger Bestandteil der nasalen Chemorezeption – beide Systeme interagieren auf vielen Ebenen (Doty et al. 1978). Über den Nervus trigeminus, den fünften Hirnnerv, rufen Reizstoffe brennende, stechende, warme, kalte oder kribbelnde Empfindungen hervor und lösen Reflexe zum Schutz der Atemwege aus (Hummel und Livermore 2002).

Interessant für die Hirnforschung wird das olfaktorische System durch einige einzigartige Eigenschaften (Moberg und Turetsky 2003): Mit nur zwei Synapsen im Laufe der überwiegend ipsilateralen Informationsübertragung – also nur einer einzigen zwischen Rezeptor und primärem olfaktorischen Cortex – stellt die Riechbahn eine der direktesten bekannten Verbindungen zwischen Gehirn und Außenwelt dar. Weiterhin erklärt die Unmittelbarkeit der olfaktorischen Reizweiterleitung unter Umgehung des Thalamus – als erster filternder Instanz aller anderen Sinneseindrücke – den starken psychischen Einfluss von Gerüchen. Die lebenslange Fähigkeit der olfaktorischen Sinneszellen zur Regeneration, Differenzierung und Migration verspricht außerdem Erkenntnisgewinn bezüglich neuronaler Entwicklungsprozesse im Rahmen der schizophrenen Erkrankung.

Eine vereinfachende Hierarchie des olfaktorischen Wahrnehmungsprozesses unterscheidet periphere und zentrale oder primäre und sekundäre Vorgänge (Martzke et al. 1997): Funktionsverluste durch entsprechende strukturelle Schädigungen sind mittels psychophysikalischer Tests darstellbar. Die Schärfe der Geruchswahrnehmung als Riechfähigkeit an sich wird hierbei eng mit peripheren Strukturen in Verbindung gebracht; höhergradige Prozesse wie olfaktorisches Erkennen, Diskriminations- oder Erinnerungsvermögen sind corticalen Regionen zugeordnete, zentrale Vorgänge unterschiedlicher Komplexität.

1.2.3 Olfaktometrie

Geruchsfähigkeit bildet wie jede Sinnesqualität ein Zusammenspiel verschiedener Funktionen ab. Seit dem 19. Jahrhundert werden einzelne Facetten olfaktorischer Wahrnehmung definiert und dienen als Grundlage unterschiedlicher Testverfahren für Klinik und Forschung (Atanasova et al. 2008; Doty 2009; Eibenstein et al. 2005): Die Schärfe der Wahrnehmung kann durch Schwellentestungen ermittelt werden. Die nied-

rigste wahrnehmbare Konzentration, die Wahrnehmungsschwelle, reicht hierbei zum Erkennen des Geruchs selber allerdings noch nicht aus. Auch das im direkten Vergleich von Geruchsproben geprüfte Diskriminationsvermögen erfordert keine dezidierte Kenntnis des Geruchs. Die Fähigkeit, einzelne Gerüche korrekt zu erkennen, wird üblicherweise im Multiple-Choice-Verfahren getestet.

Allerdings können die einzelnen olfaktorischen Funktionen nicht isoliert betrachtet werden. Olfaktorisches Erinnerungsvermögen beeinflusst beispielsweise die weitere olfaktorische Wahrnehmung; vertraute Gerüche werden im Durchschnitt positiver wahrgenommen bzw. können besser unterschieden werden (Savic und Berglund 2000). Des Weiteren beeinflussen sich Intensität und hedonische Bewertung des Geruchs, also der Grad des durch den olfaktorischen Reiz ausgelösten Wohlempfindens: Konzentration und wahrgenommene Intensität des Geruchs entwickeln sich gleich-, Konzentration und wahrgenommenes Wohlempfinden gegensinnig. Genuss und Intensität eines olfaktorischen Stimulus sind dementsprechend stark negativ korreliert (Henion 1971).

1.2.4 Einflüsse auf den Geruchssinn

In Geruchstestungen, insbesondere auf dem Gebiet olfaktorischen Erkennens, schneiden Frauen über alle Altersstufen hinweg besser ab als Männer (Brand und Millot 2001; Doty et al. 1984b). Unabhängig davon verändert sich die Geruchsfähigkeit im Laufe des Lebens: Nach Höchstleistungen von der dritten bis einschließlich fünften Dekade folgt eine leichte Abnahme der Wahrnehmungsfähigkeit in der sechsten und siebten Dekade, ab dem 65. Lebensjahr von merklichem Ausmaß. Diese Entwicklung zeigt sich analog zur abnehmenden Wahrnehmungsfähigkeit anderer menschlicher Sinne im Rahmen des Alterungsprozesses (Doty et al. 1984b).

Passager verminderte Geruchsfähigkeit kann durch Infektionen des oberen Respirationstrakts, Schleimhautschwellungen und Sinusitiden verursacht werden. Bleibende Defizite können sich unter anderem im Rahmen von häufig viralen Infektionen, Erkrankungen und Raumforderungen oder ärztlichen Eingriffen in den Nasen(neben)höhlen, Exposition toxischer Chemikalien, Hypothyreose, Nierenleiden und – wie erwähnt – bei neuropsychiatrischen Erkrankungen einstellen (Doty 2009).

Studien mit ProbandInnen aus der Normalbevölkerung zeigen, dass Zigarettenkonsum die Geruchsfähigkeit erheblich herabsetzen kann (Vennemann et al. 2008); der Effekt wird als dosisabhängig und (partiell) reversibel beschrieben (Frye et al. 1990). Auf die Geruchsfähigkeit psychotischer PatientInnen hingegen scheint Zigarettenkonsum einen paradoxen, also „normalisierenden“ Einfluss zu haben (McLean et al. 2004).

Eine Vielzahl an Medikamenten ist dafür bekannt, die Geruchswahrnehmung zu verändern (Doty und Bromley 2004). Olfaktorische Defizite sind allerdings auch bei unmedizierten schizophrenen PatientInnen nachweisbar (Wu et al. 1993).

1.3 Der im Rahmen der Schizophrenie veränderte Geruchssinn

1.3.1 Olfaktorische Defizite und Veränderungen

Im Rahmen der Schizophrenie selbst ist eine Minderung vor allem zentraler olfaktorischer Fähigkeiten hinlänglich dargestellt (Moberg et al. 1999; Moberg et al. 2014). Olfaktorische Defizite sind auf unterschiedlichen Ebenen nachweisbar, allerdings wird deren Auftreten bzw. Ausprägung keineswegs einhellig bewertet (Atanasova et al. 2008; Clepce et al. 2013; Cumming et al. 2011; Good und Sullivan 2015; Robabeh et al. 2015; Rupp 2010). Die periphere olfaktorische Wahrnehmungsfähigkeit, s. Kapitel 1.2.2, wurde hierbei lange als ungestört beschrieben (Hudry et al. 2002; Plailly et al. 2006); mittlerweile ergeben sich allerdings Hinweise auf Rezeptordysfunktionen (Turetsky et al. 2009b).

Olfaktorische Halluzinationen werden im Rahmen unterschiedlicher psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen berichtet (Kopala et al. 1994), u.a. Schizophrenie, Depression und Temporallappen-Epilepsie (Pryse-Phillips 1975); ein pathognomonisches Auftreten kann also nicht festgestellt werden (Lewandowski et al. 2009). Retrospektiv scheint auffälliges Geruchserleben gehäuft im Vorfeld einer psychotischen Krankheitsentwicklung aufzutreten (Kwapil et al. 1996). Halluzinationen anderer Modalitäten, z.B. gustatorisch oder taktil, bestehen häufig zeitgleich (Langdon et al. 2011). Ein Zusammenhang zwischen olfaktorischen Halluzinationen und defizitärer olfaktorischer Wahrnehmung zeigt sich allerdings nicht (Stedman und Clair 1998).

Der folgende Abschnitt konzentriert sich auf Erkennen und hedonisches Empfinden olfaktorischer Sinneseindrücke. Ersteres ist die wohl am intensivsten, dabei häufig singular, beforschte Facette olfaktorischer Wahrnehmung bzw. fungiert diesbezüglich als grundlegender Marker. Zweiteres bemisst das mit der olfaktorischen Reizwahrnehmung verknüpfte emotionale Empfinden bzw. den damit verbundenen Genuss und stellt somit eine im engen Sinne qualitative Bewertung eines Geruchs dar.

Olfaktorisches Benennen und sich ergebende krankheitsbedingte Defizite (Kästner et al. 2013; Saoud et al. 1998) werden im Folgenden nicht gesondert thematisiert.

1.3.1.1 Olfaktorisches Erkennen

Ein Schwerpunkt olfaktorischer Forschung liegt auf der Untersuchung olfaktorischen Erkennens (Atanasova et al. 2008; Cumming et al. 2011; Moberg und Turetsky 2003;

Rupp 2010); die hierfür am häufigsten verwendete psychophysikalische Testmethode ist der University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT (Doty et al. 1984a), vorgestellt in Kapitel 2.3. Die nun folgende skizzenhafte Darstellung der Forschungslandschaft (Rupp 2010) wird ergänzt durch eine Übersicht für uns wegweisender Originalarbeiten in Tabelle 4: Defizite olfaktorischen Erkennens können im Rahmen einer Schizophrenie in einem Großteil der durchgeführten Studien (Atanasova et al. 2008; Cohen et al. 2012; Ishizuka et al. 2010; Minor et al. 2004; Moberg et al. 1999; Moberg et al. 2014; Strauss et al. 2010) – allerdings nicht ausnahmslos (Kohler et al. 2007; Turetsky et al. 2003c; Warner et al. 1990) – nachgewiesen werden. Sie zeigen eine geschlechterspezifische Ausprägung (Malaspina et al. 2012) und treten häufiger bei Männern als bei Frauen auf (Kopala et al. 1993), bei letzteren ausgeprägter nach der Menopause (Kopala et al. 1995a). Dabei sind die bilateral, also an beiden Nasenlöchern nachgewiesenen, Defizite olfaktorischen Erkennens (Good et al. 1998; Kohler et al. 2001; Roalf et al. 2006; Rupp et al. 2005a; Rupp et al. 2005b; Szeszko et al. 2004) kein ausschließlich schizophrenes Phänomen, sondern zeigen sich generell im Rahmen von Psychosen (Brewer et al. 2001; Corcoran et al. 2005; Striebel et al. 1999).

Die Defizite manifestieren sich früh im Krankheitsverlauf bzw. gemäß den meisten Studien bereits im Vorfeld der Erkrankung (Brewer et al. 2001; Brewer et al. 2003; Corcoran et al. 2005; Kamath et al. 2013a; Kamath et al. 2014; Szeszko et al. 2004; Woodberry et al. 2010) – allerdings nicht unwidersprochen (Gill et al. 2014) – oder, unabhängig von der Diagnosestellung, bei schlechtem funktionellen Outcome (Good et al. 2010; Lin et al. 2015). Da die Fähigkeit olfaktorischen Erkennens im Frontallappen verortet wird, gelten entsprechende Defizite als Hinweis auf eine schizophreniebedingt beeinträchtigte Frontalhirnfunktion (Brewer et al. 2003). Es gibt widersprüchliche Äußerungen über eine Zunahme (Kamath et al. 2011; Moberg et al. 1997; Moberg et al. 2006) bzw. Stagnation (Kopala et al. 1993; Lin et al. 2015; Moberg et al. 1999) der Defizite im Krankheitsverlauf; prospektive Längsstudien zeigen stabile Symptome zumindest über die ersten sechs Krankheitsmonate (Brewer et al. 2001).

Ursächlich ist das defizitäre Erkennen nicht durch antipsychotische Medikation (Brewer et al. 2001; Gill et al. 2014; Good et al. 2007; Houlihan et al. 1994; Kamath et al. 2014; Kopala et al. 1993; Moberg et al. 1999; Seidman et al. 1991; Szeszko et al. 2004; Wu et al. 1993) erklärbar – zumindest eine Einflussnahme wurde jedoch beschrieben (Moberg et al. 2014). Auch Rauchverhalten (Brewer et al. 1996; Brewer et al. 2001; Brewer et al. 2003; Good et al. 2007; Houlihan et al. 1994; McLean et al. 2004; Moberg et al. 1999; Seidman et al. 1991), Cannabiskonsum (Brewer et al. 2001), Klinik, schizophrener Subtyp, Ethnizität, sozioökonomischer Status (Coleman et al. 2002) oder die

Komplexität der Aufgabenstellung (Kopala et al. 1995b) können die Defizite nicht ursächlich begründen. Trotz dieser möglicherweise aggravierenden Faktoren besteht also die Hypothese einer primären Dysfunktion des olfaktorischen Systems bei schizophrenen PatientInnen (Coleman et al. 2002; Moberg et al. 1999; Moberg et al. 2014) – ohne Hinweise auf mangelnde Riechfähigkeit als Ursache (Brewer et al. 2007; Kohler et al. 2001; Kopala et al. 1993).

Defizitäres olfaktorisches Erkennen kann mit der Fähigkeit qualitativer olfaktorischer Diskriminierung (Rupp et al. 2005a) und hedonischer Wertigkeit (Kamath et al. 2011; Kamath et al. 2013a), mit Exekutivfunktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Verbalisierungsfähigkeit, Intelligenz (Brewer et al. 1996; Corcoran et al. 2005; Goudsmit et al. 2004; Malaspina und Coleman 2003; Purdon 1998; Saoud et al. 1998; Seckinger et al. 2004; Seidman et al. 1997; Stedman und Clair 1998), Augenfolgebewegungen (Malaspina et al. 2002) und Gedächtnisleistung (Compton et al. 2006; Good et al. 2002; Moberg et al. 2006) in Zusammenhang gebracht werden. Darüber hinaus scheint es im Rahmen einer Schizophrenie mit der Ausprägung affektiver Faktoren wie Negativsymptomatik (u.a. Anhedonie) und Desorganisation, verminderter sozialer Aktivität und gestörtem Sozialverhalten (Brewer et al. 1996; Brewer et al. 2001; Cieslak et al. 2015; Corcoran et al. 2005; Good et al. 2006; Ishizuka et al. 2010; Kamath et al. 2013a; Kamath et al. 2014; Malaspina und Coleman 2003; Malaspina et al. 2012; Moberg et al. 2006) sowie geminderter emotionaler Deutungsfähigkeit (Kohler et al. 2007) assoziiert. Nachgewiesen ist auch eine enge Beziehung zum Defizitsyndrom (Buchanan et al. 1990; Crow 1980), einer möglicherweise pathophysiologisch unabhängigen Subgruppe schizophrener Krankheitsentität, geprägt von anhaltender und idiopathischer Negativsymptomatik (Cohen et al. 2007; Goudsmit et al. 2003; Malaspina und Coleman 2003; Malaspina et al. 2002; Moberg et al. 2006; Seckinger et al. 2004; Strauss et al. 2010).

Im Gegenzug wird allerdings auch erhaltenes olfaktorisches Erkennen ausschließlich unangenehmer olfaktorischer Stimuli bei Anhedonie und Depression (Kamath et al. 2011) bzw. fehlender Einfluss von Negativsymptomatik auf defizitäres Erkennen (Lin et al. 2015) beschrieben.

Tabelle 4: Originalarbeiten über olfaktorische Wahrnehmung, insbesondere Erkennen, in der Übersicht

Studie	Kohorte	Durchführung und wichtigste Ergebnisse	Methodik / olfaktometrisches Testverfahren	Bemerkungen
Brewer et al. 1996	n=46 SZ=27 →27♂ HC=19 →19♂	SZ zeigen signifikante Defizite von olfaktorischem Erkennen sowie von Exekutivfunktionen und Erinnerungsvermögen. Besagte olfaktorische Störungen stehen in Beziehung zu Exekutivfunktionen und hängen in ihrer Ausprägung, ebenso wie das Auftreten mangelnder Körperhygiene, signifikant mit bestehender Negativsymptomatik zusammen.	UPSIT Testungen von Exekutivfunktionen und Erinnerungsvermögen mittels MWCST und WMS-R Psychopathologische Beurteilung mittels PANSS	Alter, prämorbid Intelligenz, Rauchverhalten und aktuelle Medikation können defizitäres olfaktorisches Erkennen nicht erklären.
Brewer et al. 2001	n=112 PD=74, →19♀, 55♂ davon NN=49 HC=38 →11♀, 27♂ Follow-up: n=53 PD=40 HC=13	PatientInnen mit neu aufgetretenen psychotischen Symptomen zeigen signifikante Defizite olfaktorischen Erkennens. Ein Gutteil von ihnen ist dabei initial noch nicht neuroleptisch anbehandelt. Nach sechs Monaten lassen sich die beobachteten Defizite trotz klinischer Stabilisation unter medikamentöser Therapie weiterhin signifikant nachweisen. Die unmediziert durchlebte Dauer der Erkrankung bzw. Prodromalphase spielen hierbei keine Rolle, ebenso wenig wie die exakte Krankheitsdiagnose.	UPSIT Zusammensetzung PD: n=27 SZ / schizophreniforme Psychose n= 9 schizoaffektive Störung n=17 affektive Psychose n=21 andere Psychosen Follow-up nach sechs Monaten	Geschlecht, prämorbid Intelligenz, Rauchverhalten, Medikation oder Cannabiskonsum zeigen keinen Einfluss auf UPSIT-Ergebnisse. Für die Auswahl der TeilnehmerInnen ist bei initial noch nicht gestellter Diagnose das Vorhandensein psychotischer Symptome ausschlaggebend. Deutlich dezimiertes Kollektiv der KontrollprobandInnen im Follow-up
Brewer et al. 2003	n=112 UHRP=81 →40♀, 41♂ davon UHRS=12 →5♀, 7♂ HC=31 →9♀, 22♂	UHRS zeigen signifikant eingeschränkte Fähigkeiten olfaktorischen Erkennens im Vergleich zu HC und UHRP ohne Entwicklung einer SZ. Insgesamt erkranken im Verlauf 22 der untersuchten ProbandInnen mit kumuliertem Psychoserisiko, 12 davon an SZ (UHRS).	UPSIT Psychopathologische Beurteilung mittels SCID, SANS und BPRS	Olfaktorisches Erkennen wird nicht vom Rauchverhalten beeinflusst, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Defizite olfaktorischen Erkennens zeigen sich im Sinne eines prämorbid Markers gehäuft vor Entwicklung von SZ (nicht vor anderen Psychosen), ohne allerdings ein diagnostisches Alleinstellungsmerkmal zu sein.

				Lin et al 2015 kommen unter Einbeziehung vorliegender Daten zu widersprechenden Ergebnissen.
Coleman et al. 2002	n=138 SZ=70 →26♀, 44♂ HC=68 →25♀, 43♂	Im Gruppenvergleich zeigen SZ signifikante Defizite olfaktorischen Erkennens, wobei weibliches Geschlecht und hoher Bildungsgrad zu besseren UPSIT-Ergebnissen führen. Unbeeinflusst ist das getestete olfaktorische Erkennen von Alter, Ethnizität, sozioökonomischem Status oder klinischen Merkmalen (Erkrankungsalter, Krankheitsdauer, Häufigkeit psychiatrischer Krankenhausaufenthalte, SZ-Subtypen oder schizoaffektive Diagnose). Obige Defizite entsprechen wohl SZ-Kernsymptomen.	UPSIT	Einander entsprechende Gruppengröße, ein erfolgreiches Matching besteht auf Alter und Geschlecht.
Cumming et al. 2011				s. Tabelle 2
Gill et al. 2014	n=107 CHR=71 →18♀, 53♂ davon CHRC=19 →2♀, 17♂ HC=36 →15♀, 21♂	27% CHR zeigen Entwicklung einer Psychose (>90% aus schizophrenem Formenkreis), dabei ist die Manifestation der Erkrankung unabhängig von der Ausprägung von IQ, Symptomatik und Funktionsniveau. Im Gruppenvergleich stellten sich Defizite olfaktorischen Erkennens CHRC>CHRNC>HC dar, allerdings ohne signifikanten Gruppenunterschied. Olfaktorisches Erkennen von CHR ist unbeeinflusst von Marihuanakonsum, Medikation oder Komorbiditäten.	UPSIT und BSIT Psychopathologische Beurteilung mittels SIPS und SCID WAIS III GAF	Beobachtungszeitraum von zwei Jahren bei ProbandInnen Dtl. Ungleichgewicht in Geschlechterverteilung bei CHR, insgesamt kleines Kollektiv CHR: Konsum Marihuana 18%, Neuroleptika 8%, Antidepressiva 14%; Komorbiditäten mit Depression 37%, Angststörung, Autismus, ADHD und Essstörung je <10%
Good et al. 2010	n=66 SZ=66 →20♀, 46♂	SZ in erster Krankheitsepisode werden bezüglich olfaktorischen Erkennens in Subgruppen eingeteilt, 38% (n=25) weisen diesbezüglich Defizite auf. Im Krankheitsverlauf zeigen diese ein niedrigeres Funktionsniveau und ausgeprägtere Symptomatik.	UPSIT Einschätzung des Funktionsniveaus mittels PAS (Baseline), SOFAS und LOFS (nach mind. 6 Monaten Behandlung) Psychopathologische Beurteilung mittels PANSS	Baseline: 52 SZ sind bereits mediziert; PAS wird von Eltern durchgeführt, signifikante Gruppenunterschiede sind nicht erkennbar.
Ishizuka et al.	n=34	SZ zeigen signifikant schlechteres olfaktorisches Erkennen als HC. Dies korreliert mit Negativsymptomatik	UPSIT	Kleines Kollektiv, ein erfolgreiches Matching besteht auf Alter, Ge-

2010	SZ=15 →6♀, 9♂ HC=19 →5♀, 14♂	sowie mit Symptomen wie Affektverflachung, Apathie und Anhedonie und hat darüber hinaus einen prädiktiven Wert für die genannten Einzelsymptome. Olfaktorische Erkennen stellt somit einen möglichen Endophänotyp für Negativsymptome dar.	Psychopathologische Beurteilung mittels SAPS und SANS	schlecht, Erziehungsstatus, Rauchverhalten. Gruppenintern haben Rauchverhalten oder Positivsymptomatik keine Einfluss auf olfaktorische Fähigkeiten.
Kamath et al. 2011	n=64 SZ=33 →12♀, 21♂ HC=31 →11♀, 20♂	SZ zeigen im Gegensatz zu HC insgesamt signifikante Defizite olfaktorischen Erkennens. Einflüsse von Geschlecht sind hierbei nicht erkennbar. Hingegen zeigt sich die hedonische Bewertung als relevant: Beim Erkennen angenehmer und neutraler olfaktorischer Stimuli unterlaufen SZ signifikant mehr Fehler als HC; das Erkennen unangenehmer Stimuli hingegen ist nur bei SZ unter atypischer Medikation gestört. Im Erkrankungsverlauf schwindet insbesondere die Fähigkeit signifikant, angenehme Stimuli zu erkennen. Anhedonie und Depression korrelieren signifikant mit korrektem Erkennen unangenehmer sowie gute Lebensqualität mit korrektem Erkennen angenehmer und unangenehmer Stimuli.	UPSIT (16 angenehme, 15 neutrale und 9 unangenehme olfaktorische Stimuli) Psychopathologische Beurteilung mittels SANS, SAPS, BPRS, QOLS und HAM-D	Kleines Kollektiv, ein erfolgreiches Matching besteht auf Alter, Geschlecht und Rauchverhalten.
Kamath et al. 2013b	n=174 SZ=64 →28♀, 36♂ FDR=27 →18♀, 9♂ CR=15 →5♀, 10♂ LR=14 →8♀, 6♂ HC=54 →24♀, 30♂	SZ, CR und FDR (gesund) bieten signifikante Defizite im olfaktorischen Erkennen. Hierbei zeigen sich SZ und CR signifikant von der hedonischen Wertigkeit der Einzelitems beeinflusst, nicht allerdings von der olfaktorischen Intensität. In der entsprechenden Regressionsanalyse beeinflussen weder Alter, Geschlecht, Rauchverhalten noch Krankheitsdauer, Erkrankungsalter, Medikation, Positivsymptome oder Komorbiditäten bzw. Prodromi der CR die beschriebenen Effekte. Somit wirken sich im Rahmen von Krankheitsvulnerabilität oder -geschehen allein positive hedonische Wertigkeit und Negativsymptomatik signifikant ungünstig auf olfaktorisches Erkennen aus.	Sniffin' Stick Odor Identification Test (16 Items, Multiple Choice), Hedonische Wertigkeit (-50 bis +50), Olfaktorische Intensität (0 bis 100) Psychopathologische Beurteilung mittels SCID, SAPS und SANS, SIPS und SOPS, DIGS und FIGS	Kleine Subgruppen, ein erfolgreiches Matching besteht auf Alter, Geschlecht, Ethnie. Hohe Rate von Komorbiditäten bei CR: aktuelle bzw. durchgemachte Depressive Erkrankung (n=5 bzw. n=2), Substanzmissbrauch (n=2)
Kamath et al.	n=155 SZ=65	SZ und FDR (gesund) zeigen signifikant defizitäres olfaktorisches Erkennen im Vergleich zu HC. Olfaktori-	Sniffin' Stick Odor Identification and Discrimination Test	Ein erfolgreiches Matching besteht auf Alter und Geschlecht, nicht

2014	→29♀, 36♂ FDR=24 →16♀, 8♂ HC=66 →32♀, 34♂	<p>ches Diskriminationsvermögen hingegen ist nur bei SZ signifikant eingeschränkt.</p> <p>Weder Geschlecht noch antipsychotische Medikation, Erkrankungsbeginn oder Krankheitsdauer stellen eine signifikante Beeinflussung dar. Allerdings korrelieren Defizite beider olfaktorischer Fähigkeiten bei SZ gleichsinnig mit der Ausprägung von Negativsymptomatik; Positivsymptomatik scheint diesbezüglich keine Rolle zu spielen.</p>	(je 16 Items, Multiple Choice) Psychopathologische Beurteilung mittels BPRS, SCID, SAPS und SANS, DIGS und FIGS	Rauchverhalten. In beiden Studien scheinen somit Defizite olfaktorischen Erkennens auf eine genetische Komponente hinzuweisen.
	n=41 CR=10 →2♀, 8♂ GR=14 →10♀, 4♂ LR=17 →10♀, 6♂ [sic!]	<p>Dem ersten Teil der Studie entsprechend zeigen CR im Vergleich zu LR signifikante Defizite olfaktorischen Erkennens und Diskriminationsvermögens. GR hingegen weisen nur signifikante Defizite olfaktorischen Erkennens bei intaktem Diskriminationsvermögen auf.</p> <p>Bei CR gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen olfaktorischen Defiziten und Ausprägung der Prodromi.</p>	<p>Sniffin' Stick Odor Identification and Discrimination Test (je 16 Items, Multiple Choice)</p> <p>Psychopathologische Beurteilung mittels SCID, SIPS und SOPS, DIGS und FIGS</p>	<p>Kleines Kollektiv, ein erfolgreiches Matching besteht auf Alter, nicht auf Geschlecht.</p> <p>In beiden Studien scheinen somit Defizite olfaktorischen Erkennens auf eine genetische Komponente hinzuweisen.</p>
Kopala et al. 1995	n=95 SZ=65 →16♀, 49♂ HC=30 →16♀, 14♂	<p>SZ bieten signifikante Defizite olfaktorischen Erkennens bei HC vergleichbaren Fähigkeiten der Farberkennung. Beide Tests sind so ohne signifikanten Zusammenhang.</p> <p>Somit sind die UPSIT-Ergebnisse nicht auf mangelndes Testverständnis bzw. auf grundsätzliche Defizite von Exekutivfunktionen zurückzuführen.</p>	<p>UPSIT</p> <p>CIT als vergleichbar komplexer neurokognitiver Test anderer Sinnesmodalität</p>	Männliche SZ schneiden im UPSIT vergleichsweise schlechter ab, im CIT hingegen zeigen sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.
Kopala 2001	n=89 SZ=19 →8♀, 11♂ NFM=27 →17♀, 10♂ HC=43 →25♀, 18♂	<p>SZ zeigen im Vergleich zu HC signifikante Defizite olfaktorischen Erkennens. Bei familiär gehäuft auftretender SZ schneiden NFM in Testung signifikant besser ab als SZ, bieten dabei aber weiterhin signifikante Defizite olfaktorischen Erkennens im Vergleich zu HC.</p> <p>Vermehrtes Auftreten der genannten Defizite bei familiär gehäufte SZ legt eine genetische Prädisposition nahe.</p>	UPSIT	<p>Unauffällige Erhebung olfaktorischer Schwellenwerte repräsentiert eine vergleichbare Riechfähigkeit aller drei Gruppen.</p> <p>Defizite olfaktorischen Erkennens der NFM stehen zwischen SZ und HC.</p>
Lin et al. 2015	n=286 Baseline:	Im Gegensatz zu Brewer et al 2003 ergibt sich bezüglich Defiziten olfaktorischen Erkennens kein signifikanter Unterschied zwischen UHR-NP und UHR-P (wobei zwi-	<p>UPSIT</p> <p>Einschätzung von Psychopathologie und psychosozialem Funktionsniveau mittels</p>	<p>Brewer et al 2003 wird nach längerem Follow-up modifiziert.</p> <p>Insgesamt liegt ein kleines Kollektiv</p>

	<p>UHR-NP=50 →23♀, 27♂</p> <p>UHR-P=31 →17♀, 14♂</p> <p>Follow-up: UHR-NP=186 →106♀, 80♂</p> <p>UHR-P=68 →40♀, 28♂</p> <p>Baseline + Follow-up: UHR-NP=31 →18♀, 13♂</p> <p>UHR-P=18 →13♀, 5♂</p>	<p>schen SZ und anderen psychotischen Erkrankungen differenziert wird). Hingegen zeigen diese sich signifikant in der Baseline-Untersuchung von PatientInnen, welche im Verlauf ein schlechtes funktionelles Outcome bieten. Unabhängig von Gruppenzugehörigkeit oder Outcome ergibt sich weder eine signifikante Dynamik der Defizite im Krankheitsverlauf noch eine Beeinflussung der olfaktorischen Defizite durch Negativsymptomatik.</p>	<p>CAARMS, BPRS, SANS, SOFAS, QLS und SCID</p>	<p>vor mit vermutet heterogener Datelage (unterschiedliche Informationsquellen, Datenerhebung von 1993 bis 2006, diverse Vorveröffentlichungen).</p> <p>Alter / Zeitspanne bis Follow-up (im Mittel 6-12 Jahre) beeinflussen als Kovariaten UPSIT-Ergebnisse nicht.</p>
<p>Malaspina und Coleman 2003</p>	<p>n=138</p> <p>SZ=70 →26♀, 44♂</p> <p>davon DS=19 →3♀, 16♂</p> <p>HC=68 →25♀, 43♂</p>	<p>SZ zeigen signifikante Defizite olfaktorischen Erkennens im Vergleich zu HC; diese sind signifikant verknüpft mit Negativsymptomatik und DS. Im Umkehrschluss erklärt sich so ein signifikanter Zusammenhang mit dem Symptom soziale Rückzügigkeit. Defizitäre UPSIT- und WAIS-R-Ergebnisse weisen ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang auf. Am schlechtesten schneiden insgesamt männliche SZ mit DS ab.</p> <p>Subsummiert sind durch soziale Rückzügigkeit und Intelligenz über 50% der Varianz der UPSIT-Ergebnisse erklärlich.</p>	<p>UPSIT</p> <p>Neurokognitive Testbatterie: WAIS-R, Quick IQ-Test, MMSE</p> <p>Psychopathologische Beurteilung mittels PANSS</p>	<p>Das Ergebnis unterstützt den bekannt engen Bezug zwischen Sozialverhalten und Geruchssinn bei Säugetieren und somit den Schluss eines gemeinsamen neurologischen Substrats beider Systeme.</p>
<p>Malaspina et al. 2012</p>	<p>n=100</p> <p>SZ=58 →27♀, 31♂</p> <p>HC=42 →24♀, 18♂</p>	<p>Bei männlichen SZ zeigen sich signifikante Zusammenhänge von Defiziten olfaktorischen Erkennens sowohl zu niedriger Wahrnehmungsschwelle als auch Ausprägung von Negativsymptomatik. Weibliche SZ hingegen weisen signifikante Verbindungen zwischen Negativsymptomatik und niedriger olfaktorischer Wahrnehmungsschwelle auf.</p> <p>Auch HC bieten geschlechterspezifische Unterschiede olfaktorischen Erlebens.</p>	<p>UPSIT und STT (für PEA)</p> <p>Psychopathologische Beurteilung mittels DIGS, PANSS, SDS</p> <p>WAIS-III</p>	<p>Ein erfolgreiches Matching besteht auf Alter und Geschlecht, nicht Rauchverhalten.</p> <p>SZ weisen keine signifikanten Geschlechterunterschiede bezüglich Krankheitsbeginns oder Psychopathologie auf.</p>

McLean 2004	n=59 AP=16 →8♀, 8♂ NAP=22 →8♀, 14♂ HC=21 →7♀, 14♂	Im Gruppenvergleich zeigen sich keine signifikanten Unterschiede olfaktorischen Erkennens. Allerdings stellt sich ein signifikanter Zusammenhang von olfaktorischen Defiziten zu Rauchverhalten und Diagnose dar: Von AP betroffene RaucherInnen erzielen signifikant bessere Testergebnisse als ihre MitpatientInnen, RaucherInnen der HC schneiden hingegen tendenziell schlechter ab. Nikotinkonsum scheint bei AP paradoxerweise einen normalisierenden Effekt auf olfaktorisches Erkennen zu haben.	UPSIT NAP: SZ=18, sowie wahnhafte Störung und atypische Psychose AP: BP=12, sowie wahnhafte Depression	Kein Effekt bei SZ; insgesamt kleines heterogenes Kollektiv
Moberg et al. 2006	n=41 SZ=21 →8♀, 13♂ HC=20 →10♀, 10♂	Olfaktorisch zeigen SZ signifikant defizitäres Erkennen bei normaler Wahrnehmungsschwelle. Zunehmende Defizite korrelieren bei SZ signifikant mit Krankheitsdauer, Negativsymptomatik, Desorganisation, DS sowie (non)verbalen mnestischen Störungen. Zunehmende Positivsymptomatik und eine herabgesetzte Wahrnehmungsschwelle stehen in signifikanter, gleichsinniger Beziehung zueinander. Als organisches Korrelat zeigt sich nur bei HC ein positiver Zusammenhang zwischen dem Volumen des linken Temporallappens und olfaktorischem Erkennen.	UPSIT Wahrnehmungsschwelle (PEA) Funktionstestung von Frontal- und Temporallappenfunktionen mittels PIT, WCST, SCWT, WMS, CVLT Psychopathologische Einschätzung mittels SCID, BPRS, SAPS, SANS PIT als optische Entsprechung zu UPSIT Cerebrale Bildgebung mittels MRT	Kleines Kollektiv Mit dem PIT wird ein dem UPSIT strukturell entsprechender Test anderer Modalität zum Vergleich herangezogen. Bei der hier geforderten Bildererkennung ergeben sich keine signifikanten Defizite im Rahmen von SZ. (Non)verbale mnestische Störungen beeinflussen bei HC im Gegensatz zu SZ olfaktorisches Erkennen nicht signifikant.
Rupp et al. 2005a				s. Tabelle 5
Rupp et al. 2005b				s. Tabelle 5
Striebel et al. 1999	n=51 SZ=16 →2♀, 14♂ ADwP=19 →10♀, 9♂	Einbezogene SZ sind als therapierefraktär eingestuft; ihnen gegenübergestellt werden PatientInnen mit affektiver Psychose mit / ohne wahnhafte(r) Komponente und entsprechend mit / ohne neuroleptische(r) Medikation. SZ zeigen im Vergleich zu HC signifikant eingeschränktes olfaktorisches Erkennen ohne signifikanten Unter-	UPSIT Wahrnehmungsschwelle (Pyridin)	Die Bildung einer SZ-Subgruppe erfolgt hier anhand klinischer Kriterien: PatientInnen weisen bei mangelndem Ansprechen auf Pharmakotherapie ausgeprägte Symptome auf. Das Geschlechterverhältnis innerhalb

	ADw/oP=20 →9♀, 11♂ HC=16 →3♀, 13♂	schied zu ADwP bzw. ADw/oP. Erstere weisen allerdings im Vergleich zu letzteren signifikant größere Defizite des Erkennens auf. Die psychotische Komponente bzw. deren medikamentöser Behandlung scheint bezüglich olfaktorischen Erkennens eine Rolle zu spielen. Die olfaktorische Wahrnehmungsschwelle unterscheidet sich zwischen allen Gruppen nicht signifikant.		SZ und HC ist unausgewogen innerhalb eines kleinen Kollektivs. Es erfolgt keine Differenzierung zwischen Symptomatik und deren Medikation als mögliche Ursache defizitären olfaktorischen Erkennens.
Turetsky et al. 2003a	n=50 SZ=11 →4♀, 7♂ FDR=19 →7♀, 12♂ HC=20 →8♀, 12♂	Bildgebend bieten SZ und ihre gesunden FDR eine Volumenreduktion der Bulbi im Vergleich zu HC: Signifikante Veränderungen diesbezüglich stellen sich bei SZ beidseitig dar, bei FDR rechts lateralisiert. Außerdem zeigen SZ bei regelrechtem olfaktorischen Erkennen eine signifikant eingeschränkte Schwellenwahrnehmung. FDR und HC weisen vergleichbare olfaktorische Fähigkeiten auf. Entsprechende cerebrale Auffälligkeiten scheinen eine genetische Prädisposition für SZ widerzuspiegeln.	UPSIT Wahrnehmungsschwelle Volumenmessung der Bulbi olfactorii mittels MRT	Zwischen Bulbusvolumen und olfaktorischen Testergebnissen besteht kein signifikanter Zusammenhang.
Woodberry et al. 2010	n=107 CHR=73 →37♀, 36♂ HC=34 →16♀, 18♂	Zum Verständnis von Psychoseentwicklung erfolgt eine breite neuropsychologische Charakterisierung von CHR und HC mit Defiziten ersterer im Gruppenvergleich. Insbesondere zeigen CHR, die im Verlauf eine Psychose entwickeln (n=13; Cave: nicht SZ-spezifisch) schon im Vorfeld Einbußen in verbalem IQ und Erinnerungsvermögen sowie olfaktorischem Erkennen. Hierbei sind allerdings einzig die olfaktorischen Gruppenunterschiede signifikant.	Olfaktorisches Erkennen (BSIT) Psychopathologische Beurteilung mittels SIPS, SCID Neuropsychologische Testbatterie: präorbider und aktueller IQ Aufmerksamkeit Arbeitsgedächtnis verbales Erinnerungsvermögen Exekutivfunktionen Motorik	Ein erfolgreiches Matching besteht auf Alter, Geschlecht, Händigkeit, elterlichen Erziehungsstatus, Familieneinkommen und präorbide Intelligenz. Follow-up: Für 16 CHR sieben Monate Für 57 CHR mind. zwei Jahre 73% CHR werden mit Psychopharmaka behandelt.

Abkürzungen	AD(w) / (w/o)P	Affective Disorder with (w) or without (w/o) Psychosis / affektive Erkrankung mit / ohne Psychose	GR	Genetic Risk / jugendliche PatientInnen mit SZ bei Verwandten 1. Grades	SDS	Schedule for the Deficit Syndrome
	ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder / Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung	HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression	SIPS	Structured Interview for Prodromal Syndromes
	AP	affektive Psychose	HC	Healthy Controls / gesunde KontrollprobandInnen	SOFAS	Social and Occupational Functioning Assessment Scale
	BP	Bipolar Disorder / bipolare Störung	LOFS	Levels of Functioning Scale	SOPS	Scale of Prodromal Symptoms
	BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	LR	Low Risk / jugendliche PatientInnen mit geringem Risiko für SZ	STT	Smell Threshold Test
	BSIT	Brief Smell Identification Test	MMSE	Mini Mental State Examination	SZ	Schizophrenie bzw. schizophrene PatientInnen
	CAARMS	Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States	NAP	nichtaffektive Psychose	UHR-NP	Ultra High Risk for Psychosis, not transitioned / Psychose-HochrisikopatientInnen ohne Krankheitsentwicklung

CHR	Clinical High Risk for Psychosis / Psychose-HochrisikopatientInnen	NFM	nichtpsychotische Familienmitglieder (Verwandte 1./2. Grades)	UHR-P	Ultra High Risk for Psychosis, transitioned / Psychose-HochrisikopatientInnen mit Krankheitsentwicklung
CHR(N)C	CHR (Non) Converter / CHR ohne / mit Krankheitsentwicklung	NN	neuroleptic-naïve / ohne neuroleptische Behandlung	UHRP	Ultra High Risk for Psychosis / Psychose-HochrisikopatientInnen
		PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale		
CIT	Colour Identification Test	PAS	Premorbid Assessment Scale	UHRS	UHRP developing Schizophrenia / Psychose-HochrisikopatientInnen mit SZ
CR	Clinical Risk / jugendliche Risiko-PatientInnen für SZ	PD	Psychotic Disease / Psychose		
CVLT	California Verbal Learning Test	PEA	Phenyl-Ethyl-Alkohol	UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
DIGS	Diagnostic Interview for Genetic Studies	PIT	Picture Identification Test		
DS	Defizitsyndrom (primäre Negativsymptomatik)	Q(O)LS	Quality of Life Scale	WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale Revised
FDR	First-degree Relatives / Verwandte 1. Grades	SANS	Scale for Assessment of Negative Symptoms	WAIS III	Wechsler Adult Intelligence Scale 3 rd edition
FIGS	Family Interview for Genetic Studies	SAPS	Scale for Assessment of Positive Symptoms	(M)WCST	(Modified) Wisconsin Card Sorting Test
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie	SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV	WMS(-R)	Wechsler Memory Scale Revised
GAF	Global Assessment of Functioning	SCWT	Stroop Color-Word Test		

1.3.1.2 Olfaktorisches Interpretieren, insbesondere hedonisches Bewerten

Neben Erkennen und Gedächtnisleistung spielt das hedonische Bewerten als emotionaler Aspekt der Geruchswahrnehmung eine zentrale Rolle (Atanasova et al. 2008; Cumming et al. 2011; Rupp 2010), siehe Kapitel 1.2.3, und erklärt einen Großteil des individuellen Geruchsempfindens (Berglund et al. 1973). Die Darstellung kann mittels abgestufter Skalen (Hudry et al. 2002; Moberg et al. 2003) oder Messung autonomer Körperparameter wie Blutfluss oder Herzfrequenz (Alaoui-Ismaili et al. 1997) erfolgen.

Es folgt ein Überblick über die Forschungslandschaft (Rupp 2010): Olfaktorisches Erleben Schizophrener scheint sich auch in der hedonischen Beurteilung von dem Gesunden zu unterscheiden (Atanasova et al. 2008; Cumming et al. 2011; Hudry et al. 2002; Rupp 2010). Dies erfolgt in Abhängigkeit von der hedonischen „Wertigkeit“ des olfaktorischen Stimulus (Crespo-Facorro et al. 2001; Kamath et al. 2011; Pause et al. 2008; Rupp et al. 2005a; Schneider et al. 2007). Mehrere Studien zeigen auffällige Bewertungen angenehmer olfaktorischer Reize, welche von den PatientInnen als unangenehmer (Crespo-Facorro et al. 2001; Hudry et al. 2002; Moberg et al. 2003; Plailly et al. 2006) oder – zumindest mit fortschreitendem Krankheitsverlauf – (Rupp 2010) als angenehmer (Becker et al. 1993; Doop und Park 2006; Rupp et al. 2005a) bewertet werden. Nicht alle AutorInnen können allerdings einen Unterschied zum Empfinden der KontrollprobandInnen feststellen (Pause et al. 2008; Rupp et al. 2005b; Schneider et al. 2007). Des Weiteren wird auch eine Beeinflussung olfaktorischen Erkennens durch hedonische Wertigkeit beschrieben (Kamath et al. 2013a), insbesondere die erhaltene Fähigkeit, unangenehm besetzten olfaktorische Stimuli zu erkennen (Kamath et al. 2011).

Die Ausprägung der schizophrenen Symptomatik scheint für die hedonische Wahrnehmung olfaktorischer Stimuli eine Rolle zu spielen – Negativsymptomatik geht mit einer geringeren Spannweite hedonischen Bewertens (Cumming et al. 2011; Doop und Park 2006) und geringerer Reagibilität auf positive Stimuli einher (Strauss et al. 2010); ein Zusammenhang zu Anhedonie (Kamath et al. 2013b; Moberg et al. 2003) ist, im Gegensatz zum olfaktorischen Erkennen (Ishizuka et al. 2010), umstritten (Becker et al. 1993; Clepce et al. 2013). Mit der in der akuten Psychose vorherrschenden Positivsymptomatik scheint hingegen eine größere Bandbreite emotionalen Erlebens einherzugehen (Clepce et al. 2013).

Die qualitative Einschätzung von Vertrautheitsgrad und Genießbarkeit wirken ebenfalls gestört (Hudry et al. 2002; Plailly et al. 2006; Rupp et al. 2005a; Rupp et al. 2005b); das Intensitätsempfinden bleibt weitgehend unbeeinträchtigt (Clepce et al. 2013; Crespo-Facorro et al. 2001; Hudry et al. 2002; Moberg et al. 1999; Moberg et al. 2003;

Pause et al. 2008; Rupp et al. 2005a; Rupp et al. 2005b; Schneider et al. 2007). Des Weiteren kommen wohl auch geschlechtsspezifische Unterschiede zum Tragen (Moberg et al. 2003).

Insgesamt zeigt sich diese olfaktorische Facette sichtlich weniger beforscht und bei unterschiedlichen verwendeten Messmethoden und Fragestellungen deutlich heterogener in ihrer Darstellung als der Aspekt olfaktorischen Erkennens. Allerdings nimmt das Interesse an der Beziehung zwischen olfaktorischer und emotionaler Verarbeitung bei sich überlappenden verantwortlichen orbitofrontalen und temporo-limbischen Hirnarealen im Rahmen der Schizophrenie-Forschung in den letzten Jahren deutlich zu (Kamath et al. 2011). Für uns wegweisende Originalarbeiten werden in Tabelle 5 vorgestellt.

Tabelle 5: Originalarbeiten über olfaktorisches Interpretieren, insbesondere hedonisches Bewerten, in der Übersicht

Studie	Kohorte	Durchführung und wichtigste Ergebnisse	Methodik / olfaktometrisches Testverfahren	Bemerkungen
Clepce et al. 2013	n=68 SZ=34 →10♀, 24♂ HC=34 →10♀, 24♂	SZ im Zustand akuter Psychose zeigen im Vergleich zu HC signifikant defizitäre olfaktorische Testergebnisse bei Schwellenwahrnehmung, Diskrimination und Erkennen. Intensitätswahrnehmung hingegen stellt sich als ungestört dar. Im hedonischen Empfinden weisen SZ eine signifikant breitere Beurteilungsspanne (unabhängig von hedonischer Wertigkeit des olfaktorischen Stimulus) auf. Eine signifikante Korrelation diesbezüglich besteht allerdings nur zum Einzelsymptom „Größenwahn“.	Je 16 Stimuli (Sniffin' Sticks) für Schwellenwahrnehmung, Diskriminationsfähigkeit und Erkennen sowie Bewertung von Intensität (0 bis 200) und hedonischem Empfinden (-100 bis +100) Psychopathologische Beurteilung mittels PANSS und SHAPS (Selbstbeurteilung SZ bezüglich Anhedonie)	Ein erfolgreiches Matching der Gruppen besteht auf Alter, Geschlecht und Rauchverhalten. Alle SZ sind zum Studienzeitpunkt hospitalisiert und werden antipsychotisch behandelt.
Crespo-Facorro et al. 2001	n=34 SZ=18 →2♀, 16♂ HC=16 →9♀, 7♂	SZ weisen bei ungestörtem olfaktorischem Intensitätsempfinden Defizite hedonischer Einschätzung auf: Positiv besetzte Gerüche werden als signifikant weniger positiv wahrgenommen, negativ besetzte (evtl. evolutionär wichtigere) Gerüche weitgehend ungestört beurteilt. Mit zunehmender Positivsymptomatik steigert sich auch die negative Wahrnehmung des negativ besetzten Stimulus signifikant; Negativsymptome und Desorganisation zeigen keinen Einfluss auf hedonisches Erleben. PET-graphisch aktivieren SZ bei negativer Bewertung unzureichend (para)limbische Regionen mit kompensatorischer frontocorticaler Aktivierung. Ein Zusammenhang zwischen aberranten cerebralen Interaktionsmustern und SZ-typischen emotionalen Störungen, z.B. Anhedonie, ist zu vermuten.	Je 2 Stimuli ((un)angenehm) zur Bewertung von Intensität (0-7) und hedonischem Empfinden (-7 bis + 7) Zeitgleich erfolgt die Darstellung cerebraler Aktivitätsmuster mittels PET.	SZ sind seit mindestens drei Wochen frei von antipsychotischer Medikation bzw. n=6 noch nie mit Medikamenten behandelt. Ein UPSIT-Ergebnis ≤30 gilt als Ausschlusskriterium. Ein erfolgreiches Matching der Gruppen besteht auf Rauchverhalten (packyears). Kleines Kollektiv
Cumming et al. 2011	n=69 SZ=27 →12♀, 15♂ BP=20 →10♀, 10♂ HC=22	Im olfaktorischen Erkennen stellen sich allseits signifikante Gruppenunterschiede mit Defiziten SZ>BP>HC dar. Weder Geschlecht noch Symptomatik spielen hierbei eine Rolle. SZ und BP weisen ähnliches hedonisches Empfinden auf, sie nehmen Gerüche signifikant positiver wahr als HC. Vertraute Gerüche werden allgemein bevorzugt,	Je 40 Stimuli (UPSIT) zum Erkennen und Bewerten hedonischen Empfindens (-2 bis +2) Einschätzung von Sozialkompetenz mittels ZSCS und Psychopathologie mittels SAPS,	Kleines Kollektiv Ein erfolgreiches Matching der Gruppen besteht auf Alter, Bildungsstatus und Geschlecht. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich im Rauchverhalten zwischen HC

	→11♀, 11♂	<p>Frauen neigen zu positiveren Bewertungen.</p> <p>Die Spanne hedonischer Bewertung zeigt keine signifikanten Gruppenunterschiede, allerdings korreliert eine eingeschränkte Spannbreite signifikant mit mangelnder Sozialkompetenz sowie mit Negativsymptomatik (SZ) und signifikant mit Manie (BP).</p> <p>Ein Zusammenhang zwischen emotionaler Einschränkung und der emotionalen Komponente von Wahrnehmung ist somit krankheitsübergreifend zu vermuten.</p>	SANS, BPRS, YMRS und HRDS	und SZ. Bezüglich CPZ-Ä und BPRS unterscheiden sich SZ und BP nicht signifikant.
Doop und Park 2006	n=31 SZ=17 HC=14	<p>SZ zeigen im Vergleich zu HC signifikant defizitäres olfaktorisches Erkennen sowie veränderte hedonische Bewertung: SZ empfinden Gerüche insgesamt als signifikant angenehmer. Zur Bewertung nutzen sie eine signifikant geringere Spanne, welche mit zunehmender Negativsymptomatik weiter abnimmt.</p> <p>Die Zahl der als angenehm empfundenen olfaktorischen Stimuli korreliert hierbei signifikant mit zunehmender Affektverflachung (für die Autorinnen ein Hinweis auf die Unabhängigkeit hedonischer Geruchsbewertung von der Fähigkeit, Gefühle zu artikulieren).</p> <p>Des Weiteren besteht gruppenunabhängig eine signifikante positive Korrelation zwischen olfaktorischem Erkennen und hedonischer Bewertung: Bekannte Gerüche werden als angenehmer empfunden.</p>	<p>Je 40 Stimuli (UPSIT) zum Erkennen und Bewerten hedonischen Empfindens (-2 bis +2)</p> <p>Einschätzung von Sozialkompetenz mittels ZSCS und klinischer Symptomatik mittels SANS und SAPS</p>	Kleines Studienkollektiv ohne Angabe des Geschlechts
Hudry et al. 2002	n=80 SZ=40 →20♀, 20♂ HC=40 →20♀, 20♂	<p>Im Rahmen von SZ zeigen sich bei vergleichsweise ungestörtem olfaktorischem Intensitätsempfinden signifikante Beeinträchtigungen von Erkennen, hedonischem Empfinden, und, insbesondere bei Männern, Bewertung von Vertrautheit und Genießbarkeit.</p> <p>Insgesamt hat die Erkrankung aber einen größeren Einfluss auf die olfaktorische Wahrnehmung als das Geschlecht: Die Fähigkeit olfaktorischen Erkennens sinkt mit zunehmendem Alter und Krankheitsdauer.</p> <p>Das Empfinden von Intensität steht in signifikantem Zusammenhang mit Positivsymptomatik, von Vertrautheit mit Positiv- und Negativsymptomen.</p>	Je 12 Stimuli zum Erkennen (MC) und Bewerten (1 bis 10) von Intensität, hedonischem Empfinden, Vertrautheit, Genießbarkeit	Insgesamt bewerten SZ Gerüche unabhängig von ihrer hedonischen Wertigkeit weniger angenehm als HC – eine These, die von Plailly 2006 modifiziert wird: Demnach bewerten SZ im Vergleich zu HC nur angenehme Gerüche als weniger angenehm.

Kamath et al. 2011				s. Tabelle 4
Kamath et al. 2013b				s. Tabelle 4
Moberg et al. 2003	n=60 SZ 30 →15♀, 15♂ HC 30 →19♀, 11♂	Bei intakter Wahrnehmung olfaktorischer Intensität bei SZ und HC werden in der hedonischen Bewertung der Gerüche geschlechterspezifische Unterschiede offenbar: Männliche SZ zeigen ein signifikantes Defizit in der Bewertung angenehmer Gerüche. Diese scheint gut mit klinischen Symptomen wie Anhedonie vereinbar und könnte auf das neurologische Substrat emotionaler Störungen im Rahmen SZ hinweisen.	Je ein Stimulus in vier Konzentrationen über der Wahrnehmungsschwelle zur Bewertung (5-Punkte-Skala) von Intensität und hedonischem Empfinden	Ein erfolgreiches Matching der Gruppen besteht auf Alter und Geschlecht. Die Gruppenunterschiede sind nicht durch unterschiedliche Krankheitsausprägung, Rauchverhalten oder allgemeine kognitive Einbußen erklärlich.
Pause et al. 2008	n=27 SZ=9 →9♂ MD=9 →9♂ HC=9 →9♂	Bei der emotionalen Verarbeitung olfaktorischer Stimuli zeigen SZ mit vornehmlicher Positivsymptomatik im Vergleich zu HC und MD modalitätsspezifisch gesteigerte Übertragungsgeschwindigkeit, signifikant bei emotional negativ besetzten Gerüchen. Kontrastiert wird dies durch eine verlangsamte Informationsverarbeitung bei MD. Die bei SZ veränderte olfaktorische Verarbeitung steht dementsprechend in Zusammenhang mit hedonischer Wertigkeit: bedrohliche Stimuli scheinen bei paranoiden SZ schneller verarbeitet zu werden. Im Diskriminationsvermögen, Intensitätsempfinden und hedonischer Valenz der olfaktorischen Stimuli sowie bei der Verarbeitung visueller Reize offenbaren sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.	Je 2 Stimuli ((un)angenehm) im Olfaktometer (konstanter Luftstrom) zur Bewertung von Intensität (0-6) und hedonischem Empfinden (-3 bis +3) CSERP im Vergleich mit VERP mittels EEG	Kleines Kollektiv ausschließlich männlicher Teilnehmer mit vorherrschender Positivsymptomatik kann weder diagnose- oder geschlechtsspezifische Effekte noch Unterschiede zwischen SZ- Subgruppen darstellen. Zwischen den Gruppen besteht ein signifikanter Altersunterschied mit SZ als vergleichsweise jüngsten und MD als ältesten Teilnehmern.
Plailly et al. 2006	n=24 SZ=12 →12♂ HC=12 →12♂	Basale Geruchswahrnehmung von SZ und HC zeigt sich vergleichbar bezüglich olfaktorischer Testung und cerebraler Durchblutung. Signifikante Unterschiede hingegen offenbaren Bewertung von Vertrautheitsgrad und hedonischem Empfinden in Form von Aktivierungsdefiziten linkshemisphäri-	Je 28 Stimuli zur binären Bewertung (ja / nein) von Geruchswahrnehmung, Vertrautheitsgrad und hedonischem Empfinden Es erfolgt eine Verknüpfung der Ergebnisse olfaktorischer Testung mit funktio-	Ein erfolgreiches Matching der Gruppen besteht auf Alter, Rauchverhalten und Bildungsstatus. Kleines Kollektiv; ausschließlich männliche Beteiligung verhindert geschlechtsspezifische Aussagen.

		<p>scher temporo-limbischer und fronto-orbitaler Regionen.</p> <p>SZ empfinden insgesamt einen signifikant geringeren Vertrautheitsgrad und bewerten angenehme Gerüche als signifikant weniger angenehm als HC.</p>	<p>nellen Auffälligkeiten durch zeitgleiche Messung des regionalen cerebralen Blutflusses mittels H¹⁵₂-O-PET.</p>	<p>Hudry 2002 wird modifiziert.</p> <p>Bei unbeeinträchtigter olfaktorischer Wahrnehmung werden SZ-assoziierte Defizite als Störung höhergradiger zentralnervöser Prozesse gewertet.</p>
Rupp et al. 2005a	<p>n=73</p> <p>SZ=33 →33♂</p> <p>HC=40 →40♂</p>	<p>Bei SZ stellen sich im Gruppenvergleich signifikante Defizite in Schwellenwahrnehmung, Diskrimination, Erkennen und der Einschätzung von Genießbarkeit dar, sowie entsprechende morphometrische Abweichungen mit beiderseits signifikant reduzierten Volumina von Hippocampus und Amygdala. Zwischen reduziertem Hippocampus-Volumen und Diskriminationsdefiziten besteht ein signifikanter Zusammenhang.</p> <p>Gruppenübergreifend vergleichbare Fähigkeiten zeigen sich in Bewertung von Intensität und Vertrautheit sowie hedonischem Empfinden.</p>	<p>Je 16 Stimuli (Sniffin' Sticks) für Schwellenwahrnehmung, Diskriminationsfähigkeit und Erkennen sowie Bewertung von Intensität, Genießbarkeit, Vertrautheit und hedonischem Empfinden</p> <p>Volumetrische Berechnungen erfolgen mittels MRT-Scans.</p>	<p>Weder demographische Faktoren (Alter, Rauchverhalten, Bildungsstatus, prä-morbide Intelligenz) noch klinische Charakteristika (Zigarettenkonsum, Erkrankungsalter, Dauer erster psychotischer Episode, PANSS, GAF) zeigen einen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse.</p> <p>Ein ausnahmslos männliches Kollektiv lässt keine geschlechtsspezifischen Aussagen zu.</p>
Rupp et al. 2005b	<p>n=60</p> <p>SZ =30 →30♂</p> <p>HC=30 →30♂</p>	<p>SZ zeigen signifikante bilaterale Defizite beim Erkennen alltäglicher Gerüche, sowie deren Bewertung von Vertrautheitsgrad und Genießbarkeit.</p> <p>Die hedonische Bewertung reiner Chemikalien (MOT) durch SZ fällt signifikant positiver aus. Des Weiteren zeigen SZ eine signifikant defizitäre Schwellenwahrnehmung sowie ein signifikant gestörtes Diskriminationsvermögen. Defizite olfaktorischen Erkennens und Diskriminationsvermögen scheinen hierbei in Beziehung zueinander zu stehen.</p>	<p>Je 8 Stimuli (MOT) für Diskriminationsvermögen, Beurteilung (-5 bis +5) von Vertrautheitsgrad, hedonischem Empfinden, Genießbarkeit und Intensität;</p> <p>Schwellenwahrnehmung (2 Gerüche);</p> <p>Je 8 Stimuli (Alltagsgerüche) zum Erkennen (MC), zur Bewertung von Vertrautheit (ja / nein / weiß nicht), Genießbarkeit (ja / nein / weiß nicht)</p>	<p>Einfluß von Alter, Rauchverhalten oder psychiatrischer Symptomatik auf die Gruppenunterschiede kann nicht dargestellt werden.</p>
Schneider et al. 2007	<p>n=52</p> <p>SZ=13 →13♂</p> <p>FDR=13 →13♂</p> <p>HC=26 →26♂</p>	<p>Bei unangenehmen olfaktorischen Stimuli zeigen SZ rechts-frontal und -temporal eine gegenüber HC signifikant verminderte cerebrale Aktivität mit vergleichbaren frontalen Defiziten bei den untersuchten FDR der SZ. Außerdem entwickeln SZ eine am ehesten kompensatorische signifikante Hyperaktivität verschiedener cerebraler Regionen, u.a. des anterioren Gyrus cinguli. Angenehme Stimuli hingegen bewirken eine geringere Thalamus-Aktivierung im Vergleich zu HC und FDR.</p>	<p>Je 3 Stimuli (neutral, (un)angenehm) für Bewertung von Intensität (0 bis 6), hedonischem Empfinden (-3 bis +3), insg. subjektivem olfaktorischen Erleben (Instrumente zur Selbsteinschätzung: SAM, PANAS, ESR)</p> <p>Während Olfaktometrie Darstellung des cerebralen Aktivierungsmusters mittels</p>	<p>Gruppenvergleich der cerebralen Aktivierungsmuster ist aus verfahrenstechnischen Gründen nur eingeschränkt möglich: Die Charakterisierung der FDR und ihres „Zwischenstatus“ (von Interesse zur generellen Bestimmung von „trait“ und „state“ i.R. von SZ) bleibt verschwommen.</p> <p>Ein kleines, rein männliches Kollektiv</p>

		Hingegen zeigen alle Gruppen in den Tests vergleichbares olfaktorisches Empfinden und subjektives Erleben.	fMRT.	tiv verhindert geschlechtsspezifische Aussagen.		
Strauss et al. 2010	n=63 SZ=41 →13♀, 28♂ davon DS=15 →6♀, 9♂ ND=26 →8♀, 18♂ HC=22 →18♀, 4♂	<p>SZ unterscheiden sich von HC signifikant im Erkennen und hedonischen Bewerten olfaktorischer Stimuli, allerdings zeigen im Subgruppen-Vergleich nur DS ein signifikant defizitäres Erkennen gegenüber HC.</p> <p>Des Weiteren schätzen DS angenehme Gerüche im Vergleich zu ND und HC (welche sich diesbezüglich nicht unterscheiden) als signifikant weniger angenehm ein. Unangenehme Gerüche bewerten DS und ND ähnlich, verglichen mit HC tendenziell unangenehmer.</p> <p>Die Geruchserkennung ist mit zunehmender Negativsymptomatik eingeschränkt. Affektverflachung bzw. soziale Rückzügigkeit und die eher verhalten positive Bewertung angenehmer Gerüche stehen ebenfalls im Zusammenhang.</p> <p>Insgesamt zeigen DS eine gestörte Geruchserkennung sowie eine abweichende emotionale Bewertung olfaktorischer Reize mit geringerer Reagibilität auf positive Stimuli.</p>	<p>Je 12 Stimuli (BSI) zu Erkennen und Bewerten von hedonischem Empfinden (Skala 1 bis 7), davon 7 angenehme und 5 unangenehme olfaktorische Stimuli</p> <p>Subtypisierung DS / ND anhand SDS</p>	<p>Ein erfolgreiches Matching der Gruppen besteht auf Alter, Bildungsstatus, Händigkeit, Rauchverhalten, Zigaretten / Tag, sowie der Subgruppen bezüglich Krankheitsdauer, Medikation, extrapyramidaler Symptomatik. Signifikante Gruppenunterschiede zeigen sich bezüglich des Geschlechts.</p> <p>Olfaktorische Stimuli werden alle als angenehm bzw. unangenehm bewertet, eine Einschätzung als „neutral“ ist nicht vorgesehen.</p>		
Abkürzungen	BP	Bipolar Disorder / bipolare Störung	HC	Healthy Controls / gesunde KontrollprobandInnen	SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
	BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression	SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
	BSI	Brief Smell Identification Test	MC	Multiple choice	SDS	Schedule for the Deficit Syndrome
	CPZ-Ä	Chlorpromazin-Äquivalente	MD	Major Depression / Depression	SZ	Schizophrenie bzw. schizophrene PatientInnen
	CSERP	chemosensory event-related potential / chemosensorisch evoziertes Potential	MOT	Munich Olfaction Test	UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
	DS	Defizitsyndrom (primäre Negativsymptomatik)	ND	Non-Defizitsyndrom (Subtyp ohne vorherrschende Negativsymptomatik)	VERP	visual event-related potentials / visuell sensorisch evozierte Potentiale
	EEG	Elektroencephalogramm	PANAS	Positive and Negative Affect Schedule	YMRS	Young Mania Rating Scale
	ESR	Emotional Self-Rating Scale	PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	ZSCS	Zigler Social Competence Scale
	FDR	First-Degree Relatives / Verwandte 1. Grades	PET	Positronen-Emissions-Tomographie		
	(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie	SAM	Self-Assessment Manikin		

1.3.2 Olfaktorische Defizite schizophrener PatientInnen und ihre morphologische Entsprechung

Verschiedene Studien an schizophrenen PatientInnen belegen Zusammenhänge zwischen defizitären psychophysikalischen Testergebnissen und strukturellen bzw. funktionellen Auffälligkeiten der Riechbahn: Im peripheren Nervensystem konnten Störungen der Rezeptorfunktion und Signaltransduktion – diese übrigens auch bei Angehörigen ersten Grades – nachgewiesen werden (Turetsky et al. 2009b). Die postulierte Beeinträchtigung zentraler olfaktorischer Reizverarbeitung ließ sich durch Messung evozierter olfaktorischer Potentiale (Turetsky et al. 2003b) darstellen.

Die Bulbi olfactorii schizophrener PatientInnen und ihrer Angehörigen zeigen eine deutliche Volumenreduktion um 23% – dieser Befund wird allerdings nur bei an Schizophrenie Erkrankten auch von entsprechenden Defiziten in olfaktorischen Testungen begleitet (Turetsky et al. 2000; Turetsky et al. 2003c). Die Tiefe des Sulcus olfactorii ist bei schizophrenen PatientInnen vergleichsweise verringert (Turetsky et al. 2009a), was auf eine Störung im embryonalen Entwicklungsprozess hinweist. Verluste grauer Substanz zeigten sich in den ento- und perirhinalen Cortices (Turetsky et al. 2003a), letztere mit reduzierter Schwellenwahrnehmung einhergehend.

Weiterhin konnten bei schizophrenen PatientInnen ein der defizitären Geruchswahrnehmung entsprechend reduzierter Metabolismus und ebensolche Perfusion, also eine verminderte Aktivierung von Arealen des Rhinencephalons, festgestellt werden (Bertollo et al. 1996; Clark et al. 1991; Crespo-Facorro et al. 2001; Malaspina et al. 1998; Plailly et al. 2006; Schneider et al. 2007).

Die vorgestellten Daten begründen also – bei allerdings nur geringer Studien- und Teilnehmeranzahl und divergierenden Methoden – die zum Teil defizitären Ergebnisse der psychophysikalischen Olfaktionstests mit einer primären physiologischen Störung olfaktorischer Reizweiterleitung und -verarbeitung im Rahmen der Schizophrenie.

1.3.3 Olfaktorische Defizite aus genetischer Perspektive

Auch Menschen mit sehr hohem Erkrankungsrisiko oder an der Schwelle zu einer Schizophrenie zeigen gehäuft Defizite in der Geruchswahrnehmung (Brewer et al. 2003; Kamath et al. 2014; Woodberry et al. 2010) und auffälliges Geruchserleben (Kwapil et al. 1996). Studien belegen außerdem ein gehäuftes Auftreten olfaktorischer Wahrnehmungsstörungen im familiären Umfeld schizophrener PatientInnen, bei ein-eiigen Zwillingen (Kopala et al. 1998) oder Angehörigen ersten bzw. zweiten Grades

(Kamath et al. 2013a; Kamath et al. 2014; Kopala et al. 2001; Moberg et al. 1996) – oder können diesen Effekt nicht bestätigen (Compton und Chien 2008).

Die bereits geschilderten neurobiologischen Korrelate der olfaktorischen Defizite sind teilweise ebenfalls bei Angehörigen der PatientInnen zu finden: Angehörige ersten Grades können auch im Volumen reduzierte Bulbi olfactorii aufweisen, allerdings ohne ein entsprechendes Defizit in den olfaktorischen Tests (Turetsky et al. 2003c). Des Weiteren zeigten leibliche Geschwister schizophrener PatientInnen während olfaktorischer Testungen ebenfalls eine reduzierte metabolische Aktivität des Frontalhirns (Schneider et al. 2007). Im Rahmen der dem schizophrenen Spektrum zugeordneten schizotypen Persönlichkeitsstörung (APA 2000) wurde eine schizophrenieähnliche Konstellation olfaktorischer Defizite festgestellt (Park und Schoppe 1997).

Insgesamt ergibt sich auch hier eine heterogene Forschungslandschaft: In den vorgestellten Studien werden olfaktorische Defizite – in unterschiedlichem Ausmaß, wenn überhaupt vorhanden – festgestellt. Dabei gilt das olfaktorische System in seiner neuronalen Organisation als hochgradig genetisch determiniert (Barinaga 2001). Vor diesem Hintergrund können wir den Nachweis eingeschränkter Geruchswahrnehmung im Vorfeld schizophrener Symptomatik und in der direkten familiären Umgebung schizophrener PatientInnen als Hinweis auf vorhandene genetische Prädispositionen im Sinne eines Endophänotyp werten (Rupp 2010), siehe Kapitel 1.2.1. Eine möglichst dimensionale Erfassung der olfaktorischen Fähigkeiten an Schizophrenie Erkrankter kann diesbezüglich womöglich weitere Erkenntnisse liefern.

1.4 Fragestellung

Schizophrenie ist als schwerwiegende psychiatrische Erkrankung von neuronalen Entwicklungsstörungen und neurodegenerativen Prozessen geprägt. Sie betrifft vor allem frontale, temporale und limbische Hirnareale und -funktionen (Andreasen 1995). Das Krankheitsbild ist neben Wahn, Halluzinationen, Desorganisation und Negativsymptomatik (APA 2000) auch von kognitiven und olfaktorischen Defiziten gezeichnet (Moberg et al. 1999; Moberg et al. 2014). Das Verständnis kognitiver Symptomatik ist ein Schwerpunkt neuropsychiatrischer und -psychologischer Forschung; die Methoden hierbei sind vielfältig.

Durch strukturelle Überschneidungen bietet die Geruchswahrnehmung in ihrer frontalen und temporo-limbischen Verortung allerdings möglicherweise einen direkteren Zugang und Erkenntnisgewinn bezüglich neurobiologischer Krankheitsaspekte (Moberg et al. 2006) sowie als möglicher Endophänotyp (Rupp 2010). Olfaktorische Defizite unterschiedlicher Art – u.a. von Erkennen, Diskrimination, Schwellenwerten

und Gedächtnisleistung (Moberg und Turetsky 2003) – und ihre neurobiologischen Korrelate sind im Rahmen der Schizophrenie beschrieben worden. Hierbei ist der Aspekt olfaktorischen Erkennens noch am intensivsten beforscht.

Defizite emotionalen Erlebens sind, u.a. in Form von Anhedonie, im Rahmen der Erkrankung ebenfalls prägend für das Krankheitsbild (Becker et al. 1993; Crow 1980). Trotz anatomischer und funktioneller Gemeinsamkeiten olfaktorischer Reizverarbeitung und emotionalen Erlebens ist deren Schnittstelle, qualitative und hedonische Aspekte olfaktorischer Wahrnehmung, in vergleichsweise geringem Ausmaß beforscht (Moberg et al. 2003), und die vorliegenden Daten, siehe Kapitel 1.3.1.2 und Tabelle 5, bilden diesbezüglich unterschiedlich ausgeprägte, der Krankheit zugeschriebene Veränderungen ab. Diese Heterogenität ist durch methodische Unterschiede nicht vollständig erklärbar. So liegt nahe, wichtige interpersonelle Unterschiede – möglicherweise klinischer Symptomatik bis hin zu schizophrenen Subgruppen – zwischen den StudienteilnehmerInnen anzunehmen. Diese zu verfolgen bzw. auszudifferenzieren, ist ein grundlegender Ansatz der in dieser Arbeit vorgestellten Studie der Göttingen Research Association for Schizophrenia (GRAS). Des Weiteren liegt insbesondere die Darstellung einer breit gefächerten qualitativen Bewertung im Sinne interpretatorischer Verarbeitung olfaktorischer Reize bis jetzt in vergleichbarer Weise nicht vor, siehe Kapitel 1.3.1.2.

Im Rahmen dieser Arbeit beurteilen wir mittels psychophysikalischer Testung die olfaktorische Wahrnehmungsfähigkeit von 1008 schizophrenen PatientInnen (SZ) und 103 gesunden KontrollprobandInnen (HC) bezüglich des Erkennens, Benennens und Interpretierens von Gerüchen.

Hierbei beschäftigen uns vor allem folgende Fragestellungen:

- Gibt es einen Unterschied im olfaktorischen Erkennen, Benennen und Interpretieren zwischen schizophrenen PatientInnen und entsprechenden gesunden KontrollprobandInnen?
- Welche Bedeutung kommt verminderter Geruchsfähigkeit als schizophrener Symptomatik zu?
- Welche Rolle spielt hierbei das Interpretieren als qualitatives Bewerten olfaktorischer Reize?

2 Material und Methoden

2.1 Multizentrische Querschnittserhebung der Göttingen Research Association for Schizophrenia (GRAS)

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer multizentrischen Querschnittserhebung der Göttingen Research Association for Schizophrenia (GRAS) ermittelt und sollen dazu beitragen, den aktuell verwendeten heterogenen Schizophreniebegriff in biologisch begründete Subtypen zu differenzieren. Eine breit angelegte Datenbank phänotypischer Merkmale bildet hierbei die Grundlage für gezielte genetische Assoziationsstudien (phenotype-based genetic association study, PGAS) zur weiteren Klärung der Pathogenese (Ribbe et al. 2010). Entsprechend gilt eine Schizophrenie oder schizoaffektive Störung gemäß DSM, zum Zeitpunkt der Datenerhebung DSM-IV-TR (APA 2000), siehe Tabelle 2 und Tabelle 3, als Einschlusskriterium. Die Befunderhebung erfolgte durch ein einheitlich geschultes Team aus MedizinerInnen und PsychologInnen deutschlandweit in je vier- bis sechsständigen Untersuchungen. Die beteiligten Zentren sind in Abbildung 1 und Tabelle 6 dargestellt.

Eine Genehmigung der Studie erfolgte am 17.05.2005 durch die Ethik-Kommission der Georg-August-Universität Göttingen; die freiwillige Teilnahme setzte Aufklärung und eine schriftliche Einverständniserklärung, eingefügt als Anhang A, voraus. Im Zeitraum von August 2005 bis zum 29.04.2010 wurden 1091 PatientInnen in die Studie eingeschlossen, wobei pro PatientIn über 3000 Einzelinformationen vorliegen. Die entsprechenden phänotypischen Merkmale wurden erhoben mittels

- Anamnese
 - soziodemographische Faktoren
 - soziales Funktionsniveau
 - Krankheitsverlauf und Hospitalisationen
 - Medikamentenanamnese
 - Komorbiditäten und Traumata
 - Geburtskomplikationen
 - Familienanamnese
- psychiatrisch-klinische Untersuchung
 - Neuropsychologie / Kognition
 - Psychopathologie
 - körperliche Untersuchung
 - Olfaktion

Eine Übersicht der Messinstrumente der GRAS-Studie findet sich in Anhang B.

Außerdem wurden die nach Schweigepflichtentbindung angeforderten Arztbriefe der PatientInnen (SZ) berücksichtigt. Krankheits- und Behandlungsverlauf liegen somit meist ausführlich dokumentiert vor und gewähren retrospektiv eine Längsbeurteilung des Krankheitsgeschehens.

Nur weitgehend vollständig erhobene Geruchstests sind in die Auswertung der olfaktorischen Ergebnisse eingeflossen. Als Gründe für Unvollständigkeit oder Fehlen auch anderer Untersuchungsbestandteile sind u.a. Überforderung, Sprachprobleme oder mangelnde Kooperationsbereitschaft zu nennen – also die Untersuchung behindernde oder Ergebnisse verfälschende Umstände. Unabhängig vom olfaktorischen Testergebnis finden außerdem TeilnehmerInnen mit zum Untersuchungszeitpunkt fraglich eingeschränkter Geruchsfähigkeit keine Berücksichtigung. Mögliche Gründe hierfür siehe Kapitel 1.2.4; u.a. seien hier aktuell bestehende Infektionen des oberen Respirationstrakts, allergische Rhinitis oder in der Vorgeschichte erlittene Schädel-Hirn-Traumata genannt. Testpersonen mit klar nicht aus dem schizophrenen Formenkreis stammender bzw. unklarer Diagnose werden ebenfalls nicht eingeschlossen. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten befinden sich auf dem Stand vom 14.06.2010.

Abbildung 1: Kooperierende Zentren der GRAS-Studie (Ribbe et al. 2010)



Tabelle 6: Liste der kooperierenden Zentren der GRAS-Studie

Standort	Einrichtung	Leitung	
1	Bad Zwischenahn	Karl-Jaspers-Klinik, Psychiatrieverbund Oldenburger Land	M. Becker-Emner D. Hinze-Selch
2	Bonn	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn	W. Maier
3	Eltville-Eichberg	Vitos Klinik f. Forensische Psychiatrie Eltville	R. Freese
4	Fulda	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Klinikum Fulda	A. Czernik G. Wiedemann
5	Gießen	Vitos Klinik f. Forensische Psychiatrie Haina, Gießen	R. Müller-Isberner
6	Göttingen	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Universitätsklinikum Göttingen	P. Falkai E. Rüther
7	Günzburg	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Bezirkskrankenhaus Günzburg	T. Becker
8	Hofgeismar	Vitos Klinik f. Psychiatrie u. Psychotherapie Merxhausen, Hofgeismar	A. Mielke
9	Ingolstadt	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Zentrum f. psychische Gesundheit, Klinikum Ingolstadt	T. Pollmächer
10	Kassel	Vitos Klinik f. Psychiatrie u. Psychotherapie Merxhausen, Kassel	R. Günther
11	Kiel	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Zentrum f. Integrative Psychiatrie, Universitätsklinikum Kiel	J. B. Aldenhoff
12	Langenhagen	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Klinikum Region Hannover, Langenhagen	G. Kruse
13	Liebenburg	Nervenklinik Dr. med. Kurt Fontheim	F.-G. Pajonk
14	Lübbecke	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Krankenhaus Lübbecke	U. Schneider
15	Merxhausen – Bad Emstal	Vitos Klinik f. Psychiatrie u. Psychotherapie Merxhausen, Bad Emstal	H. Kunze M. Franz
16	Moringen	Abt. f. Forensische Psychiatrie, Niedersäch- sisches Landeskrankenhaus	M. Schott D. Hesse
17	Mühlhausen	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Ökumenisches Hainich Klinikum	L. Adler
18	Rickling	Psychiatrisches Krankenhaus Rickling	H.-J. Schwarz W. Schreiber
19	Rieden	Klinik Am Waldsee, Drogentherapie	F. Löhner
20	Rostock	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Universitätsklinikum Rostock	S. Herpertz
21	Taufkirchen	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Isar-Amper-Klinikum, Taufkirchen (Vils)	M. Dose
22	Wilhelmshaven	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Reinhard-Nieter Krankenhaus	H. Folkerts
23	Wunstorf	Abt. f. Psychiatrie u. Psychotherapie, Klinikum Region Hannover, Wunstorf	A. Spengler C. Oestereich

2.2 Beschreibung der Stichproben

2.2.1 Schizophrene TeilnehmerInnen (SZ)

Im Rahmen der GRAS-Studie liegen 1008 gültige Geruchsprüfungen von SZ vor. Ihr Alter, Geschlecht, Rauchverhalten und Zigarettenkonsum sind in Tabelle 7 aufgeführt. Gemäß DSM-IV-TR (APA 2000) weisen 79,4% (n=800) der teilnehmenden PatientInnen eine Schizophrenie und 16,6% (n=167) eine schizoaffektive Störung auf. Bei 4% (n=41) konnte eine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis zum oben genannten Zeitpunkt noch nicht bestätigt werden bzw. es besteht der dringende Verdacht auf Komorbiditäten wie Substanz- oder Persönlichkeitsstörungen, affektive oder wahnhaftige Störungen. Die Diagnosestellung entspricht einem Konsensentscheid der UntersucherInnen, beruhend auf dem strukturierten klinischen Interview für DSM-IV (Wittchen et al. 1997) sowie umfassenden Informationen aus der Patientenakte.

Zum Untersuchungszeitpunkt befanden sich 45% der SZ in (teil)stationärer Behandlung, 17,5% lebten in einer Pflegeeinrichtung, 29,9% stellten sich ambulant vor. 7,6% der SZ entstammten forensischen Einrichtungen. So konnte ein breites Erkrankungsspektrum unterschiedlichster Schweregrade und Ausprägungen erfasst werden.

2.2.2 Gesunde TeilnehmerInnen (HC)

Vergleichend wurden 103 Geruchstests von HC erhoben. Hierbei handelt es sich um Freiwillige ohne (schwerwiegende) internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen bei weitgehend unauffälliger Familienanamnese und ohne regelmäßige Medikation. Aufklärung und schriftliches Einverständnis waren ebenfalls Voraussetzung für die Teilnahme. Die demographischen Merkmale von SZ und HC sind in Tabelle 7 gegenübergestellt.

Tabelle 7: Schizophrene und gesunde TeilnehmerInnen

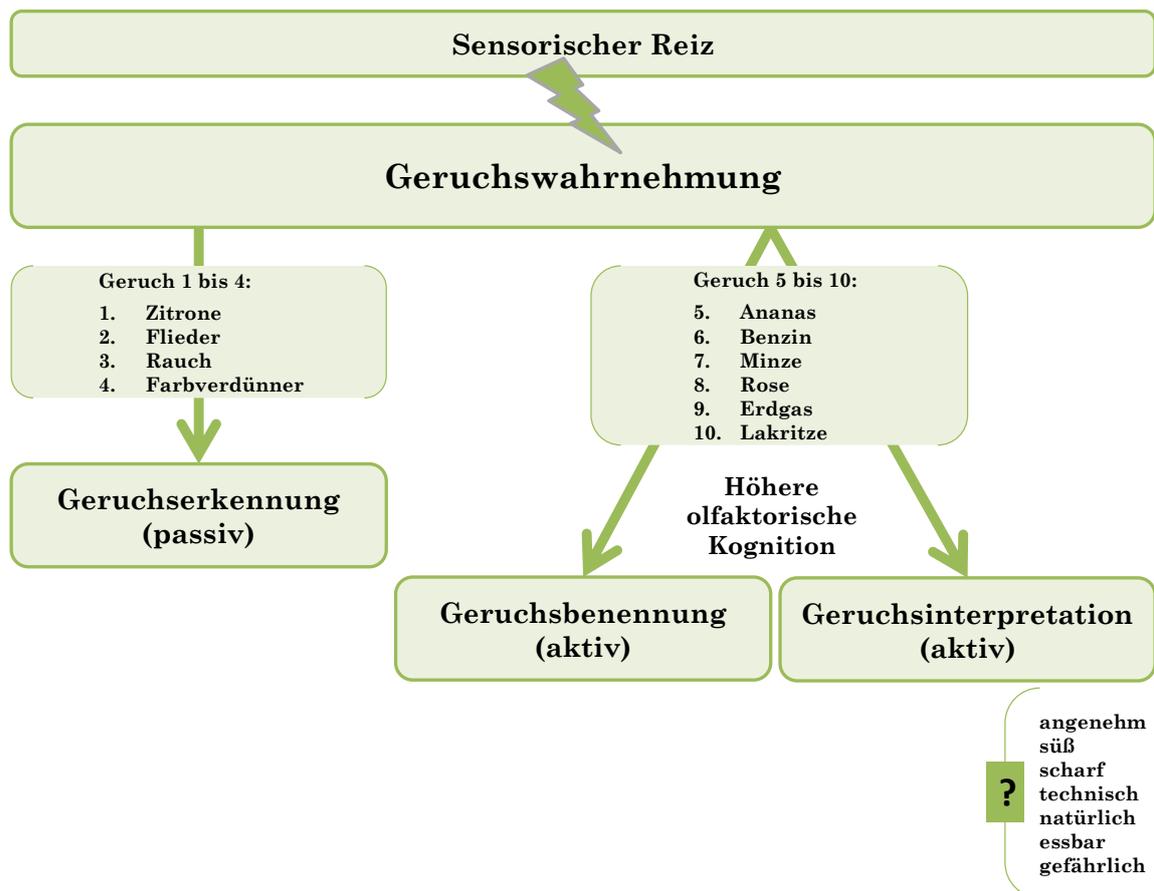
		SZ		HC	
Alter		39±12,4a (min 17a, max 78a)		39,5±13,9a (min 18a, max. 71a)	
Geschlecht	♀	32,6%	n= 329	33%	n=34
	♂	67,4%	n= 679	67%	n=69
Rauchverhalten	R	69,2%	n= 698	68%	n=70
	NR	29,8%	n= 300	32%	n=33
	k.A.	1,0%	n= 10		
Zigaretten/d		17±15 (min 0, max 80)		10±10 (min 0, max 50)	
N=1111, SZ n=1008, HC n=103					

2.3 Olfactory Recognition, Naming, and Interpretation Test – Geruchstestung im Rahmen von GRAS

2.3.1 Struktur der olfaktorischen Testbatterie

Im Rahmen der GRAS-Studie wurde ein eigenes olfaktorisches Testinstrument erstellt, nach seinen Bestandteilen benannt als *Olfactory Recognition, Naming, and Interpretation Test*, ORNI (Kästner et al. 2013), siehe Anhang C. Die durch einen sensorischen Reiz ausgelöste Geruchswahrnehmung wird hierbei in drei Ebenen gegliedert: basales Erkennen eines olfaktorischen Stimulus sowie kognitive Weiterverarbeitung der Reizinformation durch eigenständiges Benennen und qualitatives Interpretieren. In Abbildung 2 ist die entsprechend konzipierte Testbatterie, bestehend aus zehn Geruchsproben, zu dem zu Grunde liegenden Modell olfaktorischer Wahrnehmung und -verarbeitung in Beziehung gesetzt.

Abbildung 2: Olfaktorische Konzeption des ORNI



Die Gerüche 1 bis 4 – Zitrone, Flieder, Rauch, Farbverdünner – werden im Multiple-Choice-Format präsentiert, siehe Tabelle 8. Es gilt, aus je vier Antwortmöglichkeiten den präsentierten Duft korrekt zu wählen, ihn also wahrzunehmen bzw. wiederzuerkennen, und richtig einzuordnen.

Tabelle 8: Geruch 1 bis 4: Multiple Choice

	Duft 1	Duft 2	Duft 3	Duft 4
1.	Zitrone	Flieder-Parfum	Gewürzgurke	Rose
2.	Schokolade	Paprika	Heu	Schokolade
3.	Bier	Kokosnuss	Rauch	Whiskey
4.	Pfeffer	Motorenöl	Pfirsich	Farbverdünner
	<input type="checkbox"/> richtig <input type="checkbox"/> falsch			

Die Gerüche 5 bis 10 – Ananas, Benzin, Minze, Rose, Erdgas, Lakritze – werden in zweierlei Hinsicht bearbeitet. Es gilt, jeden Geruch mittels eines freien Textfelds eigenständig zu benennen und anhand der vorgegebenen Eigenschaften – „angenehm“, „süß“, „scharf“, „technisch“, „natürlich“, „essbar“ und „gefährlich“ – qualitativ zu bewerten, also zu interpretieren. Dargestellt ist dies in Tabelle 9.

Das ursprünglich im ORNI abgefragte Einzelitem „bekannt“, siehe Anhang C, wird in der Auswertung nicht berücksichtigt. Der Parameter ist als Maß für subjektiv empfundene Vertrautheit für die vorliegende Arbeit nicht von Relevanz, zumal die Prüfung olfaktorischen Erkennens, siehe Kapitel 2.3.3.1, die Vertrautheit olfaktorischer Stimuli differenzierter abbildet.

Über das basale Erkennen hinaus erfolgt in Form von Benennen und Interpretieren eine aktive Verarbeitung des wahrgenommenen Geruchs. Beide Schritte werden als „höhere olfaktorische Kognition“ zusammengefasst.

Tabelle 9: Geruch 5 bis 10: Freies Textfeld und binäre Matrix

Bitte beschreiben Sie diesen Duftstoff: Dieser Duftstoff ist	ja	nein
angenehm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
süß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
scharf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
technisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
natürlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
essbar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gefährlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte benennen Sie den Geruch:		

Die Konzeption des ersten Teils, Geruch 1 bis 4, ist an den UPSIT (Doty et al. 1984a) angelehnt. Dieser in der klinischen Forschung wohl gängigste Olfaktionstest misst die individuelle Fähigkeit, Gerüche zu erkennen, siehe Kapitel 1.3.1.1. Er besteht aus 40 genormten, alltagsnah gewählten Duftnoten, präsentiert im MC-Format

mit jeweils vier Auswahlmöglichkeiten. Die mittels Mikrokapseln in Aufkleber eingebetteten Geruchspartikel (Matson 1970) werden bei mechanischer Bearbeitung ihrer Oberfläche – „scratch’n sniff“ (Doty et al. 1984a) – freigesetzt.

Für die beiden weiteren Ebenen des ORNI existieren keine vergleichbaren Vorbilder. Einzelne der das olfaktorische Interpretationsprofil ergebenden Qualitäten wie Vertrautheitsgrad, Genießbarkeit oder hedonisches Empfinden wurden im Vorfeld bereits verwendet, siehe Kapitel 1.3.1.2 und Tabelle 5, im ORNI aber erstmals zusammengeführt und um weitere Qualitäten ergänzt.

Alle zehn olfaktorischen Stimuli sind dem UPSIT entnommen, ausgewählt nach ihrer Vertrautheit im europäischen Kontext sowie der Repräsentanz unterschiedlicher psychologischer Qualitäten. Mit der Wahl von Farbverdünner als viertem und Minze als siebtem Geruch erfolgt auch der Einschluss trigeminaler Reizstoffe, siehe Kapitel 1.2.2.

2.3.2 Praktische Durchführung des ORNI

Die Untersuchungsdauer des ORNI beträgt bei gesunden ProbandInnen gut zehn Minuten, kann sich aber je nach Verfassung und Belastbarkeit der Testperson auch verlängern. Die Versuchsleitung führt unter standardisierten Bedingungen durch den Geruchstest: In fester Reihenfolge präsentiert, werden die Duftstoffe mittels Reibung freigesetzt. Die erforderliche trockene Lagerung sowie der Verbrauch innerhalb der Mindesthaltbarkeit von zwei Jahren (Doty und Agrawal 1989) sind gewährleistet.

2.3.3 Auswertung des ORNI: Olfaktorische Ebenenscores

Neben einer deskriptiven Darstellung werden aus den Einzelergebnissen drei Scores gebildet, die als intervallskalierte Variablen die in Abbildung 2 vorgestellten Ebenen der Geruchswahrnehmung widerspiegeln. Für eine unverfälschte Wiedergabe der olfaktorischen Leistungen werden bei der Berechnung der Scores im Einzelfall fehlende einzelne Geruchsitems berücksichtigt, indem die Anzahl der erzielten Punkte jeweils auf die Anzahl der real erhobenen Items bezogen wird. In der deskriptiven Darstellung sind die fehlenden Ergebniswerte als solche aufgeführt.

2.3.3.1 Olfaktorisches Erkennen

Für jeden richtig erkannten der ersten vier Gerüche erhalten die ProbandInnen einen Punkt. Die erreichte Anzahl, maximal also vier Punkte, wird auf die Zahl der erhobenen Gerüche, im Normalfall auch vier, bezogen; so wird die Anteiligkeit der richtig benannten an den erfragten Gerüchen auf einer Skala von 0 bis 1 dargestellt.

2.3.3.2 Olfaktorisches Benennen

Die ProbandInnen bekommen für jeden eindeutig richtig benannten Geruch drei Punkte und für jeden in seinen richtigen Kontext eingeordneten Geruch einen Punkt. Letzteres gilt zum Beispiel für

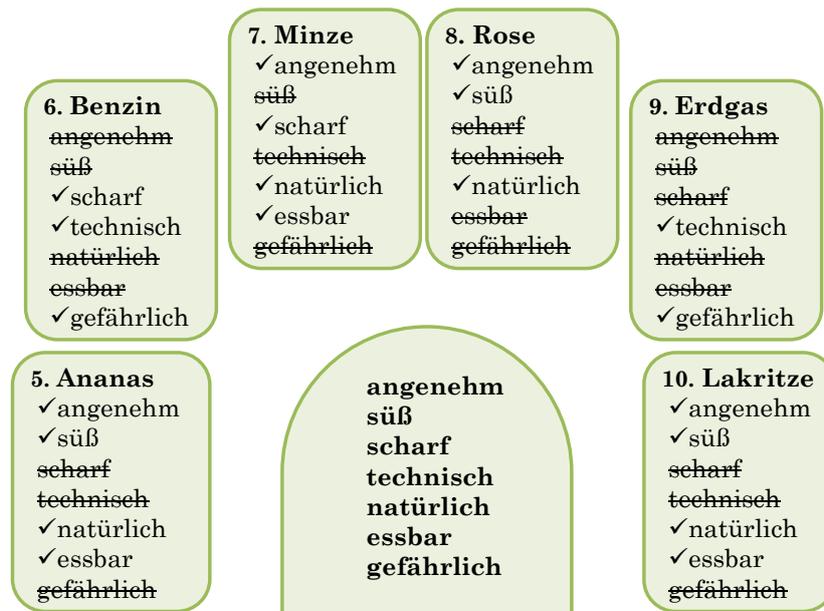
- „Frucht“ bei Geruch 5 (Ananas) als übergeordneten Sammelbegriff,
- „Werkstatt“ bei Geruch 6 (Benzin) als zugehöriges Umfeld,
- „Lebkuchengewürz“ bei Geruch 10 (Lakritze) wegen gemeinsamer charakteristischer Inhaltsstoffe (in diesem Falle Anis) und
- diverse Produkt- oder Markennamen mit entsprechend nachgeprüften Inhaltsstoffen – bei Geruch 8 (Rose) beispielsweise aus dem Kosmetikbereich.

Die abgestufte Punktevergabe trägt dem Umstand Rechnung, dass die präzise olfaktorische Benennung als deutlich schwieriger anzusehen ist und offenkundig in höherem Grade eine selbständige geistige Leistung erfordert als die kategoriale. Insgesamt können so bei sechs Gerüchen maximal 18 Punkte erreicht werden.

2.3.3.3 Olfaktorisches Interpretieren

Für jeden olfaktorischen Stimulus wurde im Vorfeld ein dem durchschnittlich erwartbaren Empfinden entsprechendes qualitatives Profil definiert. Dargestellt ist dies in Abbildung 3. Die Duftnoten sind jeweils durch eine individuelle Kombination der sieben genannten Qualitäten charakterisiert.

Abbildung 3: Qualitatives Profil der Gerüche 6 bis 10

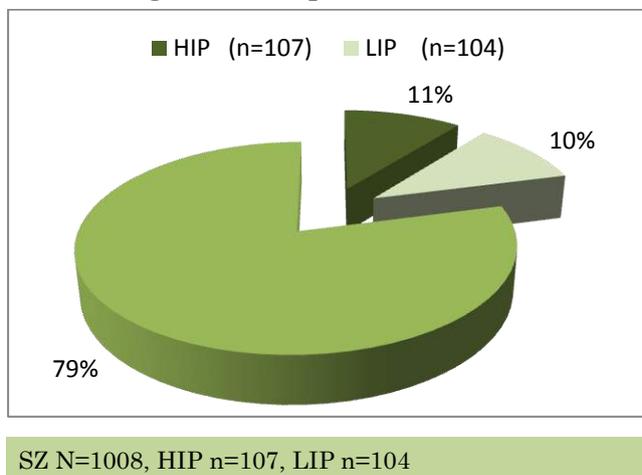


Für jede mit dem vorgegebenen Profil übereinstimmende Einschätzung der TeilnehmerInnen wird ein Punkt vergeben; entsprechend sind maximal sieben Punkte für jeden der sechs Gerüche, insgesamt also 42 Punkte, erreichbar. Die real erzielte

Punktzahl wird auf die Gesamtzahl der erhobenen qualitativen Einzelitems, im Normalfall ebenfalls 42, bezogen. Wir veranschaulichen also erneut die Anteiligkeit der richtig interpretierten an den erfragten qualitativen Items; so werden die aufsummierten Einzelgerüche 5 bis 10 und die aufsummierten Einzelqualitäten über die Gerüche 5 bis 10 hinweg in zwei Subskalen von 0 bis 1 mittels dezimaler Abstufungen gezeigt. Die Ebenenskala stellt dann die aufsummierte Interpretationsleistung aller sechs Gerüche entsprechend von 0 bis 6 dar.

Basierend auf diesem Ebenenscore werden im Laufe der Arbeit zwei Extremgruppen gebildet: SZ mit olfaktorischen Interpretationsergebnissen oberhalb der 90. Perzentile werden als High Olfactory Interpretation Performers (HIP n=107) den unterhalb der 10. Perzentile als Low Olfactory Interpretation Performers (LIP n=104) rangierenden SZ gegenübergestellt. Der Vergleich der Extremgruppen gestattet im Rahmen der unmittelbaren Gegenüberstellung schizophrener PatientInnen eine nähere Betrachtung und Bewertung klinischer Aspekte sowie ihre mögliche Einflussnahme auf die olfaktorische Wahrnehmung. Dies ermöglicht eine differenziertere Betrachtung der heterogenen Symptomatik. Der Ansatz trägt somit auch dem Postulat biologisch begründbarer Subgruppen, siehe Kapitel 2.1, Rechnung.

Abbildung 4: Schizophrene ORNI-TeilnehmerInnen mit Extremgruppen



2.3.4 Potentielle Einflussfaktoren auf Geruchswahrnehmung

Als mögliche Einflüsse auf die zu beurteilenden olfaktorischen Fähigkeiten von SZ und HC werden, gemäß der in Kapitel 1.2.4 vorgestellten Forschungslage,

- Alter,
- Geschlecht,
- Rauchverhalten und täglichem Zigarettenkonsum sowie
- kognitiven Fähigkeiten der Testpersonen

im Folgenden eine besondere Bedeutung beigemessen. Die entsprechenden Variablen sind im Falle von Rauchverhalten und Geschlecht (dichotom) nominalskaliert, bzw. im Fall von Alter, täglichem Zigarettenkonsum und Ergebnissen der kognitiven Leistungstests MWT-B (Lehrl 1999) und LPS3 (Horn 1983) intervallskaliert.

Des Weiteren vermuten wir, wie ebenfalls bereits erläutert, eine Beeinträchtigung der olfaktorischen Fähigkeiten im Rahmen des schizophrenen Krankheitsgeschehens. Diese These überprüfen wir im Extremgruppenvergleich, s. Kapitel 2.3.3.3 und Abbildung 4, und betrachten mögliche krankheitsspezifische Einflüsse in Form intervallskalierter Variablen:

- Krankheitsdauer (Moberg et al. 1997; Moberg et al. 2006) als zeitliche Differenz zwischen dokumentiertem Krankheitsbeginn und Durchführung der GRAS-Untersuchung zur Beurteilung der Krankheitsdynamik im zeitlichen Verlauf
- iatrogene Einflussnahme durch Dosierung antipsychotischer Medikation in Chlorpromazin-Äquivalenten (Szusziés 2011)
- repräsentative psychopathologische Befunde in Form von PANSS-Gesamtscore, PANSS-Subskalen (Positiv-, Negativsymptomatik, allgemeine Psychopathologie) und Einzelitems Wahn, Halluzination und Depressivität (Kay et al. 1987)
- typische neurologische Befunde, erhoben mittels CNI (Chen et al. 1995)

2.4 Verwendete nicht-olfaktorische Testinstrumente

Die folgenden Testinstrumente finden sich im Anhang D_1 bis D_4.

2.4.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die PANSS (Kay et al. 1987) ist ein standardisiertes Fremdbeurteilungsinstrument zur klinischen Diagnostik bevorzugt psychotischer Erkrankungen. Sie dient der psychopathologischen Differenzierung und Verlaufsbeurteilung adulter PatientInnen. Die Gesamtskala umfasst 30 nach operationalen Kriterien definierte Symptome in jeweils sieben Abstufungen. Die Auswertung erfolgt entsprechend über Bildung des Mittelwerts. Verschiedene Dimensionen werden in drei Subskalen unterschieden:

- Positivsymptome (P1 bis P7): Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen / Verfolgungsideen, Feindseligkeit.
- Negativsymptome (N1 bis N7): Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität und Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache, stereotype Gedanken.

- Allgemeine Psychopathologie (G1 bis G16): Sorge um die Gesundheit, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen und unnatürliche Körperhaltung, Depression, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit, aktives soziales Vermeidungsverhalten.

2.4.2 Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)

Der MWT-B (Lehrl 1999) dient der Darstellung kristalliner Intelligenz (Cattell 1963), also der Gesamtheit von erworbenen, soziokulturell geprägten Fertigkeiten und Wissen: In Abfolgen von je fünf Wörtern gilt es, den einen existenten, umgangs-, bildungs- oder wissenschaftssprachlichen Begriff zu erkennen. Voraussetzung ist also unter anderem, Bekanntes abzurufen und von Unbekanntem zu unterscheiden – die Anforderung an flüssige Intelligenz (Cattell 1963) bzw. aktuelle geistige Funktionstüchtigkeit, siehe Kapitel 2.4.3, ist bewusst verhältnismäßig gering gehalten.

Das derart gemessene allgemeine Intelligenzniveau eignet sich bei weitgehender Störungsunabhängigkeit und Altersstabilität der Testergebnisse zur Abschätzung der prämorbid Intelligenz. Eine Diskrepanz zur gegenwärtigen kognitiven Leistungsfähigkeit lässt auf Vorliegen und ggf. Ausprägung einer cerebralen Schädigung schließen (Korrelation bei Gesunden $r=,72$, abnehmend bei Schädigung) (Lehrl 1999).

2.4.3 Leistungsprüfsystem-Subtest 3 (LPS3)

Der Subtest 3 des Leistungsprüfsystems (Horn 1983) eignet sich zur Erfassung der „flüssigen Intelligenz“ (Cattell 1963). Innerhalb einer Sequenz von acht Zeichen sollen ProbandInnen jenes erkennen, welches nicht in die Abfolge passt. Das Ergebnis errechnet sich aus der Anzahl der richtig gelösten Sequenzen innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums von fünf Minuten.

Weitgehend unabhängig von schulischer Vorbildung werden logisches Denken, Erkennen von Regeln und Gesetzmäßigkeiten dargestellt und somit die individuelle Fähigkeit zur Problemlösung veranschaulicht. Diese unterliegt dem Einfluss cerebraler Veränderungen bzw. Schädigungen (Horn 1983).

2.4.4 Cambridge Neurological Inventory (CNI)

Eine gesamtneurologische Beurteilung ist zur Bewertung olfaktorischer Reizverarbeitung unerlässlich. Mit dem CNI (Chen et al. 1995) liegt eine standardisierte neurologische Untersuchung für psychiatrische PatientInnen vor. In 20 bis 40 Minuten wird die Ausprägung knapp 80 klinischer Merkmale im Sinne neurologischer Auffäl-

ligkeiten eingeschätzt. Aus der Gruppierung wesensähnlicher Befunde, allerdings ohne Berücksichtigung aller Items, entstehen acht Subskalen (Chen et al. 1995):

- harte neurologische Zeichen
- Motorkoordination
- sensorische Integration
- Primitivreflexe
- tardive Dyskinesien
- katatone Symptomatik
- Parkinsonismus
- übersteigerte Reagibilität

Diskrete neurologische Anomalien im Sinne von Soft Signs treten bei an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zu Gesunden signifikant häufiger auf (Heinrichs und Buchanan 1988). Diesen neurologischen Besonderheiten wird allerdings erst seit einigen Jahren vermehrt Bedeutung als schizophrenen Symptomen beigemessen (Bombin et al. 2005; Chan et al. 2010).

2.5 Datenanalyse

2.5.1 Statistische Auswertung

Sämtliche Analysen wurden mittels SPSS, Version 17, SPSS Inc. (2008) durchgeführt. Die Fallzahlen stehen für alle den Auswahlkriterien entsprechenden Teilnehmenden mit einem gültigen Geruchstest (N=1111, SZ n=1008, HC n=103). Abweichungen in den Fallzahlen ergeben sich durch Fehlen anderer für die Berechnung relevanter Variablen. Mögliche Einschränkungen der Datenerhebung und -auswertung sind in Kapitel 2.1 aufgeführt. Als Grundlage der Berechnungen dienen die Untersuchungsergebnisse der GRAS-Studie auf dem Bearbeitungsstand vom 14.06.2010.

Die Auswahl der im Folgenden vorgestellten statistischen Methoden ergibt sich aus Skalenniveau und Verteilung der vorliegenden Daten (Bortz 2005). Bei großteils fehlender Normalverteilung bedienen wir uns für sämtliche Gruppenvergleiche – SZ bzw. HIP / LIP, s. Kapitel 2.3.3.3, versus HC – der den Skalenniveaus entsprechenden nicht-parametrischen Tests.

Mittels χ^2 -Test werden als nominale (dichotome) Variablen

- Geschlecht
- aktuelles Rauchverhalten

gegenübergestellt.

Mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney werden gruppenspezifische Ausprägungen der intervallskalierten Merkmale

- Alter (in Jahren)
- täglicher Zigarettenkonsum (in Anzahl / Tag)
- Ergebnisse von MWT-B und LPS3 (in Rohwerten)
- olfaktorische Ebenenscores (Berechnung gemäß Kapitel 2.3.3)
- Krankheitsdauer (in Jahren)
- Dosis antipsychotischer Medikation (in Chlorpromazin-Äquivalenten)
- PANSS-Bewertungen (in Rohwerten)
- CNI-Subskalen (in Rohwerten)

verglichen.

Nach der Gegenüberstellung von SZ und HC werden die schizophrenen Extremgruppen unter besonderer Berücksichtigung klinischer Merkmale betrachtet. Es folgt eine Bearbeitung der Fragestellung, inwieweit die sich zwischen HIP und LIP ergebenden klinischen Unterschiede tatsächlich auf (mangelnde) olfaktorische Interpretationsfähigkeit – das Gruppen bildende Merkmal der HIP und LIP also – zurückzuführen sind. Dies geschieht mittels Kovarianzanalyse: Jeweils als abhängige Variable definiert, können die einzelnen klinischen Parameter in einer Gegenüberstellung von HIP und LIP, also mit der Einteilung der Extremgruppen als festem Faktor, von störenden Einflüssen bereinigt werden. In einem schrittweise durchgeführten, explorativen Verfahren werden diejenigen der hierfür in Frage kommenden Parameter

- Alter
- Krankheitsdauer
- aktuelle Medikation

ermittelt, deren Einsatz als Kovariaten zu der höchsten aufgeklärten Varianz der abhängigen klinischen Variablen führt. So wird gleichzeitig ihr Effekt auf besagte abhängige Variable herauspartialisiert, und somit deren mögliche Einflussnahme auf die Gruppen bildende olfaktorische Interpretationsfähigkeit von Alters- oder Krankheitsdauer sowie medikamentös bedingten Einflüssen bereinigt. Anschließend können also die erwartbaren klinischen Unterschiede zwischen den olfaktorischen Extremgruppen diesbezüglich unverfälscht betrachtet werden.

Im Rahmen der durchgeführten Kovarianzanalyse werden die jeweils erforderlichen Skalenniveaus der einbezogenen Variablen erfüllt (ein kategorialer fester Faktor, eine intervallskalierte abhängige Variable und ebensolche Kovariate), die Reliabilität der verwendeten Kovariaten ist gegeben, die Regressionssteigungen innerhalb der Stichproben sind weitgehend homogen. Da die Population in der Studie weder eine durchgängige Normalverteilung noch Varianzhomogenität aufweist, werden diese für das Verfahren notwendigen Voraussetzungen verletzt. Allerdings wird die

Kovarianzanalyse gegenüber diesen Annahmen bei entsprechender Gruppen- und vergleichbarer Stichprobengröße (hier: HIP $n=107$ und LIP $n=104$) als ausreichend robust eingeschätzt (Bortz 2005).

2.5.2 Bonferroni-Korrektur

Die angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten p basieren auf zweiseitigen Signifikanz-Tests, das Signifikanz-Niveau α ist 0,05. Da wir uns in einer multiplen Testsituation befinden, in der die Wahrscheinlichkeit von Fehlern erster Art zunimmt, werden die Ergebnisse einer Wertekorrektur nach Bonferroni unterzogen. Indem die ursprüngliche Irrtumswahrscheinlichkeit durch die Anzahl der entsprechenden Testungen geteilt wird, erfolgt eine Festlegung jeweils neuer Signifikanzgrenzen (Bortz 2005), um falsch positive Testergebnisse zu vermeiden.

2.5.3 Reliabilität der olfaktorischen Testbatterie (ORNI)

Der Abschätzung der Testreliabilität dient Cronbach's α (Cronbach 1951). Indem es die Testebenen mittels ihrer durchschnittlichen paarweisen Korrelationen zueinander in Beziehung setzt, gilt es als Maß der inneren Konsistenz (Bortz und Döring 2006).

2.5.4 Matching

Um unwägbarere Einflüsse auf die olfaktorische Leistungsfähigkeit möglichst zu reduzieren, werden die Gruppen HC und SZ bezüglich ihres Alters, Geschlechts und Rauchverhaltens und der Kombination dieser Merkmale einander entsprechend zusammengestellt und unterscheiden sich diesbezüglich deutlich nicht signifikant.

Die gebildeten Extremgruppen HIP und LIP entsprechen sich gegenseitig sowie HC in Geschlecht und Rauchverhalten, in der Altersstruktur zeigen sich allerdings signifikante Unterschiede.

2.5.5 Korrektur von Alterseinflüssen

Einige der einbezogenen Variablen unterliegen einem deutlichen Alterseinfluss. Im Vergleich der Extremgruppen werden entsprechende Korrekturen von Krankheitsdauer ($r_s=,680$), neuropsychologischen Testergebnissen (mwtb $r_s=,242$, lps3 $r_s=-,459$) und olfaktorischen Ebenenscores (Erkennen $r_s=-,174$, Benennen $r_s=-,199$, Interpretieren $r_s=-,212$) durchgeführt (Doty et al. 1984b). Dies erfolgt durch multiple lineare Regressionsanalysen mittels des Alters. Die Residuen dienen der Darstellung der so um die Altersabweichung bereinigten Ergebnisse und sind damit ein Maß für die Differenz zwischen beobachteten und erwartbaren, also um den Alterseinfluss bereinigten Werten. Sie sind per z -Transformation standardisiert; der Mittelwert beträgt 0

und die Standardabweichung 1. Bei sämtlichen alterskorrigierten Merkmalen handelt es sich um intervallskalierte Variablen.

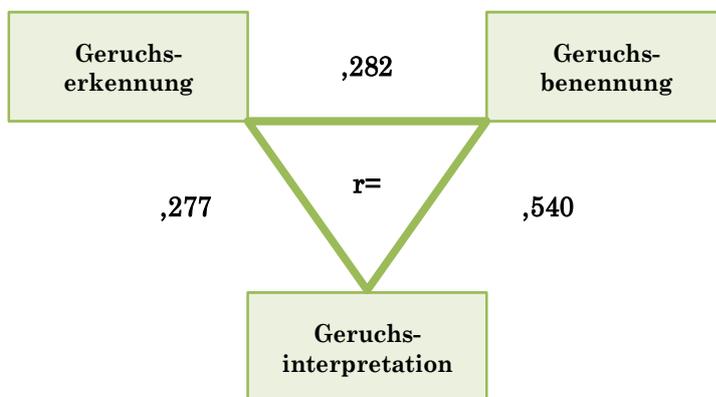
Unter Berücksichtigung der Gegenüberstellung von HC und den Extremgruppen wird trotz diesbezüglich erfolgreichen Matchings zwischen den Vergleichsgruppen SZ und HC, siehe Kapitel 2.5.4, ebenfalls eine Alterskorrektur durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Reliabilität der olfaktorischen Testung

Für das olfaktorische Testinstrument der GRAS-Studie bestätigt Cronbach's α mit 0,564 insgesamt nur geringe Korrelationen und somit im Umkehrschluss die relative Unabhängigkeit der einzelnen Ebenen voneinander, siehe Kapitel 2.5.3. Der durchgeführte Test ist also geeignet, unterschiedliche Facetten der olfaktorischen Verarbeitung darzustellen. Dementsprechend setzen sich die abgebildeten Ebenen in ihrer Durchführung gegenseitig nicht zwingend voraus: Man kann einen Geruch interpretieren, ohne ihn erkennen oder benennen zu müssen und vice versa.

Abbildung 5: Cronbach's $\alpha=,564$



3.2 SZ und HC im olfaktorischen Vergleich

Die in Kapitel 2.3 vorgestellte olfaktorische Testbatterie ORNI wurde im Rahmen der GRAS-Studie an SZ ($n=1008$) und HC ($n=103$) durchgeführt. In Abbildung 6 bis Abbildung 8 sind die Ergebnisse der drei olfaktorischen Testebenen im Überblick dargestellt.

Abbildung 6: Erkennen von Geruch 1 bis 4

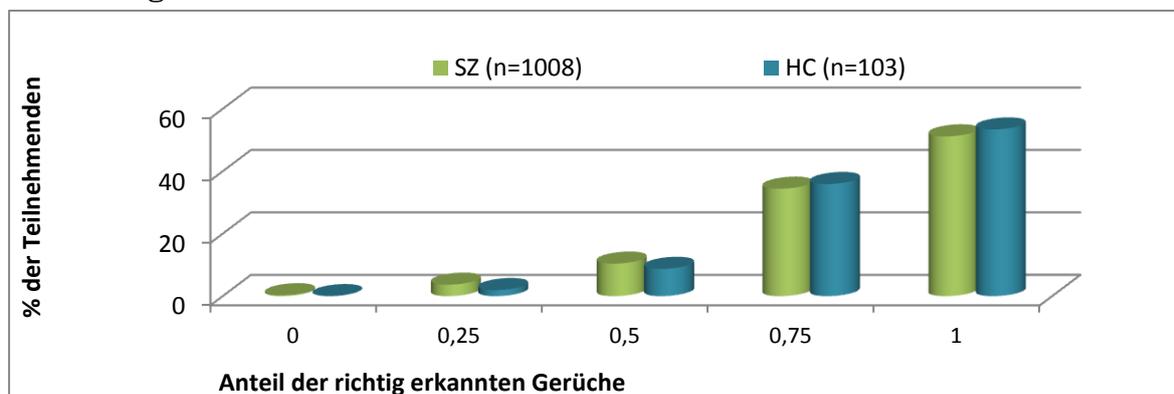


Abbildung 7: Benennen von Geruch 5 bis 10

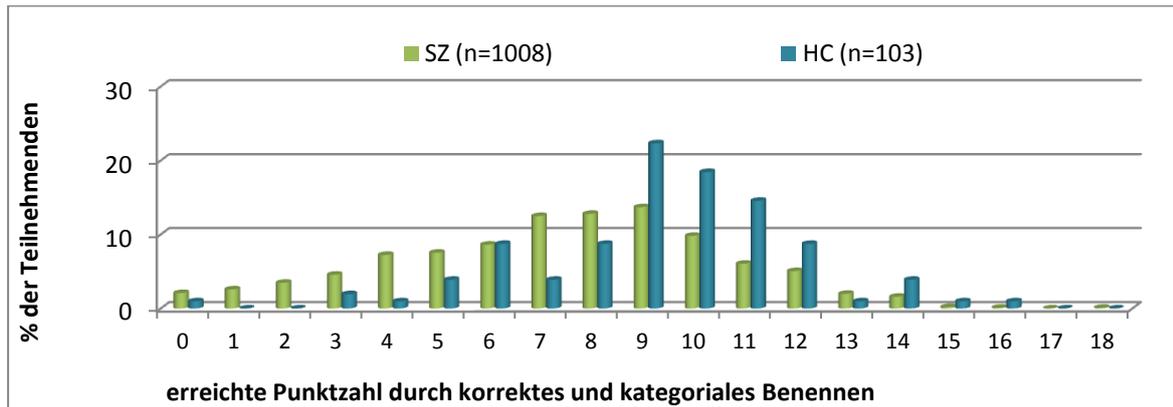
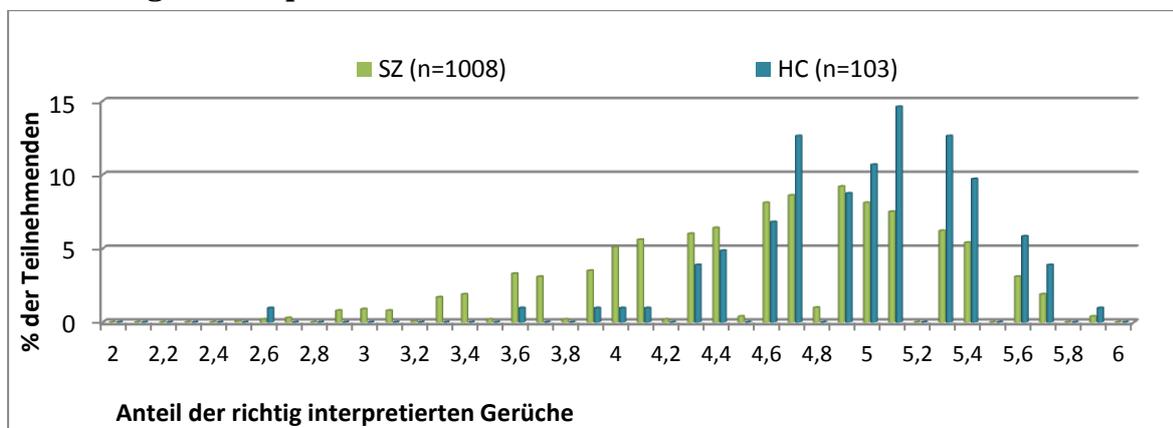


Abbildung 8: Interpretieren von Geruch 5 bis 10



N=1111, SZ n=1008, HC n=103

3.2.1 Geruch 1 bis 4: Erkennen

Im ersten Teil des ORNI, einem Multiple-Choice-Verfahren, ergeben sich in der Einzelauswertung keine signifikanten Gruppenunterschiede im Erkennen von Zitrone ($p=,116$) und Farbverdünner ($p=,813$). Flieder ($p<,0001$) wird signifikant häufiger von SZ erkannt, Rauch ($p<,0001$) hingegen von HC. Die Ergebnisse und ihre Gruppenunterschiede finden sich in Abbildung 9.

3.2.2 Geruch 5 bis 10: Benennen und Interpretieren

Die weiteren sechs Gerüche gilt es selbständig zu benennen und qualitativ zu interpretieren. Die Beurteilung des olfaktorischen Benennens erfolgt abgestuft, siehe Kapitel 2.3.3.2, so dass auch eine kategorial korrekte Einordnung ohne eindeutige Bezeichnung der Duftprobe in die Bewertung einfließt, siehe Abbildung 10. Einzig bezüglich des Duftstoffs Minze ($p=,410$) ergeben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Im Benennen der anderen Gerüche hingegen – Ananas ($p<,0001$), Benzin ($p=,003$), Rose ($p=,001$), Erdgas ($p=,001$), Lakritze ($p=,008$) – zeigen sich signifikante Ergebnisse im Gruppenvergleich.

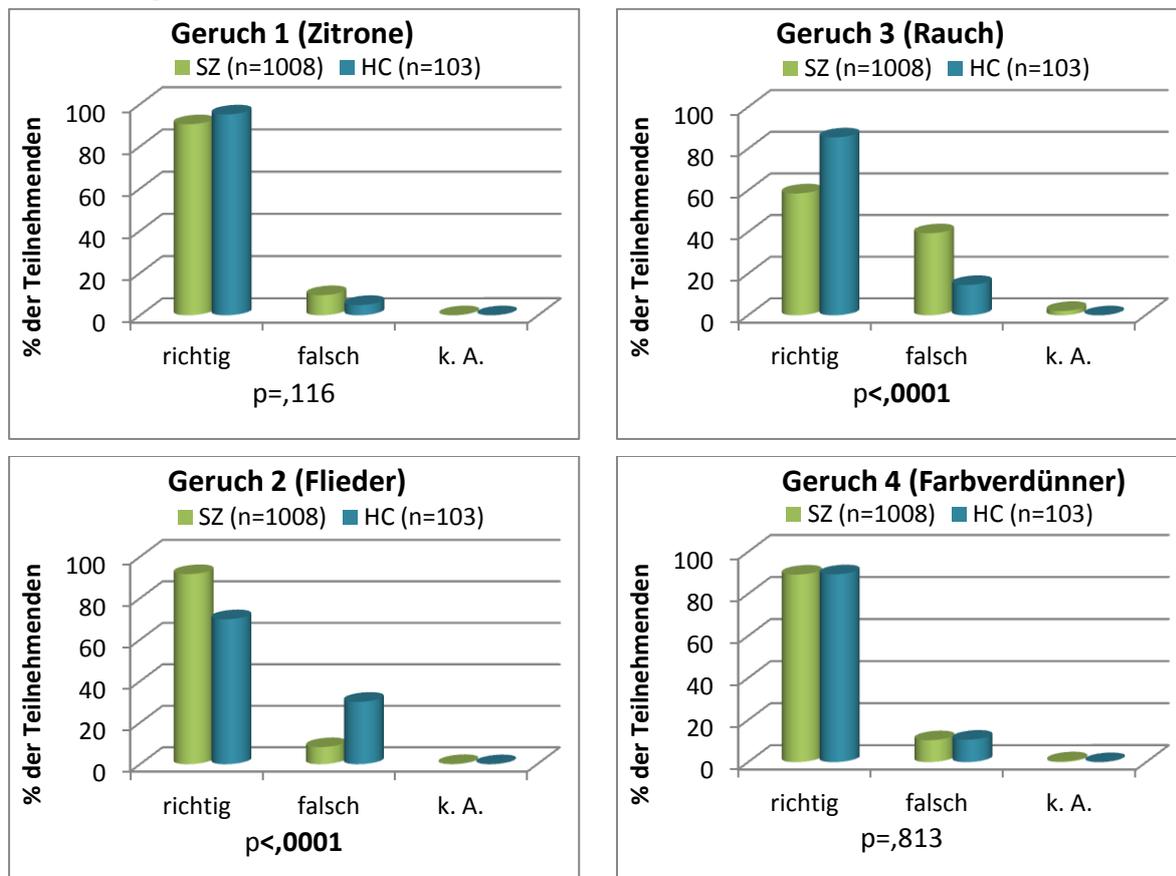
In dem bereits eingeführten Interpretationsprofil, siehe Abbildung 3, werden die Gerüche 5 bis 10 qualitativ umrissen. Bewertet wird die Übereinstimmung der Testpersonen mit diesen Vorgaben, bezogen auf die Einzelgerüche und deren Geruchsprofile, siehe Abbildung 11 bis Abbildung 16, sowie die einzelnen Qualitäten, dargestellt in Abbildung 17. Insgesamt weichen SZ von diesen Vorgaben stärker ab als HC.

In der Einschätzung von Benzin ($p=,017$), Erdgas ($p=,275$) und Lakritze ($p=,015$) unterscheiden sich SZ und HC nicht signifikant; Ananas ($p<,0001$), Minze ($p=,004$) und Rose ($p<,0001$) werden als signifikant unterschiedlich empfunden.

In Beurteilung der olfaktorischen Qualitäten scharf ($p=,034$) und natürlich ($p=,210$) ergeben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, die olfaktorischen Qualitäten angenehm ($p=,001$), süß ($p<,0001$), technisch ($p<,0001$), essbar ($p<,0001$) und gefährlich ($p=,005$) werden signifikant unterschiedlich beurteilt.

Die qualitativen Einzelitems sowie die Verteilung der Ergebnisse innerhalb der olfaktorischen Interpretationsprofile sind der Übersichtlichkeit halber ausschließlich graphisch dargestellt in Abbildung 11 bis Abbildung 16.

Abbildung 9: Erkennen von Geruch 1 bis 4

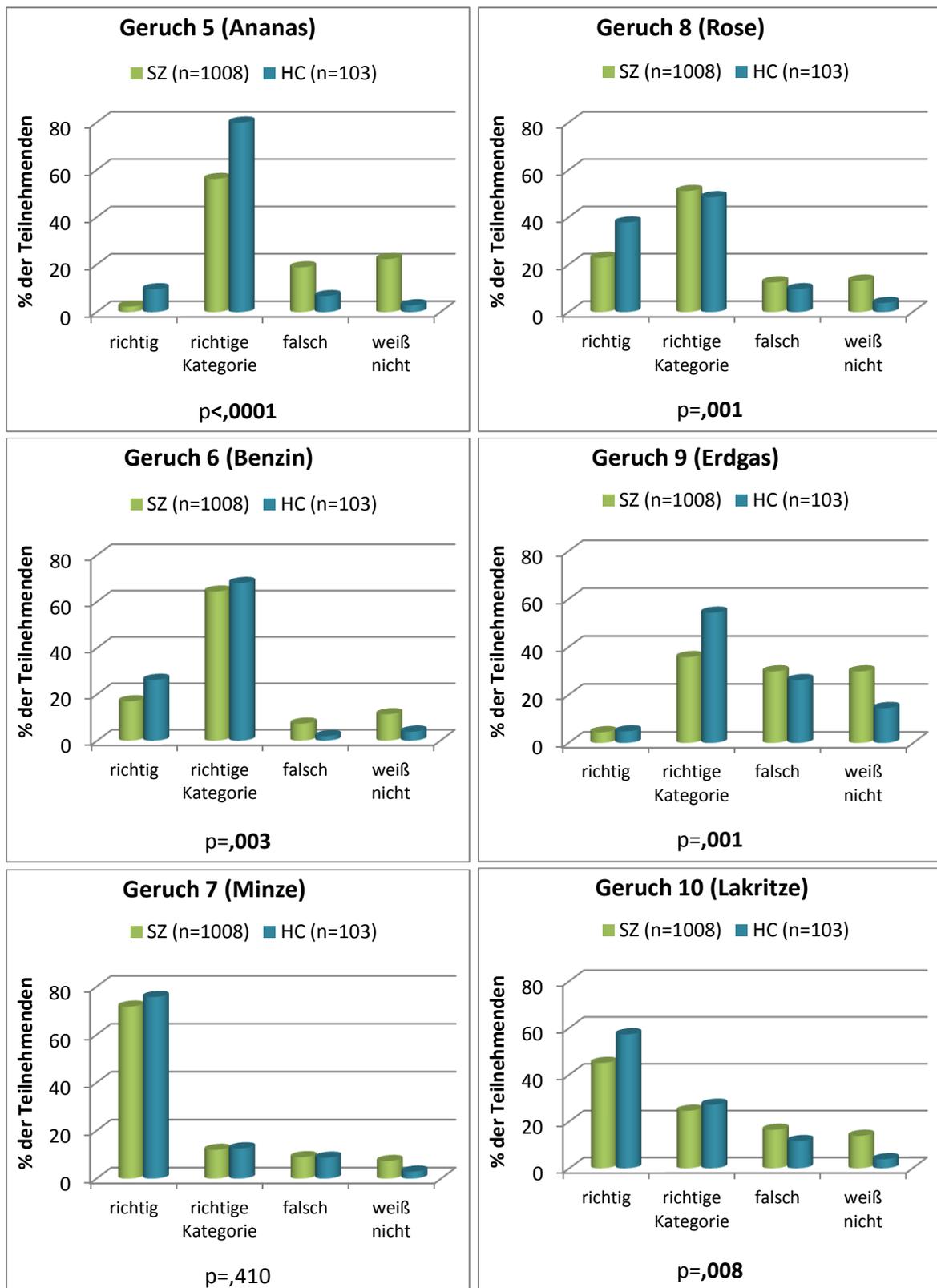


N=1111, SZ n=1008, HC n=103

Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/4=,013$;

nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

Abbildung 10: Benennen von Geruch 5 bis 10

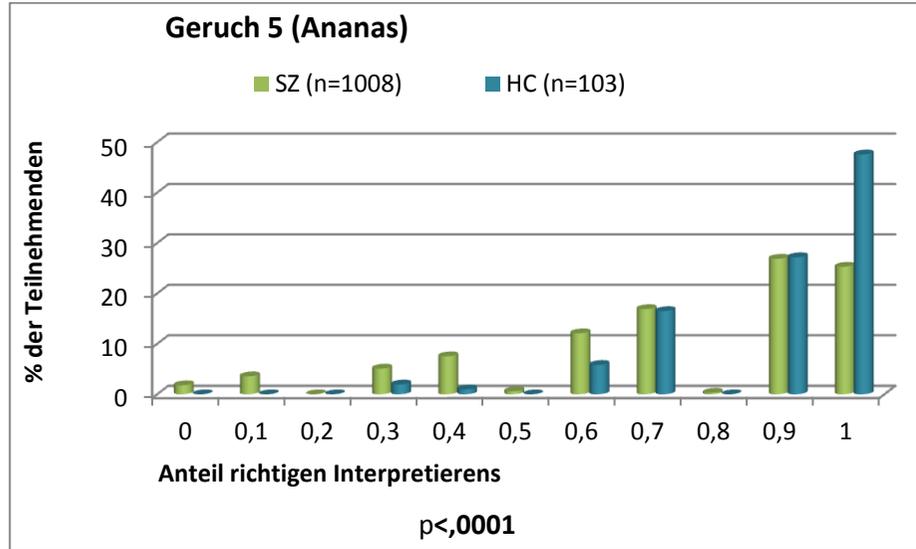


N=1111, SZ n=1008, HC n=103

Signifikanzgrenze α nach Bonferroni- Korrektur: ,05/6=,008;

nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

Abbildung 11: Interpretieren von Geruch 5

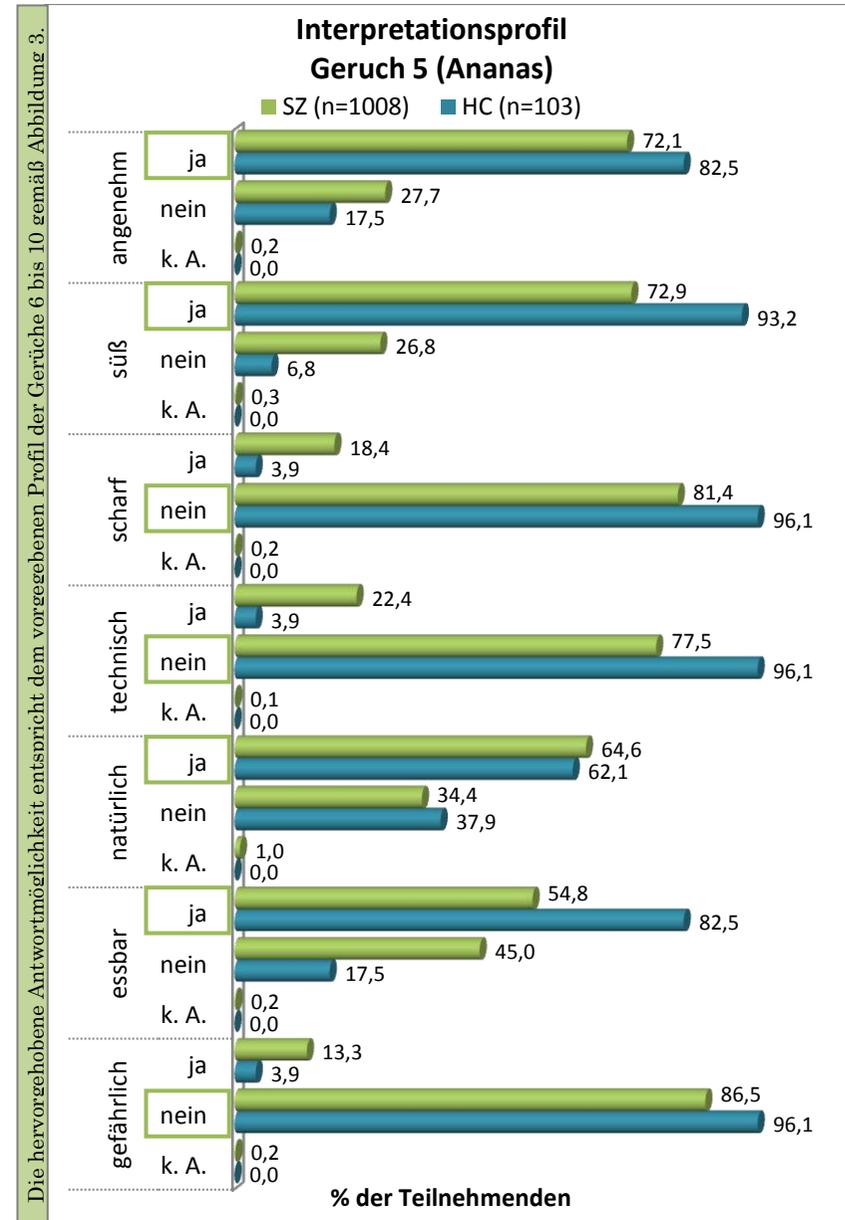


[49]

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/6 = ,008$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

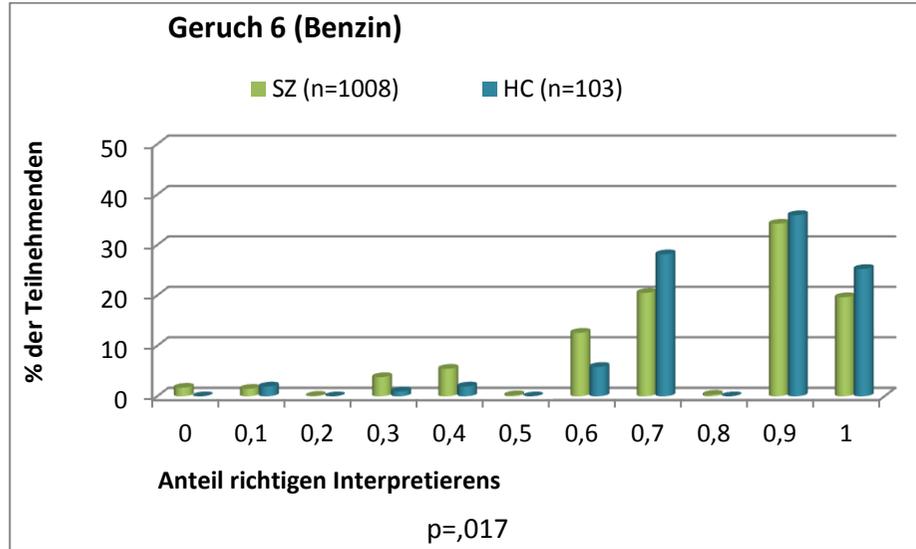
	Interpretationsprofil Geruch 5 (Ananas) p=
angenehm	,073
süß	< ,0001
scharf	,001
technisch	< ,0001
natürlich	,490
essbar	< ,0001
gefährlich	,020

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/42 = ,001$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant



Die hervorgehobene Antwortmöglichkeit entspricht dem vorgegebenen Profil der Gerüche 6 bis 10 gemäß Abbildung 3.

Abbildung 12: Interpretieren von Geruch 6



[50]

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/6=,008$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

Interpretationsprofil Geruch 6 (Benzin)	
	$p=$
angenehm	,174
süß	,058
scharf	,281
technisch	,011
natürlich	,002
essbar	,602
gefährlich	,371

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/42=,001$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

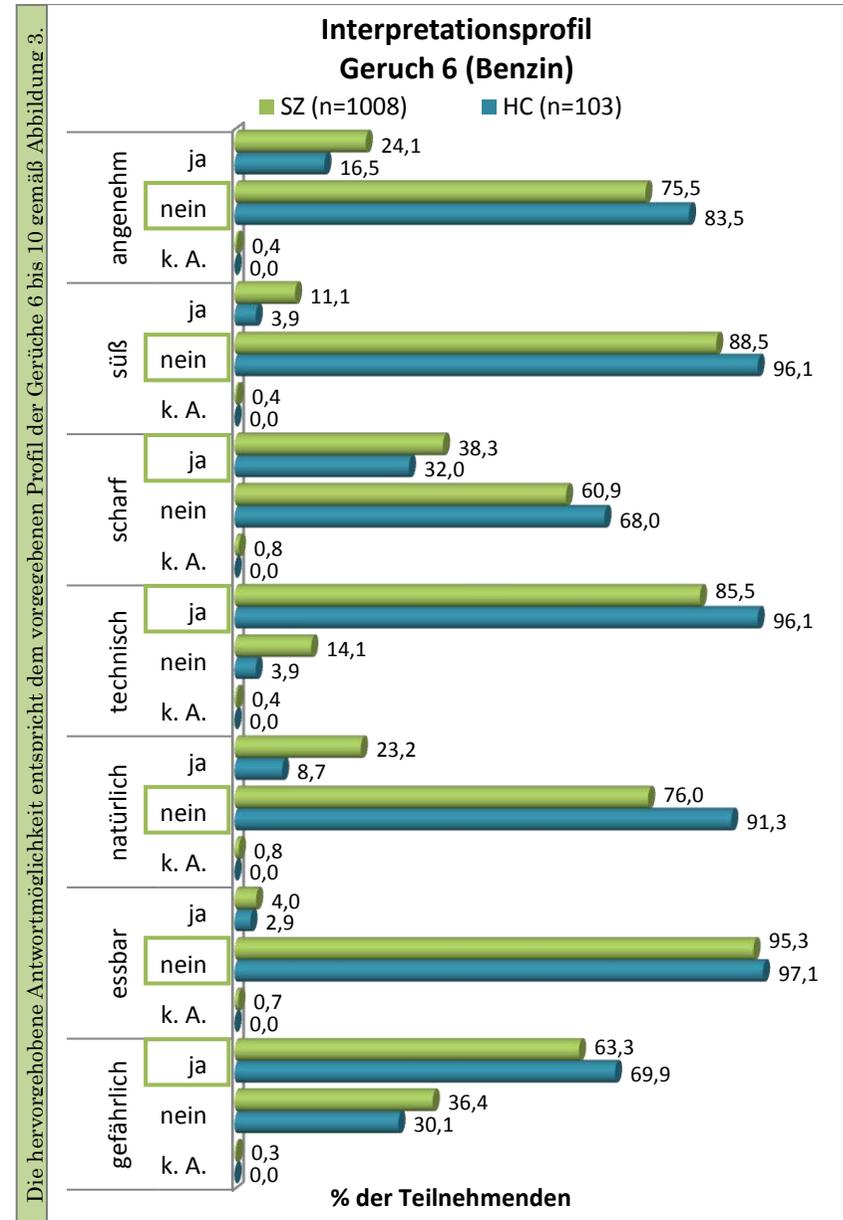
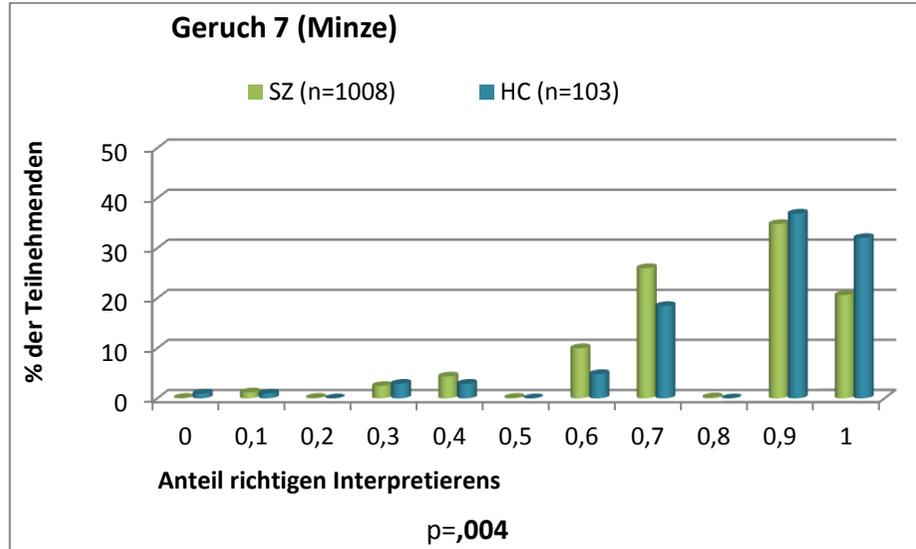


Abbildung 13: Interpretieren von Geruch 7



[51]

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/6=,008$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

	Interpretationsprofil Geruch 7 (Minze) p=
angenehm	,757
süß	<,0001
scharf	,758
technisch	,233
natürlich	,899
essbar	,841
gefährlich	,413

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/42=,001$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

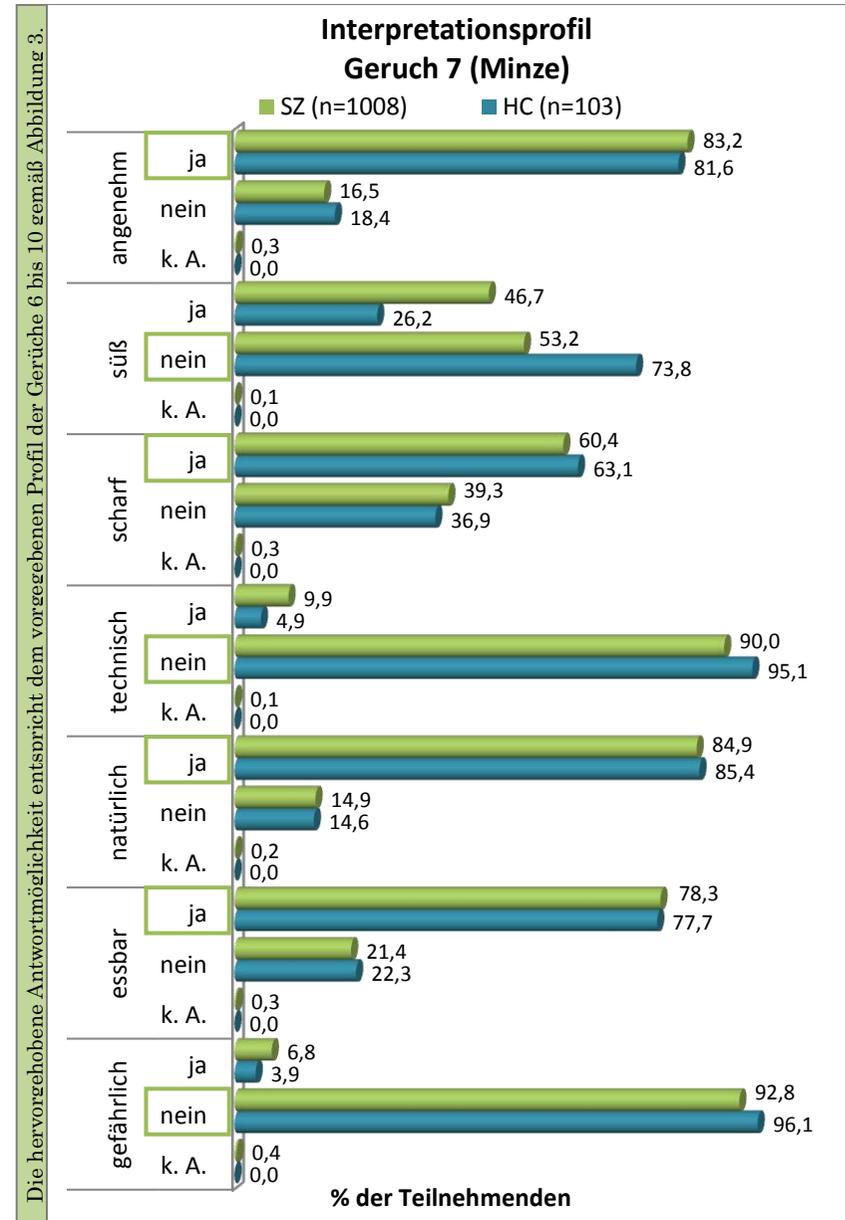
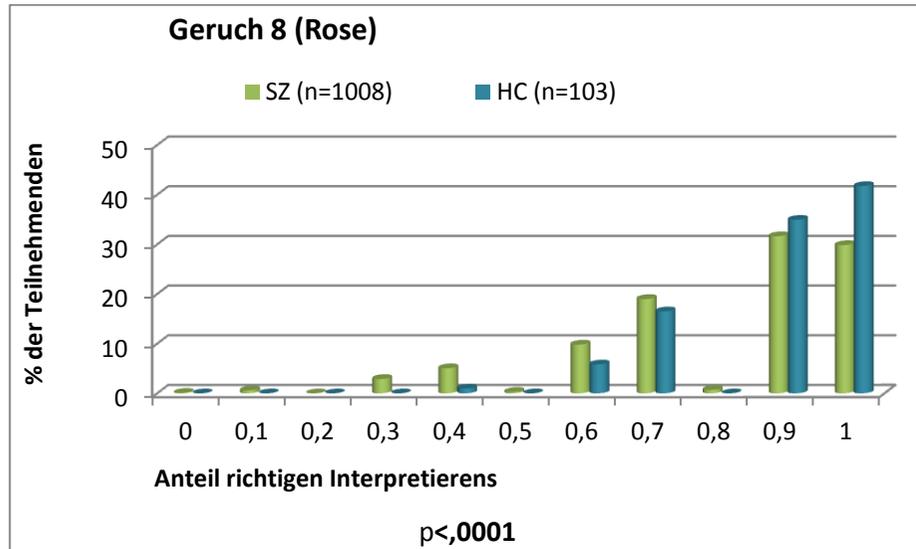


Abbildung 14: Interpretieren von Geruch 8

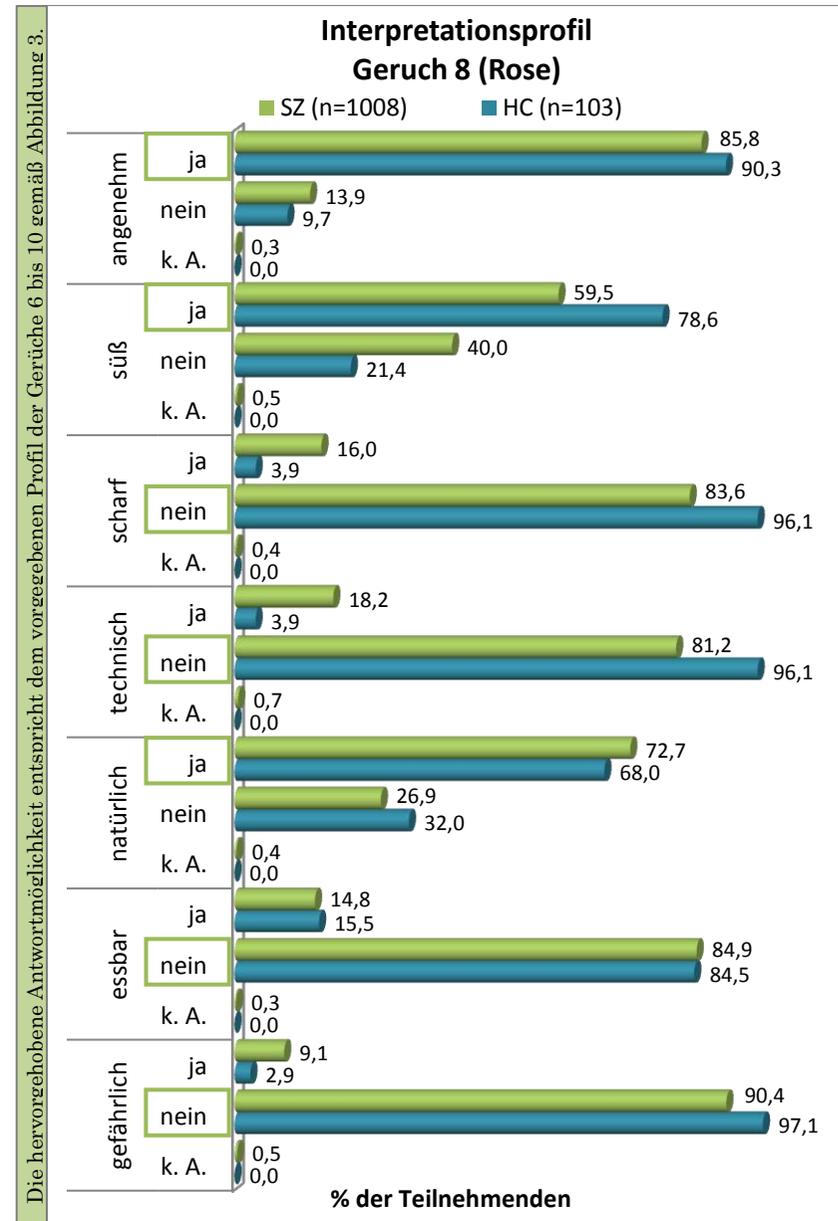


[52]

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/6=,008$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

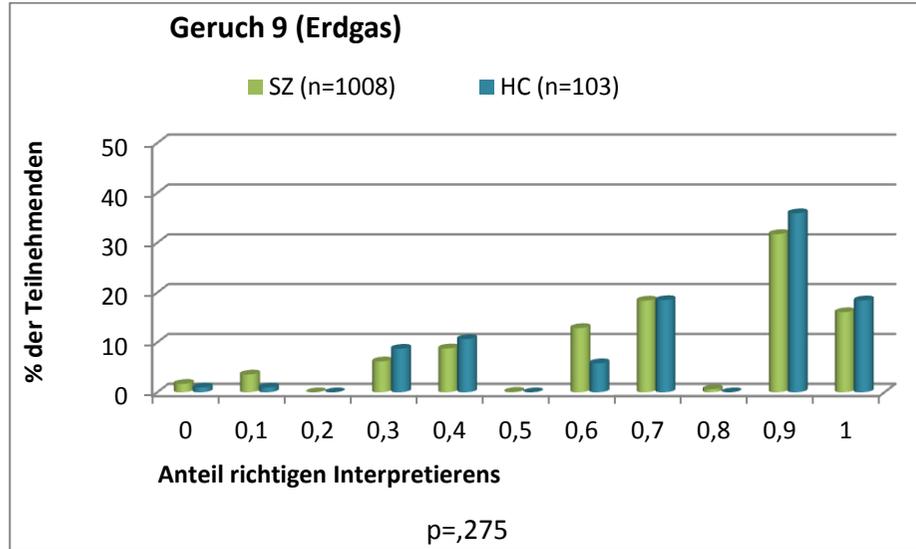
Interpretationsprofil Geruch 8 (Rose)	
	p=
angenehm	,420
süß	,001
scharf	,003
technisch	,001
natürlich	,447
essbar	,842
gefährlich	,075

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/42=,001$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant



Die hervorgehobene Antwortmöglichkeit entspricht dem vorgegebenen Profil der Gerüche 6 bis 10 gemäß Abbildung 3.

Abbildung 15: Interpretieren von Geruch 9



[59]

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/6=,008$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

	Interpretationsprofil Geruch 9 (Erdgas) p=
angenehm	,010
süß	,312
scharf	,803
technisch	,353
natürlich	,212
essbar	,226
gefährlich	,392

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/42=,001$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

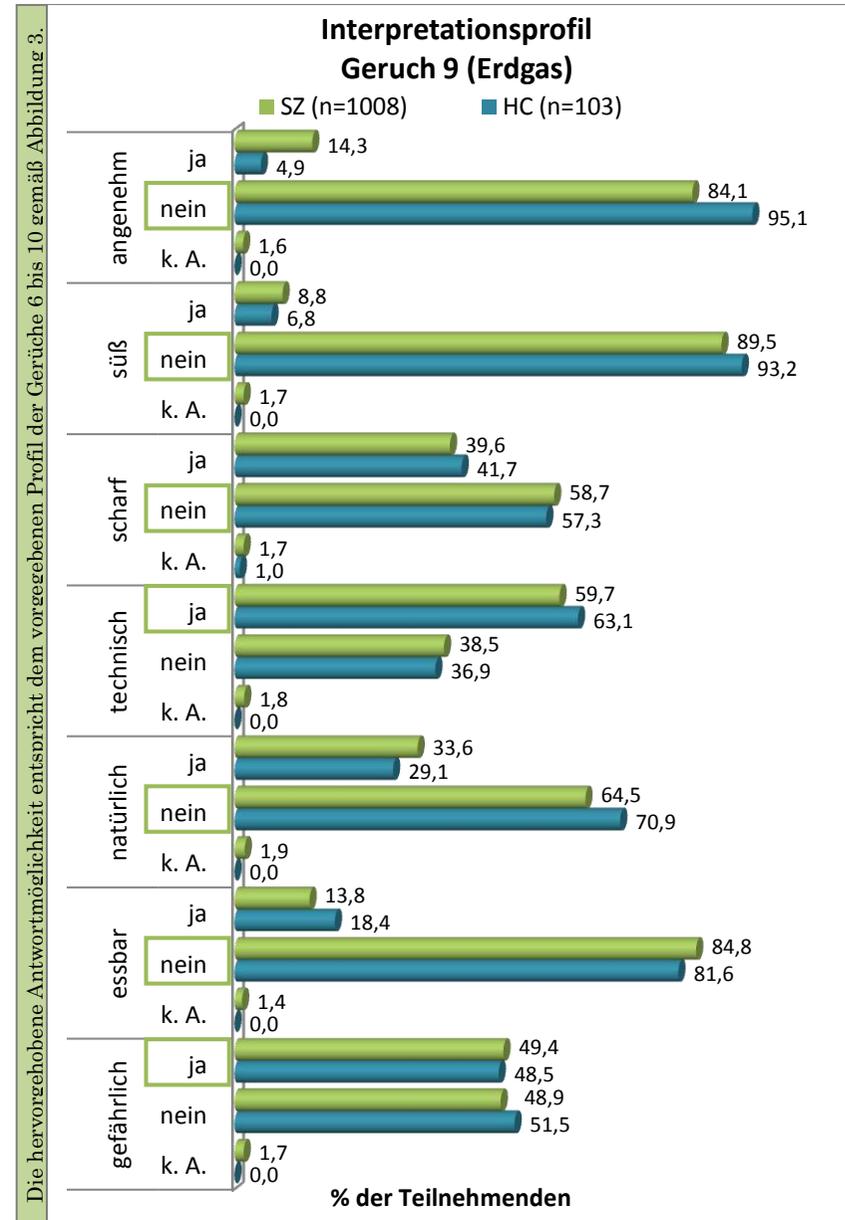
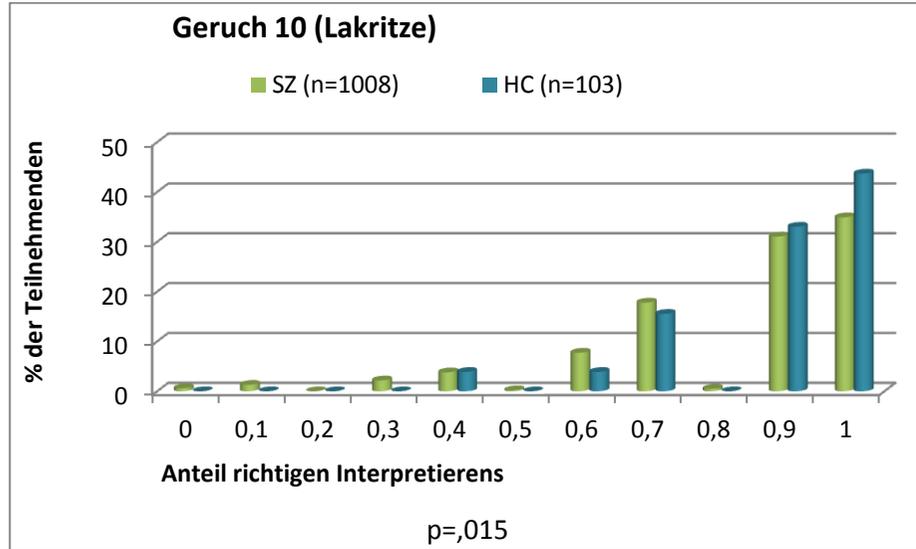


Abbildung 16: Interpretieren von Geruch 10



[54]

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/6=,008$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

	Interpretationsprofil Geruch 10 (Lakritze) p=
angenehm	,189
süß	,706
scharf	,703
technisch	,029
natürlich	,805
essbar	<,0001
gefährlich	,023

N=1111, SZ n=1008, HC n=103
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/42=,001$;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

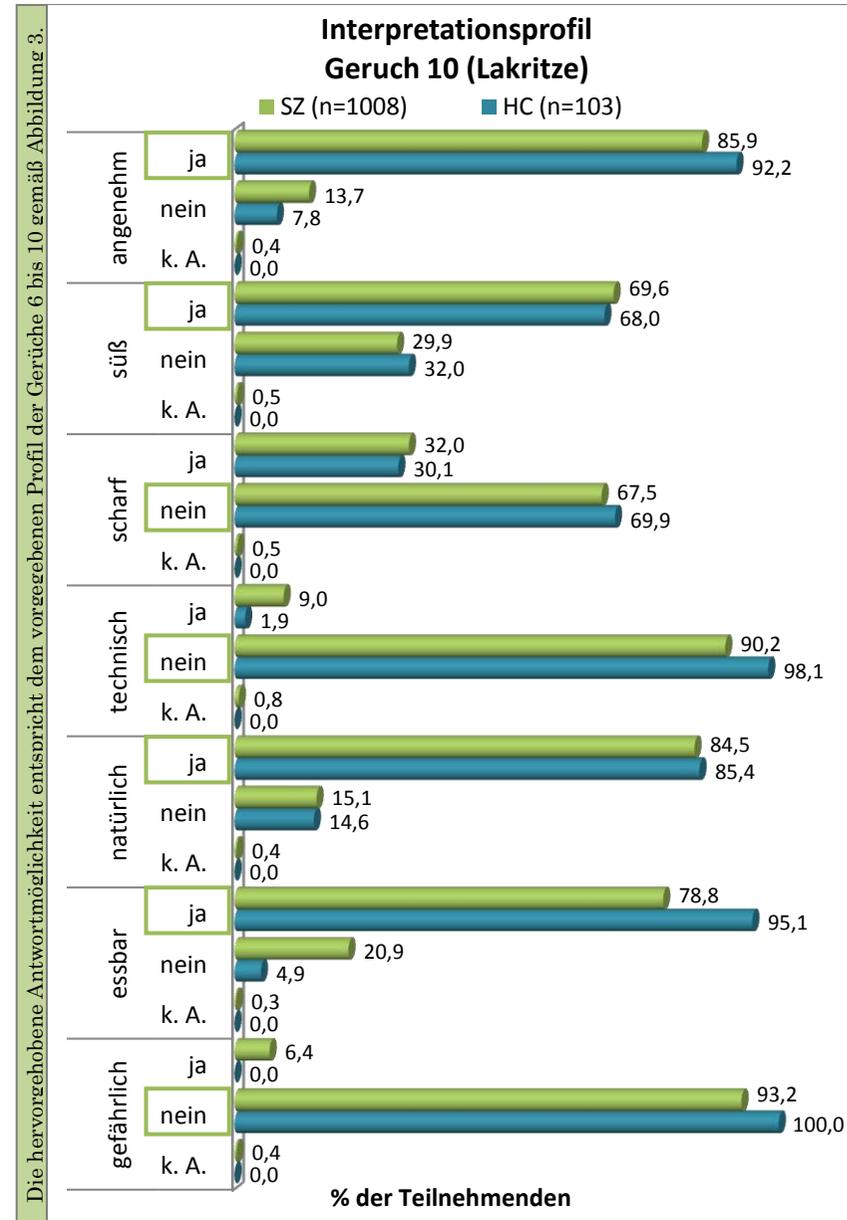
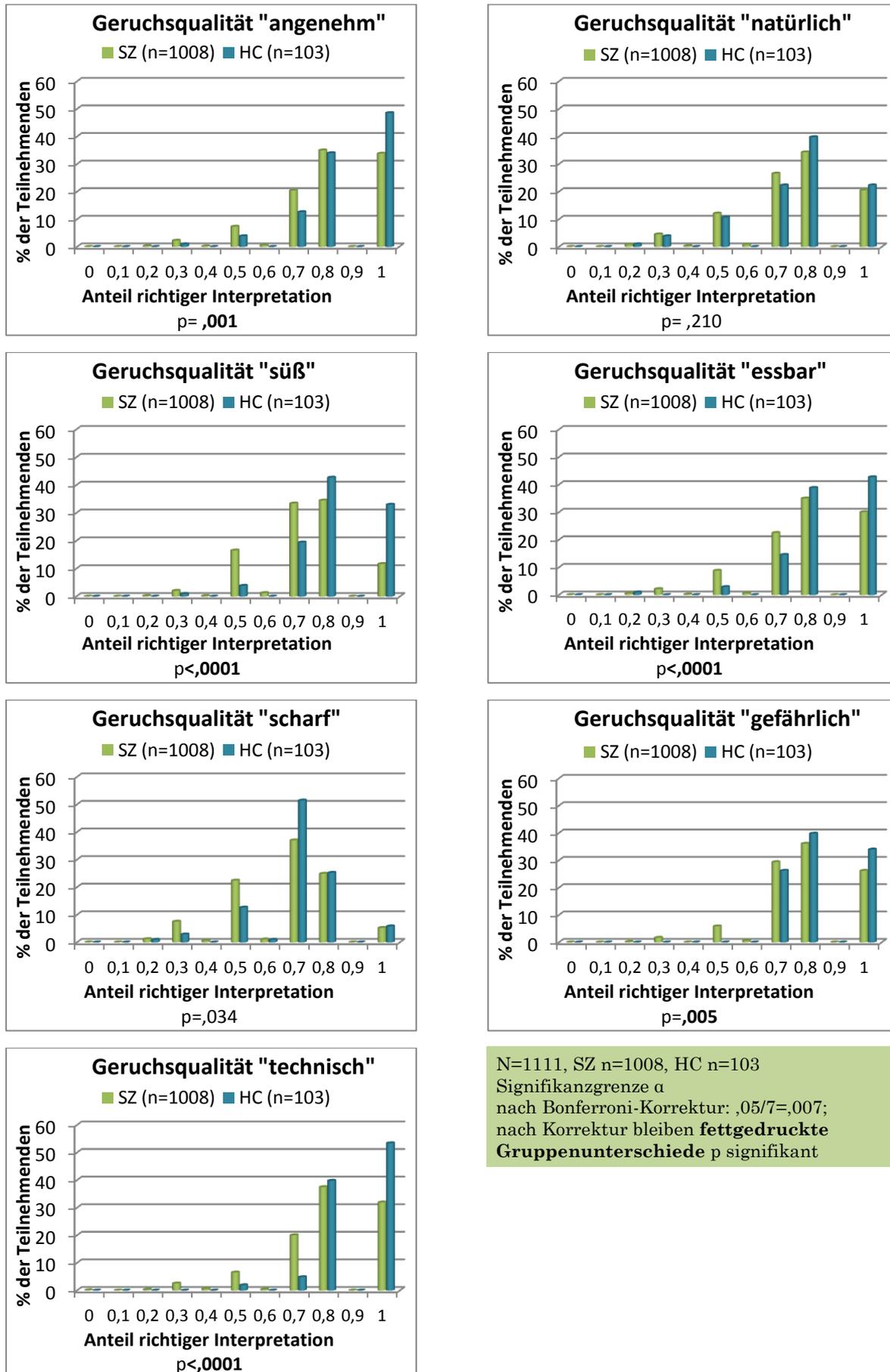


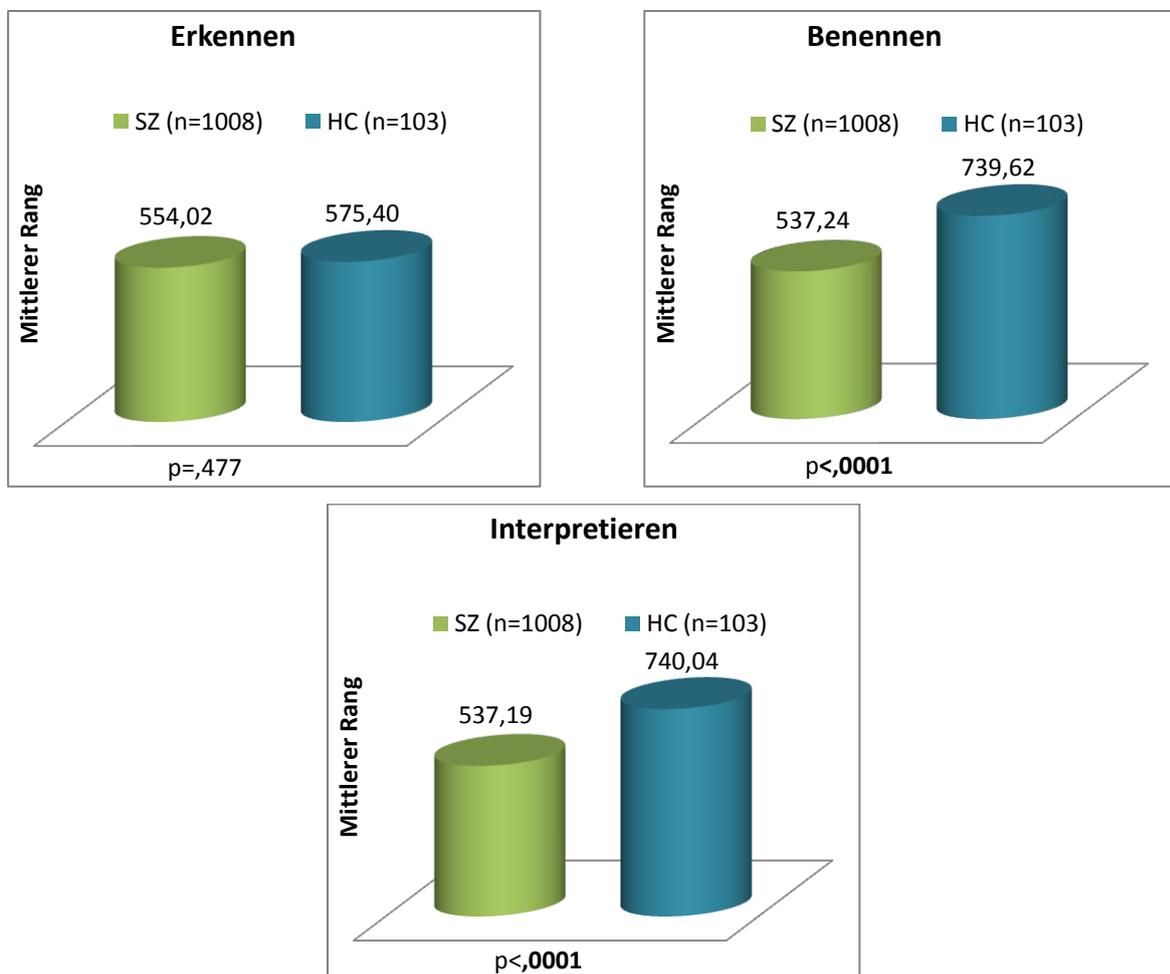
Abbildung 17: Interpretieren einzelner Geruchsqualitäten



3.2.3 Olfaktion im Gruppenvergleich: Ebenenscores

Nach deskriptiver Darstellung der Einzelitems aller drei Testebenen und ihrer Gruppenunterschiede betrachten wir nun die olfaktorischen Scores. Die Einzelergebnisse zusammenfassend spiegeln sie die olfaktorischen Fähigkeiten der Teilnehmenden wider. SZ und HC unterscheiden sich über die Einzelitems in Kapitel 3.2.1 hinweg bezüglich passiven Erkennens nicht signifikant ($p=,477$). Signifikante Gruppenunterschiede ergeben sich hingegen sowohl in der Fähigkeit, Gerüche aktiv zu benennen ($p<,0001$), als auch, Gerüche qualitativ zu interpretieren ($p<,0001$). Auf allen drei Ebenen schneiden HC besser als SZ ab, dargestellt in Abbildung 18.

Abbildung 18: Olfaktorische Ebenenscores von SZ und HC im Vergleich



N=1111, SZ n=1008, HC n=103

Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: $,05/12=,004$; nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

3.2.4 Mögliche demographische Einflüsse auf Olfaktion

Bei der Betrachtung möglicher Einflussfaktoren auf SZ und HC ergeben sich aufgrund erfolgreichen Matchings im Vergleich ein sehr ähnliches Durchschnittsalter

sowie eine nahezu identische Geschlechterverteilung und eine deutlich nicht signifikante Unterscheidung im aktuellen Rauchverhalten.

Sowohl in ihren kognitiven Fähigkeiten, repräsentiert durch mwtb und lps3 (vorgestellt in Kapitel 2.4.2 und 2.4.3), als auch im täglichen Zigarettenkonsum unterscheiden sich beide Gruppen hingegen signifikant: Hierbei zeigen die HC kognitive Überlegenheit und geringeren Zigarettenkonsum. Dargestellt wird dies in Tabelle 10.

Tabelle 10: Demographie und Kognition von SZ und HC im Vergleich

		SZ	HC	p=
Alter		39±12,4a (min 17a, max 78a)	39,5±13,9a (min 18a, max 71a)	,856
Geschlecht	♀	32,6% (n= 329)	33% (n=34)	,939
	♂	67,4% (n= 679)	67% (n=69)	
Rauchverhalten	R	69,2% (n= 698)	68% (n=70)	,547
	NR	29,8% (n= 300)	32% (n=33)	
	k.A.	1,0% (n= 10)		
Zigaretten/d		17±15 (min 0, max 80)	10±10 (min 0, max 50)	< ,0001
Mwtb	alterskorr. Rohwerte	-,081 ± ,999 (n=978) 26 ± 6	,767 ± ,603 31 ± 4	< ,0001
lps3	alterskorr. Rohwerte	-,103 ± ,958 (n=979) 21 ± 7	,981 ± ,840 27 ± 5	< ,0001
N=1111, SZ n=1008, HC n=103 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: ,05/6=,008; nach Korrektur bleiben fettgedruckte Gruppenunterschiede p signifikant				

Nach ausführlicher Darstellung der olfaktorischen Gesamtleistung konzentrieren wir uns nun auf einen olfaktorischen Teilbereich und Untergruppen innerhalb der SZ.

3.3 Olfaktorisches Interpretieren im Extremgruppenvergleich

Im Folgenden ist vor allem die Fähigkeit des olfaktorischen Interpretierens, dargestellt mittels des bereits eingeführten Ebenenscores, von Interesse. Zur Gegenüberstellung zweier Extremgruppen fassen wir die SZ mit Ergebnissen jeweils oberhalb der 90. und unterhalb der 10. Perzentile als High Olfactory Interpretation Performers (HIP \geq 90. Perzentile; n=107) und Low Olfactory Interpretation Performers (LIP \leq 10. Perzentile; n=104) zusammen, siehe Abbildung 4 und Kapitel 2.3.3.3. Anschließend findet ein Vergleich beider neu gebildeter Subgruppen und der bekannten Kontrollgruppe HC (n=103) bezüglich ihrer olfaktorischen Fähigkeiten, dargestellt durch die Ebenenscores des ORNI, statt.

Die drei Gruppen entsprechen sich bezüglich des Geschlechts und Rauchverhaltens in zufriedenstellendem Maße, dargestellt in Tabelle 11 bis Tabelle 13; für die kom-

menden Rechenschritte wurden die Scores einer Alterskorrektur unterzogen, siehe Kapitel 2.5.5.

3.3.1 High (Olfactory) Interpretation Performers versus gesunde Kontrollen

HC und HIP unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich des Alters, Geschlechts und Rauchverhaltens. Signifikante Unterschiede ergeben sich im täglichen Zigarettenkonsum und in den (alterskorrigierten) kognitiven Leistungstests mwtb und lps3, wobei die HIP im Durchschnitt mehr rauchen und in der neuropsychologischen Testung beider Kategorien unterlegen sind. Dargestellt wird dies in Tabelle 11.

Tabelle 11: Demographie und Kognition von HIP und HC im Vergleich

		HIP	HC	p=
Alter		36,3±10,4a (min 20a, max 64a)	39,5±13,9a (min 18a, max 71a)	,136
Geschlecht	♀	28% (n=30)	33% (n=34)	,434
	♂	72% (n=77)	67% (n=69)	
Rauchverhalten	R	74,8% (n=80)	68% (n=70)	,275
	NR	25,2% (n=27)	32% (n=33)	
Zigaretten/d		18±15 (min 0, max 80)	10±10 (min 0, max 50)	<,0001
Mwtb	alterskorr. Rohwerte	-,023 ± ,956 (n=106) 26 ± 6	,767 ± ,603 31 ± 4	<,0001
lps3	alterskorr. Rohwerte	-,100 ± ,964 (n=102) 22 ± 7	,981 ± ,840 27 ± 5	<,0001
N=210, HC n=103, HIP n=107; Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: ,05/6=,008; nach Korrektur bleiben fettgedruckte Gruppenunterschiede p signifikant				

HIP unterscheiden sich von HC weder in ihrer Fähigkeit, Gerüche passiv zu erkennen ($p=,637$), noch darin, diese aktiv zu benennen ($p=,623$) signifikant, schneiden aber tendenziell etwas besser ab. Ein signifikanter Unterschied besteht bezüglich des Gruppen bildenden Kriteriums der Geruchsinterpretation, wobei HIP im Vergleich zu HC überlegen sind ($p<,0001$), siehe Abbildung 19.

3.3.2 Low (Olfactory) Interpretation Performers versus gesunde Kontrollen

LIP unterscheiden sich von HC nicht signifikant in Geschlecht und Rauchverhalten. Signifikante Unterschiede finden sich beim Alter – aufgrund Alterskorrektur im Folgenden vernachlässigbar – sowie im quantitativen täglichen Zigarettenkonsum und den (alterskorrigierten) kognitiven Leistungstests mwtb und lps3: Durchschnittlich rauchen LIP mehr und sind in den kognitiven Testungen unterlegen. Siehe hierzu Tabelle 12.

Tabelle 12: Demographie und Kognition von LIP und HC im Vergleich

		LIP	HC	p=
Alter		44,5±13,3a (min 18a, max 78a)	39,5±13,9a (min 18a, max 71a)	,008
Geschlecht	♀	34,6% (n= 36)	33% (n=34)	,807
	♂	65,4% (n= 68)	67% (n=69)	
Rauchverhalten	R	67,3% (n= 70)	68% (n=70)	,126
	NR	28,8% (n= 30)	32% (n=33)	
	k.A.	3,8% (n= 4)		
Zigaretten/d		19±17 (min 0, max 60)	10±10 (min 0, max 50)	<,0001
Mwtb	alterskorr. Rohwerte	-,521 ± 1,185 (n=103) 23 ± 7	,767 ± ,603 31 ± 4	<,0001
lps3	alterskorr. Rohwerte	-,579 ± ,982 (n=100) 16 ± 7	,981 ± ,840 27 ± 5	<,0001
N=207, HC n=103, LIP n=104; Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: ,05/6=,008; nach Korrektur bleiben fettgedruckte Gruppenunterschiede p signifikant				

Im olfaktorischen Vergleich sind die Fähigkeiten der LIP auf allen drei Ebenen deutlich reduziert, siehe Abbildung 20, wobei sich die Gruppenunterschiede jeweils als signifikant erweisen (Erkennen $p=,001$, Benennen und Interpretieren je $p<,0001$).

3.3.3 High versus Low (Olfactory) Interpretation Performers

Die HIP und die LIP unterscheiden sich nicht signifikant in Geschlecht, aktuellem Rauchverhalten und täglichem Zigarettenkonsum. Signifikante Unterschiede finden sich in der Altersstruktur beider Gruppen – aufgrund der Alterskorrektur im Folgenden vernachlässigbar – und der Verteilung der (alterskorrigierten) kognitiven Leistungen mit schlechteren neuropsychologischen Testergebnissen der LIP. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Die Geruchsfähigkeit der LIP ist im Vergleich zu den HIP in allen drei Bereichen herabgesetzt. Die Unterschiede erweisen sich als signifikant (Erkennen, Benennen und Interpretieren je $p<,0001$), dargestellt in Abbildung 21.

Über den Vergleich der in Tabelle 13 genannten Parameter hinaus möchten wir an dieser Stelle den Vergleich der schizophrenen Extremgruppen miteinander vertiefen. Hierbei soll ein anzunehmender krankheitsspezifischer Einfluss auf die olfaktorischen Fähigkeiten im Mittelpunkt stehen.

Tabelle 13: Demographie und Kognition von LIP und HIP im Vergleich

		HIP	LIP	p=
Alter		36,3±10,4a (min 20a, max 64a)	44,5±13,3a (min 18a, max 78a)	<,0001
Geschlecht	♀	28% (n= 30)	34,6% (n= 36)	,303
	♂	72% (n= 77)	65,4% (n= 68)	
Rauchverhalten	R	74,8% (n= 80)	67,3% (n= 70)	,091
	NR	25,2% (n= 27)	28,8% (n= 30)	
	k.A.		3,8% (n= 4)	
Zigaretten/d		18±15 (min 0, max 80)	19±17 (min 0, max 60)	,728
Mwtb	alterskorr. Rohwerte	-,023 ± ,956 (n=106) 26 ± 6	-,521 ± 1,185 (n=103) 23 ± 7	,003
lps3	alterskorr. Rohwerte	-,100 ± ,964 (n=102) 22 ± 7	-,579 ± ,982 (n=100) 16 ± 7	<,0001

N=211, HIP n=107, LIP n=104;
 Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: ,05/6=,008;
 nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

3.4 HIP und LIP im klinischen Vergleich

Zu den bereits vorgestellten allgemeinen Einflussfaktoren gesellen sich somit die Krankheitsdauer – wie in Kapitel 2.5.5 erwähnt, vom Alterseinfluss bereinigt – und der iatrogene Einfluss der aktuell eingenommenen antipsychotischen Medikation. Bei zu erwartend unterschiedlich ausgeprägter Psychopathologie werden die drei Subscores der PANSS (Kay et al. 1987) für die positive, negative und allgemeine psychopathologische Symptomatik sowie die Einzelsymptome Wahn (P1, Positive Subskala), Halluzination (P3, Positive Subskala) und Depression (A6, Allgemeine Psychopathologie Subskala), siehe Kapitel 2.4.1, einbezogen. Mögliche neurologische Symptome werden mittels des CNI (Chen et al. 1995) und seiner bereits eingeführten Subskalen („harte neurologische Zeichen“, „Motoroordination“, „sensorische Integration“, „Primitivreflexe“, „tardive Dyskinesien“, „katatone Symptomatik“, „Parkinsonismus“ und „übersteigerte Reagibilität“), siehe Kapitel 2.4.4, dargestellt.

Eine Gegenüberstellung beider Extremgruppen mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney ist in Tabelle 14 dargestellt. Es ergeben sich signifikante Unterschiede in der (alterskorrigierten) Krankheitsdauer ($p=,001$), wobei LIP durchschnittlich länger erkrankt sind. Die aktuelle medikamentöse Dosis unterscheidet sich nicht signifikant ($p=,032$), obwohl LIP tendenziell einer intensiveren medikamentösen Behandlung bedürfen. Im klinischen Vergleich finden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens depressiver Symptomatik ($p=,797$), Primitivreflexe ($p=,149$) und harter neurologischer Zeichen ($p=,013$); signifikante Unterschiede

zeigen sich in der Ausprägung von Wahn und Halluzinationen (jeweils $p=,001$), allen drei PANSS-Subskalen (Kay et al. 1987) (jeweils $p<,0001$) sowie im Auftreten und Schweregrad mangelnder Motorkoordination und sensorischer Integration (jeweils $p<,0001$), tardiver Dyskinesien ($p=,001$), katatoner Symptomatik ($p<,0001$), Parkinsonismus und übersteigter Reagibilität (jeweils $p=,001$): Insgesamt sind die LIP als Gruppe in der klinischen Gegenüberstellung jeweils schwerer betroffen.

Dabei stellt sich die Frage, ob das unterschiedliche klinische Profil beider Gruppen sich durch jeweilige (Un)Fähigkeit, olfaktorische Stimuli zu interpretieren, erklären lässt – unserem Gruppen bildenden Kriterium – oder ob die Unterschiede anderer Merkmalsausprägungen die Ergebnisse entscheidend mitgestalten.

Um dies zu untersuchen, bereinigen wir die klinischen Parameter jeweils mittels Kovarianzanalyse von einer möglichen Einwirkung durch Alter, alterskorrigierte Krankheitsdauer und aktuelle Medikation als im medizinischen Sinne allgemeine, die Krankheitssymptomatik beeinflussende Faktoren. Durch Herausparsieren ihrer Einflussgröße erhalten wir den um diese Größen bereinigten Einfluss der (defizitären) olfaktorischen Interpretationsfähigkeit auf das klinische Profil der jeweiligen Extremgruppe. Die Kovarianzanalysen, deren korrigierte Modelle zur höchsten aufgeklärten Varianz (R^2) der entsprechenden klinischen Merkmale führen, sind in Tabelle 14 dargestellt. Die eingeschlossenen Kovariaten wurden in schrittweise durchgeführten, explorativen Verfahren ermittelt und anschließend gemäß Bonferroni korrigiert. Von besonderem Interesse bleiben für uns die Merkmalsunterschiede, die sich aus dem Einfluss olfaktorischer Interpretationsfähigkeit als Extremgruppen bildendem Charakteristikum ergeben, sich also in der Kovarianzanalyse als stabil erweisen und damit als von genannten Faktoren weitgehend unbeeinflusst gelten können.

Bei diesem Verfahren stellt sich ein Signifikanzverlust bei tardiven Dyskinesien ($p=,012$), Parkinsonismus ($p=,085$) und übersteigter Reagibilität ($p=,006$) dar. Hingegen erweisen sich die Gruppenunterschiede bezüglich der psychopathologischen Faktoren Wahn ($p=,002$) und Halluzinationen ($p=,001$) und der Ausprägung der PANSS-Subskalen unbeeinflusst von den entsprechenden Kovariaten als signifikant (Positiv- und Negativsymptomatik jeweils $p<,0001$, allgemeine Psychopathologie $p=,001$). Die neurologische Symptomatik bleibt ebenfalls stabil und damit unvermindert signifikant bezüglich Motorkoordination, sensorischer Integration und Katatonie (jeweils $p<,0001$). Für die unterschiedliche Ausprägung dieser Symptome können wir also die zu der Gruppeneinteilung HIP und LIP führenden Unterschiede in der olfaktorischen Interpretationsfähigkeit weiter als entscheidend voraussetzen, nachdem sich die genannten Kovariaten als unmaßgeblich im Einfluss gezeigt haben.

Abbildung 19: Olfaktorische Ebenenscores von HIP und HC im Vergleich

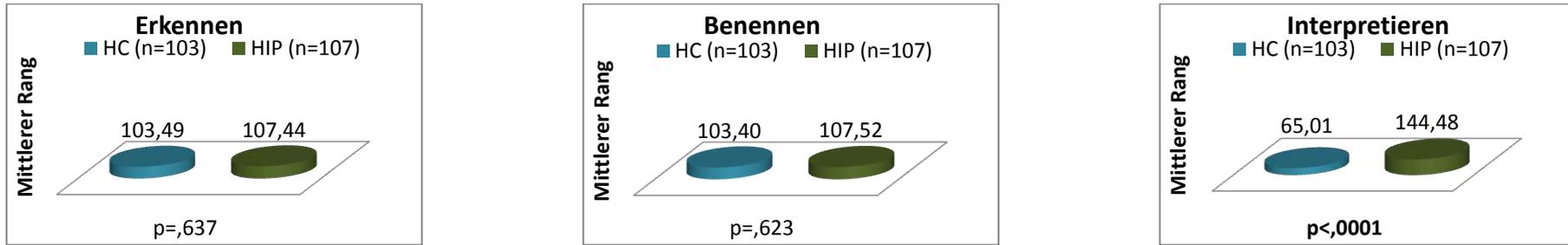


Abbildung 20: Olfaktorische Ebenenscores von LIP und HC im Vergleich

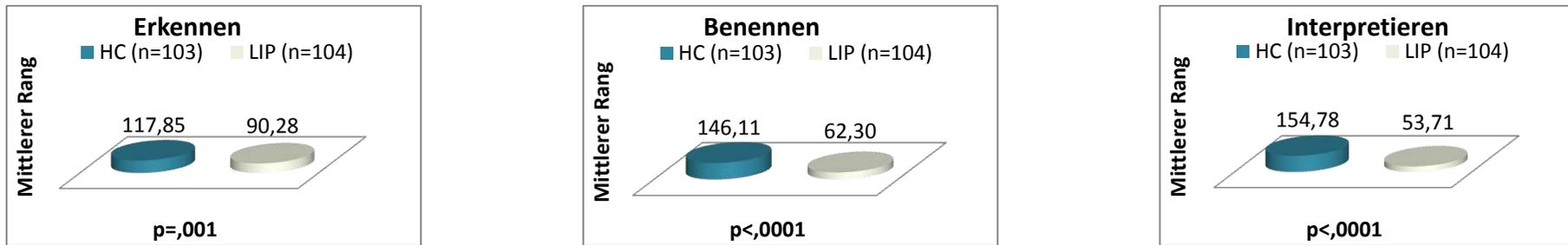
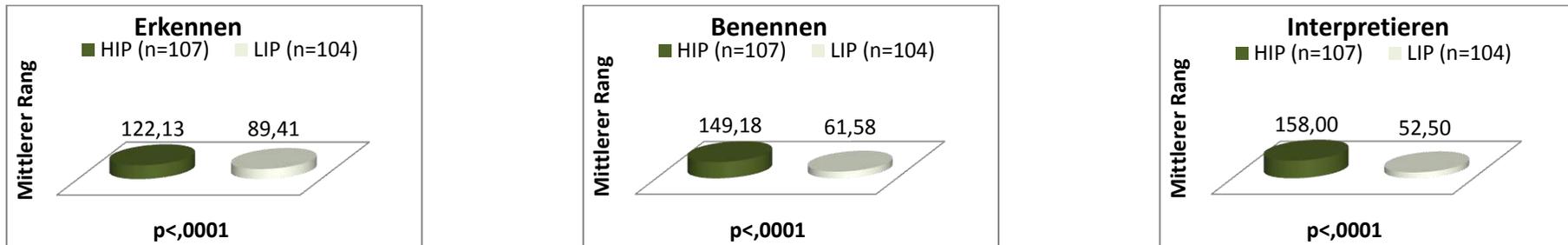


Abbildung 21: Olfaktorische Ebenenscores von LIP und HIP im Vergleich



N=1111, SZ n=1008, HC n=103, HIP n=107, LIP n=104

Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: ,05/12=,004; nach Korrektur bleiben **fettgedruckte Gruppenunterschiede** p signifikant

Tabelle 14: Klinischer Vergleich von HIP und LIP einschließlich Kovarianzanalyse krankheitsbedingter Einflussfaktoren

	Klinischer Vergleich		Kovarianzanalyse krankheitsbedingter Einflussfaktoren		
	N=	p=	Kovariaten	Korrigiertes Modell	Einfluss Extremgruppen p=
Medikation	209	,032			
Krankheitsdauer	208	,001			
PANSS					
Wahn (P1)	209	,001	CPZ-Äquivalente, Krankheitsdauer	p<,0001 R ² =,102	,002
Halluzination (P3)	208	,001	Alter, CPZ-Äquivalente	p=,001 R ² =,082	,001
Depressivität (A6)	210	,797	Alter	p=,026 R ² =,035	,272
Positivsymptomatik	209	<,0001	CPZ-Äquivalente, Krankheitsdauer	p<,0001 R ² =,165	<,0001
Negativsymptomatik	210	<,0001	Alter	p<,0001 R ² =,122	<,0001
Allgemeine Psychopathologie	210	<,0001	Alter, CPZ-Äquivalente, Krankheitsdauer	p<,0001 R ² =,138	,001
CNI					
harte neurologische Zeichen	198	,013	Alter, Krankheitsdauer	p=,019 R ² =,051	,077
Motor-koordination	196	<,0001	Alter, CPZ-Äquivalente	p<,0001 R ² =,217	<,0001
sensorische Integration	190	<,0001	Alter	p<,0001 R ² =,191	<,0001
Primitivreflexe	196	,149	Alter	p=,001 R ² =,066	,831
tardive Dyskinesien	199	,001	Alter, CPZ-Äquivalente, Krankheitsdauer	p<,0001 R ² =,120	,012
Katatonie	195	<,0001	Krankheitsdauer KV-Wahl unklar!	p<,0001 R ² =,159	<,0001
Parkinsonismus	196	,001	Alter, CPZ-Äquivalente, Krankheitsdauer	p<,0001 R ² =,192	,085
übersteigerte Reagibilität	197	,001	Alter KV-Wahl unklar!	p<,0001 R ² =,110	,006
N=211, HIP n=107, LIP n=104; im Einzelfall nicht einbezogene Ergebnisse führen zu gering reduzierten Fallzahlen Signifikanzgrenze α nach Bonferroni-Korrektur: ,05/16=,003; nach Korrektur bleiben fettgedruckte Gruppenunterschiede p signifikant					

4 Diskussion

4.1 Studienvoraussetzungen und -realisierung

In der vorliegenden Arbeit erfolgt eine Auseinandersetzung mit den olfaktorischen Fähigkeiten und Defiziten an Schizophrenie erkrankter Menschen. Im Rahmen des schwerwiegenden psychiatrischen Krankheitsbilds treten neben charakteristischen Symptomen wie Wahn, Halluzinationen, Desorganisation und negativer (APA 2000) sowie ausgeprägter kognitiver Symptomatik (Ehrenreich et al. 2007; Reichenberg et al. 2009) auch olfaktorische Defizite (Moberg et al. 1999; Moberg et al. 2014; Rupp 2010) auf. Dem klinischen Erscheinungsbild werden neuronale Entwicklungsstörungen und neurodegenerative Prozesse zugrunde gelegt (Jarskog et al. 2007); vor allem frontale, temporale und limbische Hirnareale und -funktionen sind betroffen (Hulshoff Pol und Kahn 2008; Moberg und Turetsky 2003; Pantelis et al. 2005).

Die Verarbeitung olfaktorischer Reize erfolgt in frontalen und temporo-limbischen Regionen – strukturelle Überschneidungen mit erkrankungsbedingt betroffenen neuronalen Systemen versprechen Erkenntnisgewinn bezüglich neurobiologischer Krankheitsaspekte (Moberg und Turetsky 2003). Olfaktorische sowie emotionale Defizite verschiedener Art sind im Rahmen von Schizophrenie, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß und Ausprägung, wiederholt beschrieben worden (Atanasova et al. 2008; Brewer et al. 1996; Cumming et al. 2011; Moberg et al. 1999; Moberg et al. 2003; Moberg et al. 2014; Rupp 2010).

Ein Forschungsschwerpunkt liegt bislang auf olfaktorischem Erkennen, siehe Tabelle 4, wobei die Größe der Subgruppen meist im niedrigen zweistelligen Bereich liegt. Bereits an kleinen Kollektiven erörterte Fragen werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmals in einer großen schizophrenen PatientInnengruppe (SZ), n=1008, geprüft sowie der olfaktorischen Leistung eines gesunden ProbandInnenpools (HC), n=103, gegenübergestellt. Auch das Interesse an der Beziehung zwischen olfaktorischer und emotionaler Verarbeitung hat, bei sich überlappenden Hirnarealen, zuletzt zugenommen, siehe Tabelle 5. Hierbei liegt ein Interessensschwerpunkt auf hedonischer Bewertung. Die Größe der Vergleichsgruppen ist ebenfalls meist im niedrigen zweistelligen Bereich.

Mit Durchführung der olfaktorischen psychophysikalischen Testbatterie der GRAS-Studie ORNI, *Olfactory Recognition Naming, and Interpretation Test*, vorgestellt in Kapitel 2.3, erfolgt darüber hinaus eine eigenständige Beurteilung bis jetzt kaum beforschter Facetten olfaktorischer Wahrnehmungsfähigkeit schizophrener PatientInnen.

Ein breites Spektrum von untersuchten PatientInnen sorgt für größtmögliche Repräsentativität – deutschlandweit wurden von Schizophrenie, schizoaffektiver Störung oder

Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis Betroffene einbezogen. Die TeilnehmerInnen weisen an Schweregrad, Krankheitsdauer, -verlauf und Symptomatik unterschiedlichste Ausprägungen auf. Die Größe der Stichprobe macht hierbei das Auffinden auch kleiner Effekte möglich.

Bei erfolgreich durchgeführtem Matching entsprechen sich die beiden Testgruppen SZ und HC bezüglich der demographischen Merkmale Alter, Geschlecht und Rauchverhalten. Die anhand der Ausprägung olfaktorischer Interpretationsfähigkeit in einem zweiten Schritt gebildeten Extremgruppen High (Olfactory) Interpretation Performers und Low (Olfactory) Interpretation Performers, HIP und LIP, unterscheiden sich teilweise signifikant in der Altersstruktur; durch eine Alterskorrektur der entsprechenden olfaktorischen Daten gemäß Kapitel 2.5.5 ist dieser Effekt im Verlauf allerdings vernachlässigbar. Hingegen zeigen die Extremgruppen in ihrem Rauchverhalten sogar größere Übereinstimmung als HC und SZ nach diesbezüglich erfolgreichem Matching – bis hin zum täglichen Zigarettenkonsum ($p=,728$). Ein möglicher olfaktorischer Einflussfaktor (McLean et al. 2004; Vennemann et al. 2008) ist somit gut kontrolliert.

4.2 Olfaktorische Testung bei GRAS

4.2.1 Konzeption

Im Rahmen des ORNI stellen wir die olfaktorischen Fähigkeiten schizophrener und gesunder Menschen auf drei Ebenen dar: Erkennen, Benennen und Interpretieren. Im „Erkennen“ wird ein olfaktorischer Stimulus einer von vier vorgegebenen Duftnoten zugeordnet; insofern ist diese Testebene an die Konzeption des UPSIT (Doty et al. 1984a) angelehnt. Der Testumfang ist im Vergleich zu diesem mit seinen 40 Alltagsgerüchen und seiner entsprechend differenzierten Auswertung bewusst deutlich reduziert. Die Testebene dient der Darstellung peripherer und basaler zentraler olfaktorischer Fähigkeiten und fungiert so als Screening-Instrument entsprechender grundlegender Defizite.

Die beiden olfaktorischen Wahrnehmungsphänomene „Benennen“ und „Interpretieren“ stellen höhere kognitive Leistungen dar. Ersteres fordert das eigenständige Einordnen eines Geruchs sowie dessen freie Namensnennung; letzteres steht für eine ausführliche qualitative Beurteilung – aus der Bewertung verschiedener Eigenschaften entsteht so ein eigenständiges Profil, welches den olfaktorischen Stimulus charakterisiert. Sinnvoll vergleichbare Studien liegen für beide Ebenen nicht vor, lediglich das hedonische Empfinden als Teilaspekt olfaktorischer Interpretationsfähigkeit wurde bereits häufiger abgeprüft, siehe Kapitel 1.3.1.2 und Tabelle 5.

Im olfaktorischen Leistungsvergleich offenbaren sich keine signifikanten Unterschiede zwischen SZ und HC im Erkennen, also in grundlegender olfaktorischer Wahrneh-

mungsfähigkeit. Hingegen zeigen sich im Rahmen der Erkrankung signifikante Schwächen bezüglich der höheren olfaktorisch-kognitiven Leistungen Benennen und Interpretieren.

4.2.2 Erkennen, Benennen und Interpretieren im Vergleich von SZ und HC

Betrachtet man die vier zu erkennenden Einzelgerüche, zeigen sich hier entsprechend der nicht signifikant unterschiedlichen Gruppenergebnisse hohe Übereinstimmungen bei dem aus dem Alltag wohlbekannten Duft Zitrone, der insgesamt am häufigsten korrekt erkannt wird, und bei Farbverdünner, einem Duft mit trigeminaler Komponente, siehe Kapitel 1.2.2, bei dessen Erkennen sich SZ und HC nahezu vollständig entsprechen. Flieder und Rauch werden signifikant unterschiedlich beurteilt, wobei Flieder SZ deutlich vertrauter erscheint als HC, das Erkennen von Rauch hingegen SZ die meisten Probleme bereitet.

Insgesamt ist also – konträr zu den im Vorfeld größtenteils als signifikant defizitär beforschten UPSIT-Ergebnissen schizophrener PatientInnen, siehe Tabelle 4 – keine eindeutige olfaktorische Überlegenheit einer der beiden Versuchsgruppen auszumachen. Möglicherweise liegt dies an der in Kapitel 4.2.1 dargestellten veränderten Testgewichtung. Bedenkenswert bleibt aber weiterhin, dass die im Vorfeld erhobenen Daten jeweils geringere ProbandInnen-Zahlen einschließen. Ein schlüssiger Vergleich mit den UPSIT-Ergebnissen ist wegen der geschilderten Veränderungen in der Testkonzeption sicher nicht aussagekräftig möglich.

Das selbstständige Benennen der entsprechenden sechs Gerüche fällt offensichtlich deutlich schwerer; eine abgestufte Punktevergabe belohnt auch die kategoriale Einordnung des olfaktorischen Stimulus in den passenden Kontext. Der Geruch mit der höchsten exakten Benennungsquote beider Gruppen gleichermaßen ist Minze: So ergeben sich nur bei diesem Duft mit einer den Trigemini stimulierenden Komponente deutlich nicht signifikante Gruppenunterschiede. Wir nehmen also an, dass die postulierten olfaktorischen Defizite von SZ bei in diesem Falle andersartiger Signaltransduktion nicht ins Gewicht fallen. Im Benennen aller anderen Duftnoten weisen SZ gegenüber HC signifikante Defizite auf.

Beim Interpretieren der frei zu benennenden Gerüche gilt unser Interesse neben den qualitativen Einschätzungen der TeilnehmerInnen an sich insbesondere dem Grad an Übereinstimmung mit den im Vorfeld als erwartbar definierten Interpretationsprofilen der jeweiligen olfaktorischen Stimuli. Die führenden Einschätzungen der HC stimmen mit den im Rahmen der GRAS-Studie getroffenen Vorannahmen, siehe Abbildung 3, stärker überein als die der SZ. Dargestellt ist dies in Abbildung 11 bis Abbildung 16. Die

interpretatorischen Gruppenunterschiede erweisen sich als signifikant bezüglich Ananas, Minze und Rose. Bezüglich Minze allerdings entsteht der signifikante Gruppenunterschied ausschließlich durch die signifikant unterschiedliche Bewertung des Items „süß“. Dieses Ergebnis steht der vorher postulierten Rolle der trigeminalen Komponente der Geruchswahrnehmung nicht überzeugend entgegen. Die Urteile über Benzin, Lakritze und Erdgas unterscheiden sich nicht signifikant. Erdgas, der eindeutig als am unangenehmsten empfundene olfaktorische Reiz, scheint SZ und HC in der interpretatorischen Einschätzung zu einen. Hier zeigt sich übrigens erneut die Unabhängigkeit der Testebenen untereinander, siehe Abbildung 5: Im Gegensatz zum übereinstimmenden Interpretieren stellen sich im Erkennen von Erdgas signifikante Gruppenunterschiede dar.

Ordnet man die interpretativen Einschätzungen geruchsübergreifend bezüglich ihrer Qualitäten, zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Wahrnehmung der Eigenschaften „angenehm“, „süß“, „technisch“, „essbar“ und „gefährlich“. Die Empfindungen der SZ weichen hier deutlich von denen der HC und unseren formulierten Erwartungen ab. Die Komponenten „angenehm“, „essbar“ und „gefährlich“ können offensichtlich einen bedrohlichen Charakter annehmen, insbesondere wenn eine gegenteilige Einschätzung erwartbar angenehmer Gerüche als unangenehm, Nahrungsmitteln entsprechender Duftnoten als ungenießbar bzw. harmloser Düfte als gefährlich erfolgt. Hingegen empfinden beide Gruppen von TeilnehmerInnen die Eigenschaft „natürlich“ in einer ähnlichen Weise und in der Wahrnehmung der Qualität „scharf“ zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied – was wir erneut mit der Rolle der trigeminalen Komponente in Verbindung bringen. Die postulierten olfaktorischen Defizite von SZ lassen das trigeminale System anscheinend weitgehend unberührt.

Die in Kapitel 1.3.1.2 und Tabelle 5 umrissenen Forschungsergebnisse bieten Hinweise auf ähnlich defizitäres olfaktorisches Empfinden. Wie bereits erwähnt, lassen sich allerdings die aktuellen Ergebnisse aufgrund verschiedener Fragestellungen und der Verwendung unterschiedlicher Testmethoden nicht exakter zu den geschilderten Studien, welche ja auch untereinander nur bedingt vergleichbar sind, in Beziehung setzen.

4.3 Olfaktorisches Interpretieren

4.3.1 Extremgruppenvergleich

Mittels der olfaktorischen Testbatterie ORNI im Rahmen der GRAS-Studie erfolgt eine Gegenüberstellung der Reaktionen auf olfaktorische Stimuli durch SZ und HC. Der methodischen Probleme, die ein Vergleich zweier so ungleich großer Gruppen mit sich bringt, sind wir uns bewusst und betrachten im Folgenden eine sich zahlenmäßig ent-

sprechende Auswahl: Um krankheitsbedingte Einflüsse auf die olfaktorischen Fähigkeiten besser abschätzen zu können, werden SZ untereinander verglichen. Hierfür werden als High (Olfactory) Interpretation Performers, HIP, und Low (Olfactory) Interpretation Performers, LIP, die PatientInnen einander gegenübergestellt, welche sich bei Prüfung olfaktorischer Interpretationsfähigkeit über der 90. und unter der 10. Perzentile befinden. In diesem Arbeitsschritt entsprechen sich die Gruppengrößen mit HIP n=107 bzw. LIP n=104 und HC mit n=103. Bezüglich der Geschlechterverteilung bestehen weiterhin keine signifikanten Unterschiede, der tägliche Zigarettenkonsum beider Extremgruppen zeigt, wie bereits in Kapitel 4.1 erwähnt, deutliche Übereinstimmungen. Somit ähnelt sich das Rauchverhalten der SZ im Gruppenvergleich untereinander unabhängig von der Krankheitsausprägung mehr als im Vergleich zu den HC.

Die Extremgruppen weisen auf sämtlichen olfaktorischen Testebenen des ORNI – Erkennen, Benennen und Interpretieren (letzteres ist als Gruppen bildende Variable verfahrensbedingt) – signifikante Gruppenunterschiede mit Defiziten seitens LIP im Vergleich zu HIP auf. (Es sei erneut an die weitgehende Unabhängigkeit der Testebenen voneinander, dargestellt mittels Crohnbach's α , Abbildung 5, erinnert.) Die olfaktorischen Ebenenscores aller Gruppenvergleiche finden sich in Abbildung 18 bis Abbildung 21.

Ebenso weicht die Geruchsfähigkeit der LIP von denen der HC auf allen drei Ebenen signifikant ab: LIP weisen im Vergleich mit HIP und HC signifikant die größten olfaktorischen Defizite auf. Vergleicht man HIP und HC untereinander, zeigen beide Gruppen im Erkennen und Benennen ähnliche Fähigkeiten, wobei HIP in der Tendenz HC unerwartet überlegen sind – bezüglich Interpretationsfähigkeit sogar signifikant. Erklärlich ist dies am ehesten im Rahmen der Extremgruppenbildung als Auswahlphänomen beim Vorliegen einer Bandbreite schizophrener Erkrankungsausprägungen und olfaktorischer Defizite. Das gesunde Kontrollkollektiv, die Normalbevölkerung repräsentierend, weist ebenfalls Einschränkungen in der olfaktorischen Wahrnehmungsfähigkeit auf – in olfaktorischen Testungen mittels UPSIT bis zu 15% im Gegensatz zu 80% schizophrener PatientInnen (Ishizuka et al. 2010) – beziehungsweise eine Bandbreite von Fähigkeiten (Vennemann et al. 2008); eine Einschränkung der olfaktorischen Wahrnehmung im Rahmen der Schizophrenie ist also nicht als obligat anzunehmen und desgleichen in der Kontrollgruppe nicht kategorisch auszuschließen.

4.3.2 Kognition und Olfaktion – eine Annäherung

Neben den olfaktorischen weisen die einzelnen Gruppen auch kognitive Defizite unterschiedlicher Ausprägung auf: Im Vergleich zu den HC offenbaren SZ in ihrer Ge-

samtheit und auch die Subgruppen von HIP und LIP signifikante kognitive Defizite sowohl kristalliner als auch fluider Intelligenz, siehe Kapitel 2.4.2 und 2.4.3. Im Extremgruppenvergleich zeigen LIP dann erneut bezüglich kristalliner und fluider Intelligenz vergleichsweise signifikante Einschränkungen.

Da kognitive Symptome im Rahmen der Erkrankung bekannt sind, sind möglicherweise gerade bei den insgesamt schwerer betroffenen LIP im Krankheitsverlauf stärkere kognitive Einbußen, insbesondere im Bereich fluider Intelligenz, anzunehmen. Aber auch die kristalline Intelligenz, soziokulturell verankertes erworbenes Wissen, erweist sich im Rahmen der schizophrenen Erkrankung als vergleichsweise defizitär, ebenfalls in höherem Maße bei schwerer betroffenen SZ.

Die Konzeption der olfaktorischen Testebenen des ORNI schließt in unterschiedlichem Maße kognitive Fähigkeiten ein, siehe Abbildung 2 in Kapitel 2.3, und ist als Messinstrument höherer olfaktorischer Kognition nicht ohne Berücksichtigung „allgemeiner“ Kognition zu bewerten. Allerdings zeigt sich im Vergleich von HIP und HC auch eine gewisse Unabhängigkeit von Kognition und Olfaktion; trotz ebenbürtiger bzw. überlegener olfaktorischer Leistungen weisen die HIP im Vergleich zu HC signifikante kognitive Einbußen auf, dargestellt in Kapitel 3.3.1. Möglicherweise können kognitive Probleme also olfaktorische Defizite verstärken, einfache Aufmerksamkeits- oder Exekutivfunktionen bzw. Komplexität der Aufgabenstellung können aber zumindest nicht allein für Defizite olfaktorischen Erkennens verantwortlich gemacht werden (Kopala et al. 1995b; Lin et al. 2015; Seidman et al. 1991; Seidman et al. 1997; Stedman und Clair 1998). Für explizitere Aussagen wäre diesbezüglich weitere Forschung vonnöten.

4.3.3 Ausprägung schizophrener Symptomatik in den Extremgruppen

In der Gegenüberstellung der schizophrenen Extremgruppen liegt das Augenmerk auf einer möglichen gleichsinnigen Entwicklung von olfaktorischen Defiziten und Krankheitsausprägung. Es gilt insbesondere, anhand der (defizitären) olfaktorischer Interpretationsfähigkeit als Gruppen bildendem Merkmal das persönliche Krankheitsgefüge eines/r jeden PatientIn herauszuarbeiten und zu vergleichen. Insgesamt zeigen beide Extremgruppen unterschiedliche Ausprägungen wichtiger Krankheitsmerkmale. LIP weisen im Vergleich zu HIP neben deutlicheren olfaktorischen Defiziten auf allen drei Ebenen auch die gewichtigere Symptomatik auf – sie sind im Mittel länger erkrankt und schwerer betroffen. Schizophrenie-spezifische Krankheitsmerkmale von Interesse werden gegenübergestellt und anschließend mittels Kovarianzanalyse von den Parametern Alter, antipsychotische Medikation und Krankheitsdauer bereinigt, um die diesbezüglich vermutete Einflussnahme zu kontrollieren. An die bereits erfolgte Altersbereinigung ol-

faktorischer Fähigkeiten im Vergleich der Extremgruppen, siehe Kapitel 2.5.5, sei an dieser Stelle erinnert. Sowohl der klinische Vergleich der Extremgruppen als auch die daraus folgende Kovarianzanalyse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Die schizophrene Symptomatik als solche scheint eine prägende Rolle zu spielen: Die psychopathologischen Gruppenunterschiede erweisen sich als weitgehend unbeeinflusst von den genannten Kovariaten und somit weiterhin signifikant in allen drei Subskalen der PANSS – Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und allgemeine Psychopathologie – sowie bei den beiden Positivsymptomen Wahn und Halluzination. Ein Hinweis auf eine eingeschränkte Testfähigkeit der TeilnehmerInnen durch depressive Symptomatik ergibt sich bei diesbezüglich fehlenden signifikanten Gruppenunterschieden allerdings nicht.

Des Weiteren weisen neurologische Auffälligkeiten in den Bereichen Motorkoordination, sensorische Integration und Katatonie unvermindert signifikante Gruppenunterschiede auf und stehen so ebenfalls auf dem Prüfstand bezüglich möglicher Einflussnahme.

Harte neurologische Zeichen und Primitivreflexe hingegen zeigen keine signifikanten Gruppenunterschiede; tardive Dyskinesien, Parkinsonismus und übersteigerte Reagibilität verlieren diese im Rahmen der Kovarianzanalyse.

Die als Kovariate eingesetzte aktuelle medikamentöse Dosis erweist sich im Gegensatz zur alterskorrigierten Krankheitsdauer als nicht signifikant in ihrem Einfluss auf die olfaktorische Interpretationsfähigkeit. Beide Ergebnisse sind vergleichbar mit entsprechenden Voruntersuchungen, in denen antipsychotische Medikation fast ausnahmslos (Moberg et al. 2014) keinen Einfluss auf die olfaktorische Wahrnehmungsfähigkeit als solche zeigt (Gill et al. 2014; Good et al. 2007; Kamath et al. 2014; Kopala et al. 1993; Moberg et al. 1999), Krankheitsdauer hingegen schon (Hudry et al. 2002; Moberg et al. 2006; Moberg et al. 2014). Die zitierten Untersuchungen beziehen sich allerdings nicht dezidiert auf die olfaktorische Interpretationsfähigkeit und sind somit zu Vergleichen nur bedingt geeignet.

In der Zusammenschau stehen sich also zwei Gruppen schizophrener PatientInnen gegenüber, gebildet nach ihren Fähigkeiten, olfaktorische Stimuli zu interpretieren, deren Krankheitsausprägung sich wahrnehmbar voneinander unterscheidet. SZ mit deutlich eingeschränkter olfaktorischer Interpretationsfähigkeit, LIP, zeigen sich im Mittel kränker als die bezüglich olfaktorischen Interpretierens signifikant überlegenen HIP. Passend hierzu konnte im Vorfeld bereits ein Zusammenhang zwischen Defiziten olfaktorischen Erkennens und einem schlechten funktionellen Outcome nachgewiesen werden (Lin et al. 2015).

Die olfaktorischen Einschränkungen gehen häufig mit psychopathologischen Auffälligkeiten im Sinne von Realitätsverzerrung, siehe Tabelle 1, einher; hierbei erklären Halluzinationen, also Sinnestäuschungen – subjektiv empfundene Wahrnehmung ohne entsprechenden Stimulus (APA 2000) – im Rahmen florider Symptomatik einen größeren Teil der Varianz als Wahn, ein Fehlkonstrukt der Realität (APA 2000), welches auf allgemein verändertem Erleben beruht. Dies scheint unter Berücksichtigung unserer Fragestellung äußerst plausibel, wenn man die vergleichsweise größere sensorische Komponente von Halluzinationen bedenkt. Ebenso schlüssig zeigen Einschränkungen in der Integration sensorischer Information, also der sensorischen Verarbeitung und dem zu-sich-in-Beziehung-Setzen, als Hinweise auf gestörte Reizverarbeitung eine deutliche Einflussnahme und darüber hinaus eine starke Korrelation zu Motorikordination (Chen et al. 1995), welche ebenfalls eine signifikante Rolle spielt. Katatonie als Symptom ist an sich mit einer so schweren Krankheitsausprägung verbunden, dass es als Einflussfaktor ebenfalls nachvollziehbar in Erscheinung tritt.

In der Forschungslandschaft ergeben sich starke Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Negativsymptomatik und (defizitärem) olfaktorischen Erkennen ohne Bezug zu Positivsymptomatik, insbesondere Halluzinationen (Cumming et al. 2011; Ishizuka et al. 2010; Kamath et al. 2014; Stedman und Clair 1998), siehe Tabelle 4. Emotionales olfaktorisches Erleben, insbesondere hedonisches Empfinden, scheint ebenfalls durch Negativsymptomatik eingeschränkt (Doop und Park 2006; Strauss et al. 2010); bei vorhandener Positivsymptomatik fallen die hedonischen Bewertungen hingegen extremer aus (Clepece et al. 2013). In unserer Untersuchung sehen wir jedoch Hinweise auf eine Verbindung von positiver Symptomatik und defizitärer Interpretationsfähigkeit. Es scheint folgerichtig, Sinnestäuschungen und gebrochene Realitätskonstrukte zu gestörter Interpretationsfähigkeit in Beziehung zu setzen, einer höheren kognitiven Verarbeitung sensorischer Reize mit deutlich subjektiv geprägter Komponente.

Insgesamt sehen wir in den Ergebnissen dieser Arbeit einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung schizophrener Symptomatik und olfaktorischer Defizite. Letztere zeigen sich eingebettet in das schizophrene Krankheitsbild und mit diesem kongruent. In der schizophrenen Subgruppe mit stark defizitärem olfaktorischem Interpretationsvermögen, LIP, treten vergleichsweise schwere Krankheitsverläufe auf. Die HIP zeigen hingegen signifikant weniger bzw. leichter ausgeprägte Symptome – und dementsprechend kaum olfaktorische Defizite bzw. sogar tendenziell bis signifikant bessere olfaktorische Leistungen. Auf dieses unerwartete Resultat wurde bereits in Kapitel 4.3.1 eingegangen.

Allerdings wird so deutlich, dass die als krankheitstypisch beschriebene defizitäre olfaktorische Wahrnehmung, auch und besonders die Interpretationsfähigkeit, nicht als pathognomonisch, also als schizophrener Alleinstellungsmerkmal, gewertet werden kann: Mittels olfaktorischer Testinstrumente kann eine Unterscheidung zwischen krank und gesund nicht sicher getroffen bzw. keine schizophrene Diagnose gestellt werden (Brewer et al. 2001). Widersprüchliche Daten zur Rolle olfaktorischer Testung im Rahmen psychiatrischer Diagnostik ergeben sich in Gegenüberstellung von PatientInnen mit unterschiedlichen Psychose-Formen (Cumming et al. 2011; McLean et al. 2004; Pause et al. 2008; Striebel et al. 1999). Zusammenfassend wirken die uneinheitlich ausgeprägten olfaktorischen Defizite aber eher mit schizophrener als mit affektiver Symptomatik verknüpft. Dabei sind direkte Vergleiche mit Voruntersuchungen nicht vollständig möglich, da sich diese anderer Testmethoden bedienen, mit denen die für die GRAS-Studie zusammengestellte olfaktorische Testbatterie strukturell nur teilweise übereinstimmt.

Trotz modulierender äußerer Einflüsse (Moberg et al. 2014) kann das Postulat einer „primären olfaktorischen Dysfunktion“, verursacht durch krankheitsbedingt veränderte Funktionen bestimmter cerebraler Regionen, insbesondere des limbischen Systems, aufrecht erhalten werden. Sowohl für eine schizophrene Prädisposition im Sinne von Endophänotypen (Rupp 2010), also Subgruppen, als auch für die symptomatische Gesamtkonstellation scheinen olfaktorische Defizite in ihrer Ausbildung neben kognitiven, emotionalen und sozio-affektiven Einschränkungen prägend zu sein: weitere Steine im Mosaik dieses Krankheitsbilds.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Einschränkung olfaktorischer Fähigkeiten von an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zu Gesunden bestätigt. Bei vergleichbarer basaler Riechfähigkeit im Sinne olfaktorischen Erkennens schneiden die schizophrenen PatientInnen (n=1008) in den Kategorien Benennen und Interpretieren der im Rahmen der GRAS-Studie verwendeten olfaktorischen Testbatterie ORNI, des *Olfactory Recognition, Naming, and Interpretation Test*, signifikant schlechter ab als die gesunde Kontrollgruppe (n=103). Nachweisbar sind also die höhergradigen kognitiv-olfaktorischen Leistungen betroffen und lassen ein primäres olfaktorisches Defizit vermuten.

Zur näheren Betrachtung vor allem der olfaktorischen Interpretationsfähigkeit erfolgt ein Vergleich schizophrener Subgruppen untereinander. Diese, anhand ihrer olfaktorischen Interpretationsergebnisse als Extremgruppen HIP (n=107) und LIP (n=104) gegenübergestellt, werden bezüglich ihrer demographischen und insbesondere klinischen Charakteristika verglichen. Die HIP als TeilnehmerInnen mit olfaktorischen Interpretationsergebnissen oberhalb der 90. Perzentile sind den gesunden Kontrollen diesbezüglich signifikant überlegen bei sonst vergleichbaren olfaktorischen Testergebnissen – krankheitsspezifische olfaktorische Defizite können hier also nicht beobachtet werden. Die LIP hingegen, TeilnehmerInnen mit olfaktorischen Interpretationsergebnissen unterhalb der 10. Perzentile, zeigen signifikante olfaktorische Defizite im Erkennen, Benennen und Interpretieren im Vergleich zu HIP und gesunden Kontrollen. Betrachtet man nun die schizophrenen Subgruppen genauer, wird deutlich, dass gleichsinnig zu den zunehmenden olfaktorischen Defiziten eine schwerere Krankheitsausprägung mit längerer Erkrankungsdauer und höherem Medikationsbedarf vorliegt: Letztendlich weisen die LIP die schwerer wiegende psychopathologische und neurologische Symptomatik auf, wobei signifikante Gruppenunterschiede der drei PANSS-Subskalen, der Symptome Wahn und Halluzinationen, Motorkoordination, sensorische Integration und Katatonie in Zusammenhang mit den gruppenbildenden Interpretationsdefiziten zu stehen scheinen.

In Zusammenschau der Befunde spiegeln signifikante Gruppenunterschiede wider, dass es sich bei den LIP, der Subgruppe mit ausgeprägten olfaktorischen Defiziten, um die deutlich kränkeren StudienteilnehmerInnen handelt. Hierbei zeigt sich insbesondere eine Verbindung zur Ausprägung der Positivsymptomatik mit Wahn und Halluzinationen: Gebrochene Realitäten und sensorische Täuschungen lassen sich somit zu Störungen der olfaktorischen Interpretationsfähigkeit in Beziehung setzen. So haben olfaktorische Defizite ihren festen Platz in der schizophrenen Symptomatik, sind aber nicht als pathognomonisches Erkrankungsmerkmal zu werten.

6 Anhang

Anhang A ProbandInneninformation



Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich
Division Klinische Neurowissenschaften
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin



Hermann-Rein-Strasse 3, D-37075 Göttingen, Tel.: ++49551 3899-628, Fax: ++49551 3899-670, Email: ehrenreich@em.mpg.de

Patienteninformation zur Multicenter Schizophrenie-Querschnittserhebung

Liebe Patientin, lieber Patient,

wir bitten Sie sehr herzlich, an der oben genannten wissenschaftlichen Querschnittserhebung mitzuwirken. Bei dieser Erhebung geht es darum, durch die Mitarbeit vieler an Schizophrenie erkrankter Patienten im Norddeutschen Raum möglichst viel über Ursachen und Hintergründe der Erkrankung "Schizophrenie" zu lernen. Wie Sie vielleicht wissen, betrifft diese Erkrankung immerhin 1-2 Prozent der Bevölkerung, gehört damit also zu den sehr häufigen Erkrankungen des Gehirns. Trotzdem wissen wir über die Krankheit selbst bislang viel zu wenig, um wirklich gut wirksame Behandlungen anbieten zu können.

Im Rahmen der Querschnittserhebung bitten wir Sie, sich insgesamt ca. vier Stunden Zeit zu nehmen. In diesen vier Stunden werden wir eine **ausführliche Befragung** zu Ihrer Vorgeschichte, zu Begleitkrankheiten und zu Ihrem augenblicklichen sozialen und gesundheitlichen Zustand durchführen. Dazu kommen eine **sorgfältige körperliche Untersuchung**, eine **Hirnleistungstestung** (teils mit Papier und Bleistift; teils mittels Computerverfahren), ein **Bewegungstest von Händen und Füßen**. Schließlich bitten wir Sie um eine **Blutentnahme zur Untersuchung auf Gene**, die mit der Krankheit Schizophrenie in Verbindung stehen könnten, **und auf Antikörper**, die Hinweise auf durchgemachte oder bestehende Infektionen geben könnten.

Sollten sich aus diesen Untersuchungen irgendwelche für Sie wichtigen Konsequenzen zeigen, werden Sie selbstverständlich sofort darüber informiert. Die Blutentnahme (50ml) ist von der Menge her geringfügig (d.h. sie entspricht etwa 10% einer Blutspende) und harmlos (nur minimales Restrisiko einer Venenentzündung). Alle aus dieser rein wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden anonymisiert und unterliegen strengen Datenschutzbestimmungen. Wir bitten Sie schon heute vorsorglich um Ihr Einverständnis, dass wir bei wissenschaftlich wichtigen Befunden aus dieser Erhebung mit der Bitte einer weiteren Studienteilnahme auf Sie zukommen dürfen. Die Entscheidung darüber muss dann von Ihnen erneut getroffen werden.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass Ihre Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist, und dass Sie von der Studienteilnahme keinen direkten Nutzen haben. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden. Dadurch entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Lassen Sie sich ausreichend Zeit für Ihre Entscheidung zur Teilnahme an dieser Untersuchung. Bitte stellen Sie Ihrem Arzt alle Fragen, die für Ihr Verständnis wichtig sind.

Leiterin der klinischen Untersuchung:

Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich,
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin
Hermann-Rein-Str. 3
D-37075 Göttingen

Anhang B Messinstrumente der GRAS-Studie in der Übersicht

Psychometrische Beurteilungsskalen und Fragebögen		
BSI	Brief Symptom Inventory (deutsche Version)	(Franke 2000)
CGI	Clinical Global Impressions Scale (deutsche Version)	(Guy 1976)
GAF	Global assessment of Functioning Scale (deutsche Version)	(APA 2000)
PANSS	Positive and negative Syndrome Scale (deutsche Version)	(Kay et al. 1987)
SKID-I	Strukturiertes klinische Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen.	(Wittchen et al. 1997)
STAI	State-Trait-Angstinventar	(Laux et al. 1981)
TAS-26	Toronto-Alexithymie-Skala 26	(Kupfer et al. 2001)
Neuropsychologische Tests		
	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung: Subtests „Alertness“, „geteilte Aufmerksamkeit“	Alertness und geteilte Aufmerksamkeit (Zimmermann und Fimm 1993)
BZT	Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE): Buchstaben-Zahlen-Test	Arbeitsgedächtnis (Wechsler 1998)
	Dotting	Feinmotorik: Geschwindigkeit und Koordination (MacQuarrie 1925, 1953)
LPS3	Leistungsprüfsystem: Subtest 3	Schlussfolgerndes Denken (Horn 1983)
MWT-B	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest Version B	Prämorbid bzw. Kristallisierte Intelligenz (Lehrl 1999)
	Tapping	Feinmotorische Geschwindigkeit und Koordination (MacQuarrie 1925, 1953)
TMT-A	Trail Making Test A	Verarbeitungsgeschwindigkeit (Reitan 1958)
TMT-B	Trail Making Test B	Exekutivfunktionen (Reitan 1958)
	Regensburger Wortflüssigkeits-Test	Verbale Flüssigkeit (Aschenbrenner et al. 2000)
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	Verbales Lernen und Gedächtnis (Helmstädter et al. 2001)
ZST	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R): Zahlen-Symbol-Test	Psychomotorische Geschwindigkeit, Konzentration und Aufmerksamkeit (Tewes 1991)
Neurologische Tests		
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	(Guy 1976)
BAS	Barnes-Akathisia Scale	(Barnes 1989)
CNI	Cambridge Neurological Inventory	(Chen et al. 1995)
COMO	Contralateral Co-Movement Task	(Bartels et al. 2008)
ORNI	Olfactory Recognition, Naming, and Interpretation Test	kommerziell verfügbare Geruchsproben auf www.sensonics.com
SAS	Simpson-Angus Scale	(Simpson und Angus 1970)
TDRS	Tardive Dyskinesia Rating Scale	(Simpson et al. 1979)

Anhang C Olfaktionstestung in der Gras-Studie: Der ORNI, Olfactory Recognition, Naming, and Interpretation Test

Im Folgenden werden wir Ihren **Geruchssinn** untersuchen.

Wählen Sie von den Optionen die aus, die der jeweiligen Duftprobe am ehesten entspricht:

Duft 1	Duft 2	Duft 3	Duft 4
Zitrone	Flieder-Parfüm	Gewürzgurke	Rose
Schokolade	Paprika	Heu	Schokolade
Bier	Kokosnuss	Rauch	Whiskey
Pfeffer	Motorenöl	Pfirsich	Farbverdünner
<input type="checkbox"/> Richtig <input type="checkbox"/> Falsch			

Insgesamt Richtig: 4/4 3/4 2/4 1/4 0/4

Duft: 5

Bitte beschreiben Sie diesen Duftstoff. Dieser **Duftstoff** ist

Angenehm	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Süß	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Scharf	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Technisch	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Natürlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Eßbar	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Gefährlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bekannt	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bitte benennen Sie den Geruch:		

Duft: 6

Bitte beschreiben Sie diesen Duftstoff. Dieser **Duftstoff** ist

Angenehm	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Süß	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Scharf	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Technisch	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Natürlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Eßbar	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Gefährlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bekannt	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bitte benennen Sie den Geruch:		

Duft: 7Bitte beschreiben Sie diesen Duftstoff. Dieser **Duftstoff** ist

Angenehm	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Süß	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Scharf	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Technisch	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Natürlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Eßbar	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Gefährlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bekannt	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bitte benennen Sie den Geruch:		

Duft: 8Bitte beschreiben Sie diesen Duftstoff. Dieser **Duftstoff** ist

Angenehm	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Süß	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Scharf	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Technisch	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Natürlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Eßbar	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Gefährlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bekannt	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bitte benennen Sie den Geruch:		

Duft: 9Bitte beschreiben Sie diesen Duftstoff. Dieser **Duftstoff** ist

Angenehm	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Süß	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Scharf	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Technisch	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Natürlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Eßbar	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Gefährlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bekannt	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bitte benennen Sie den Geruch:		

Duft: 10Bitte beschreiben Sie diesen Duftstoff. Dieser **Duftstoff** ist

Angenehm	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Süß	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Scharf	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Technisch	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Natürlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Eßbar	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Gefährlich	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bekannt	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Bitte benennen Sie den Geruch:		

Anhang D Verwendete nicht-olfaktorische Testinstrumente

D_1 PANSS,

Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al. 1987)

I. PANSS: Beurteilen Sie den Patienten

Positive Subskala		nicht vorhanden	minimal	leicht	mittel	mittel bis stark	stark	extrem
1.	Wahn ideen (Delusions, 'Wahnideen')	1	2	3	4	5	6	7
2.	Formale Denkstörungen (Conceptual disorganizations)	1	2	3	4	5	6	7
3.	Halluzinationen (Hallucinatory behavior)	1	2	3	4	5	6	7
4.	Erregung (Excitement)	1	2	3	4	5	6	7
5.	Größenwahn (Grandiosity)	1	2	3	4	5	6	7
6.	Mißtrauen/Verfolgungswahn (Suspiciousness/persecution)	1	2	3	4	5	6	7
7.	Feindseligkeit (Hostility)	1	2	3	4	5	6	7
Negative Subskala		nicht vorhanden	minimal	leicht	mittel	mittel bis stark	stark	extrem
1.	Affektverarmung (Blunted affect)	1	2	3	4	5	6	7
2.	Emotionaler Rückzug (Emotional withdrawal)	1	2	3	4	5	6	7
3.	Mangelnde Beziehungsfähigkeit (Poor rapport)	1	2	3	4	5	6	7
4.	Passiver/apathischer sozialer Rückzug (Passive/apathetic social withdrawal)	1	2	3	4	5	6	7
5.	Erschwertes abstraktes Denkvermögen (Difficulty in abstract thinking)	1	2	3	4	5	6	7
6.	Mangelnde Spontaneität und Redefluß (Lack of spontaneity and flow of conversation)	1	2	3	4	5	6	7
7.	Stereotypes Denken (Stereotyped thinking)	1	2	3	4	5	6	7

Allgemeine Psychopathologie Subskala		nicht vorhanden	minimal	leicht	mittel	mittel bis stark	stark	extrem
1.	Sorge um körperliche Integrität (Somatic concern)	1	2	3	4	5	6	7
2.	Angst (Anxiety)	1	2	3	4	5	6	7
3.	Schuldgefühle (Guilt feelings)	1	2	3	4	5	6	7
4.	Gespanntheit (Tension)	1	2	3	4	5	6	7
5.	Manieriertheit/Haltungstereotypie (Mannerisms and posturing, 'Manierismen und unnatürliche Körperhaltung')	1	2	3	4	5	6	7
6.	Depressivität (Depression)	1	2	3	4	5	6	7
7.	Motorische Verlangsamung (Motor retardation)	1	2	3	4	5	6	7
8.	Fehlende Kooperationsbereitschaft (Uncooperativeness)	1	2	3	4	5	6	7
9.	Ungewöhnliche Denkinhalte (Unusual thought content)	1	2	3	4	5	6	7
10.	Desorientiertheit (Disorientation)	1	2	3	4	5	6	7
11.	Aufmerksamkeitschwäche (Poor attention)	1	2	3	4	5	6	7
12.	Mangelnde Urteils- und Einsichtsfähigkeit (Lack of judgment and insight)	1	2	3	4	5	6	7
13.	Willensstörungen (Disturbance of volition)	1	2	3	4	5	6	7
14.	Verminderte Impulskontrolle (Poor impulse control)	1	2	3	4	5	6	7
15.	Selbstbezogenheit (Preoccupation)	1	2	3	4	5	6	7
16.	Aktiver sozialer Rückzug (Active social avoidance)	1	2	3	4	5	6	7

D_2 MWT-B, Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (Lehrl 1999)

©1999 Spitta Verlag GmbH, Ammontenstr. 1, 72336 Balingen, Fax 0 74 33 / 952 321, <http://www.spitta.de>, Printed in Germany (MWT-B)

Name _____ Punkte _____

Beruf _____ Alter _____

Untersuchungsdatum _____ männlich – weiblich _____

Sonstiges _____

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

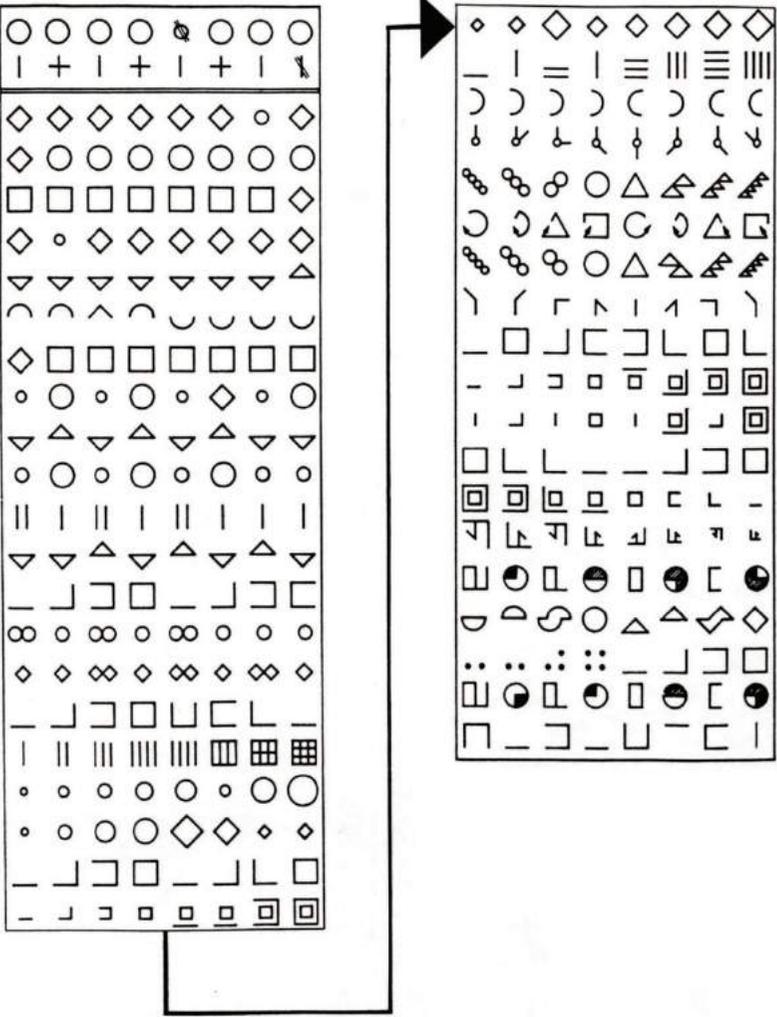
1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Strek – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium

15. kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern
16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17. schalieren – waschieren – wakieren – schackieren – kaschieren
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz
20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio
21. Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure
22. kurinesisch – kulinarisch – kumensisch – kulissarisch – kannastrisch
23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
24. Kleiber- Beikel – Keibel – Reikler- Biekerl
25. Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte
26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin
29. beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen
30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber
32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
33. Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint
34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36. Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar
37. Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie – Bakiria

D_3 LPS3,
Leistungsprüfsystem Untertest 3 (Horn 1983)

3

[08]



D_4 CNI, Cambridge Neurological Inventory (Chen et al. 1995)

Cambridge Neurological Inventory

Instructions and item descriptions

Unless otherwise specified, rate as follows:

- 0 = normal,
0.5 = subthreshold,
1 = definitely abnormal,
2 = grossly abnormal,
9 = missing, unable to test, or lack of cooperation or comprehension.

Do not use rating "2" if a test can only be either positive or negative; such dichotomous items - for example, extensor plantar response - are indicated in the item description. Note: If an item is abnormal due to known preexistent pathology (e.g., sensory neuropathy secondary to diabetes or ophthalmoplegia secondary to thyroid eye disease), then "9" should be rated and an appropriate note made alongside the item.

Speech

Poor articulation:

Rate during casual conversation. Difficulty in producing phonetically clear speech is rated.

- 0 - Normally understandable
1 - Patient must repeat to be understood on several occasions
2 - Almost incomprehensible

Aprosodic speech:

Simply unvarying; harsh or stereotyped inflections should not be rated unless marked (e.g., unnaturally loud, strident, high-pitched, or alternatively feeble, whispering, or completely monotonous intonations). Occasionally also automaton-like, singsong, rasping, strangled, or warbling inflections.

- 0 - No abnormality
1 - Clear loss of normal inflections
2 - Unnatural strange intonations as described above

Unintelligible speech:

Mumbling, non-social speech, self-muttering, not merely due to poor articulation. Do not rate mere incoherent speech due to formal thought disorder.

- 0 - No abnormality
1 - On few occasions, otherwise can engage in conversation
2 - For more than a substantial period of time (10 min) during interview

Eye movements

Extent of smooth pursuit eye movements:

Rate as positive if range of movement is clearly restricted. Do not rate if there is obvious proptosis or unilateral ophthalmoplegia.
0 - normal range
1 - restricted range

Smoothness of smooth pursuit eye movements: Rate as positive if noticeably "catchy" or jerky; only clear instances are rated.

- 0 - smooth
1 - saccadic

Gaze impersistence:

Patient is asked to fix his/her gaze on an object (e.g., a pen) at a 45° angle in the horizontal plane of the right and then left visual fields for 15s each.

(**Examiner:** "Could you keep looking at this [pen] with your head still, until I tell you to stop").

- 0 - No deviation from fixation
1 - Deviation from fixation on one or two occasions but able to resume gaze
2 - Deviation from fixation repeatedly; unable to resume gaze

Saccadic eye movements:

Hold one target at the right extreme of lateral vision and the other target at the left extreme of lateral vision. Patient is asked to look at one of the targets and then quickly at the other ("as fast as possible, to and fro for several times"). Observe for smoothness of movement, presence of blinking and head movement.

(**Examiner:** "Could you look at the [pen] and then at this (torch)... and back to the [pen]. Do this a few times as quickly as you can").

-Smoothness of saccade movements

- 0 - One smooth movement
1 - Slight jerky movements
2 - Extremely jerky movement

-Blink suppression during saccades: The cooccurrence of blinking is looked for during two horizontal saccades.

(**Examiner:** "I notice you tend to blink while you do this; see if YOU could do it without blinking").

- 0 - No blinks
1 - Unable to stop blinks on occasions even after repeated instruction
2 - Unable to stop blinks on all saccades

-Lateral head movements during saccades: The cooccurrence of lateral head movement with saccades is observed.

(**Examiner:** "You tend to move your head when you do this; see if you could do it without moving the head").

- 0 - None
1 - Head moves with eyes, unable to suppress on some occasions even after instruction
2 - Head moves with eyes on all occasions

Cranial nerves

Wink with other eye open:

(**Examiner:** "Could you wink with the other eye open, like this" [Demonstrate].) If lateralized, indicate the side in which unilateral blinking is difficult.

- (0 - normal, 1 - impaired)
 Right:
 Left:

Glabellar tap:

The patient is approached from above the forehead outside of the visual field, and the examiner taps the glabellar region 10 times with the index finger. If the spontaneous blink rate is high, the patient is asked to relax, and the blinking pattern

is carefully observed before the taps are applied.

(**Examiner:** "I am going to tap your forehead gently. Just try to relax and look ahead at the [fixation point].")

- 0 - One to three blinks (include partial blinks)
1 - More than three blinks with some habituation (reduction of tendency to blink when tapped)
2 - No habituation at all

Rapid tongue movements:

Touch corners of mouth with tip of tongue alternately.

- 0 - Normal (> 4 touches/s)
1 - Slow (< 4 touches/s)
2 - Very slow or dysrhythmic

Impersistence-tongue protrusion:

(**Examiner:** "Could you keep the tongue out until I tell you to stop.")
0 - Maintains act for 20 s

- 1 - Retracts tongue before 20 s on one or two occasions but is able to resume test
2 - Retracts tongue before 20 s and unable to complete test

Extremity examinations

Upper limb tone:

(**Note:** Scored for increased tone.)

- 0 - Normal
1 - Slight to moderate stiffness and resistance
2 - Marked rigidity with difficulty in passive Movement

- Right:
 Left:

Upper limb strength

- 0 - Normal
1 - Decreased
2 - Markedly reduced

- Right:
 Left:

Upper limb hyperreflexia:

- 0 - Normal
0.5 - Equivocal
1 - Positive

- Right:
 Left:

Upper limb hyporeflexia:

- 0 - Normal
- 1 - Reflex absent
- Right:
- Left:

Lower limb tone:

- 0 - Normal
- 1 - Definitely increased or decreased
- 2 - Grossly increased or decreased
- Right:
- Left:

Lower limb strength:

- 0 - Normal
- 1 - Decreased
- Right:
- Left:

Lower limb hyperreflexia:

- 0 - Normal
- 0.5 - Equivocal
- 1 - Positive
- Right:
- Left:

Lower limb hyporeflexia:

- 0 - Normal
- 1 - Reflex absent
- Right:
- Left:

Babinsky sign:

- 0 - Normal
- 0.5 - Equivocal
- 1 - positive
- Right:
- Left:

Soft Signs**Snout reflex:**

- 0 - No contraction of the orbicularis oris
- 1 - Any contraction of the orbicularis oris

Grasp reflex:

The patient is instructed to relax and the palm is stroked lightly with the examiner's index finger. The sign should be demonstrable at least twice on repetition

- 0 - No movement of patient's hand
- 1 - Some flexion of fingers
- 2 - Examiner's finger grasped

Palmomental reflex:

The patient is instructed to relax. Muscle activity around the lips is observed. The thenar eminence (of the left and then right hand in turn) is then stroked vigorously with a blunt pointed object. Induced movement of the mentalis muscle is observed. If a positive response is gained from either hand, then it is rated as positive. If elicited unilaterally, please indicate in the space provided, the stimulus in which side of the hand led to response in which side of the face.

- 0 - No movement observed
- 1 - Movement of the mentalis muscle
- Right:
- Left:

I Finger-nose test:

- 0 - No intention tremor or pastpointing
- 1 - Mild intention tremor or pastpointing
- 2 - Marked intention tremor or pastpointing
- Right:
- Left:

Finger-thumb tapping:

The patient is asked to touch tip of thumb with tip of index finger as quickly as possible. (**Examiner:** "Could you do this? [Demonstrate]. Now start.")

- 0 - Normal
- 1 - One or two minor mistakes, slow (<11s) or clumsy (e.g., gross presence of associated movements in other parts of the hand and forearm), but no major disruption of movements.
- 2 - Major disruption (e.g., total loss of rhythm or precision) or repeated breakdowns of sequence.
- Right:
- Left:

Finger-thumb opposition:

The patient is asked to place both hands palm up with fingers fully extended on his/her legs. The patient is to start with

his/her dominant hand. (**Examiner:** "Now could you do this [demonstrate] and repeat 10 times. Start now." [Observe for mirror movement].)

- 0 - Normal
- 1 - One or two minor mistakes, slow (< 11s) or clumsy (e.g., gross presence of associated movements in other parts of the hand and forearm), but no major disruption of movements
- 2 - Major disruption (e.g., total loss or rhythm or precision) or repeated breakdown of sequence.
- Right:
- Left:

Mirror movements (1):

The patient's hand, which is not performing the finger-thumb opposition test, is observed for mirror movements

- 0 - No observable movement
- 1 - Minor movements of the fingers
- 2 - Consistent, distinctive movements of the fingers
- Right:
- Left:

Pronation-Supination:

The patient is asked to make a fist with one hand and put the back of the fist with the other hand alternately using the palm and the dorsum. Demonstrate five times; rate as finger-thumb opposition

- 0 - Normal
- 1 - One or two minor mistakes, slow (<11s) or clumsy (e.g., gross presence of associated movements in other parts of the hand and forearm), but no major disruption of movements
- 2 - Major disruption (e.g., total loss of rhythm or precision) or repeated breakdown of sequence
- Right:
- Left:

Mirror movements (2):

During the test for dysdiadochokinesia, the patient's resting hand, holding a fist, is observed for mirror movements (pronation-supination).

- 0 - No observable movement

- 1 - Minor pronation or supination movements
- 2 - Consistent, distinctive pronation and supination movements of the forearm
- Right:
- Left:

Fist-edge-palm test:

The patient is to repeat this sequence of position changes 10 times. (**Examiner:** "Watch me do this." [Demonstrate five times, without verbal instruction.] "Now see if you can do it." [Repeat demonstration once if patient fails to perform.]

- 0 - Normal
- 1 - One or two minor mistakes, slow (Cl/s) or clumsy (e.g., gross presence of associated movements in other parts of the hand and forearm), but no major disruption of movements
- 2 - Major disruption (e.g., total loss of rhythm or precision) or repeated breakdowns of sequence
- Right:
- Left:

Oseretsky test:

The patient is to place both hands on the table, one hand palm down and the other hand in the shape of a fist. The patient is then asked to simultaneously alternate the position of his/her hands in a smooth and steady motion. The patient is asked to repeat this motion 15 times. Synchrony in change of position is observed. (**Examiner:** "Watch me do this." [Demonstrate five times.] "Now see if you can do it." [Repeat demonstration once only if patient fails to perform.]

- 0 - normal
- 1 - minor mistakes, but no major dechynchronization of movements
- 2 - Total dechynchronization or repeated breakdown of sequence
- Right:
- Left:

Rhythm-tapping test:

(**Examiner:** "I am going to tap some sound on the table like this; some taps are

louder than others [demonstrate]. Could you tap the same rhythm back to me? Now close your eyes and listen.")

Stimulus sequence	Response
1	
2	
3	
4	
5	

• = light tap; * = loud tap. Horizontal distance between taps corresponds to length of pauses.

- 0 - no error
 1 - one error in loudness or rhythm
 2 - Two or more errors

Go/no-go test:

The patient is asked to tap the table once if the examiner taps the table once, but not to tap if the examiner taps the table twice. Give adequate demonstration and practice to ensure comprehension of task. Before proceeding, the examiner asks the patient to describe what he/she is supposed to do. (Examiner: "If I tap once on the table like this [demonstrate], could you tap once. If I tap twice on the table like this [demonstrate], please do not tap.")

Stimulus	• •	•	•	• •	•
Response					

- 0 - No error
 1 - One error
 2 - Two or more errors

Extinction:

Simultaneous touching is performed in the following order: right cheek-left hand, left cheek-right hand, right cheek-right hand, left cheek-left hand, both hands, and both cheeks. Intact sensation to touch is confirmed in each test area beforehand.

- 0 - No error
 1 - One error
 2 - Two or more errors

Stimulus	Right cheek	Left cheek	Right cheek	Left cheek	Right hand	Right cheek
Stimulus						
Response						

Finger agnosia:

With the patient facing the examiner, hands palm down on the table, fingers spread, and eyes closed, the examiner simultaneously touches two of the patient's fingers. The patient is asked to state the number of fingers between the two touched. A total of five trials for each hand is tested. 1 for thumb, 5 for last finger, etc.

- 0 - No error
 1 - One error
 2 - Two or more errors

Left-hand response	2-4	1-3	3-4	2-5	1-5
Right-hand response	1-3	2-4	1-4	2-3	1-5

- Right:
 Left:

Stereognosis:

Five trials are conducted for each hand: Eraser, screw, small seashell, or match).

- 0 - No error
 1 - One error
 2 - Two or more errors

- Right:
 Left:

Graphesthesia:

The patient, with eyes closed, is asked to identify the number written on his/her palm with a blunt point, the number being orientated facing the patient. Five trials for each hand. Stimulus can be repeated once upon request by the patient or when the patient gives a response other than a number. (Examiner: "I am going to trace a number on your palm; for example, this would be a [number]." [Demonstrate.] "Could you tell me what the number is, with your eyes closed.")

- 0 - No error
 1 - One error
 2 - Two or more errors
Left-hand response: 3 7 8 5 9
Right-hand response: 2 4 0 3 6

- Right:
 Left:

Left-right orientation:

[The examiner should remove wristwatch before the test] The patient is asked to point to his/her right foot, left hand; place

his/her right hand to left shoulder, left hand to right ear; point to the examiner's left knee, then right elbow; with examiner's arms crossed, point to examiner's left hand with his/her right hand, and with examiner recrossing arms, point to examiner's right hand with his/her left hand.

(Examiner:

Point to	Your right	Your left	Your left	Your right	My left	My right	My left	My right
Web	foot	hand	shoulder	ear	elbow	elbow	hand	hand
			Your right	Your left			Your right	Your left
			hand	hand			hand	hand

- 0 - No error
 1 - Left-right disorientation confined to perception of another Person
 2 - Left-right disorientation in self-body space

Gait (exaggerated associated movement):

Excess arm, leg, or trunk movement observed during walking.
 0 - Absent
 1 - Definitely present
 2 - Markedly or pervasively present

Gait (reduced associated movement):

Reduced arm, leg, or trunk movement observed during walking.
 0 - Absent
 1 - Definitely present
 2 - Markedly or pervasively present

Slow/shuffrig gait: Typical parkinsonian gait rated.

- 0 - Absent
 1 - Definitely present
 2 - Markedly or pervasively present

Manneristic/bizarre gait:

Mere clumsy or lumbering gaits should not be rated, and gait should be idiosyncratic rather than haunched, lordotic, or shuffling- for example, constrained, mincing, overprecise; or alternatively extravagant, overelaborate, featuring interpolated movements such as sidesteps and bowing. Also bizarre crablike, crouching, or anthropoid gaits, and those with multiple, not easily described abnormalities.

- 0 - Absent
 1 - Definitely present
 2 - Markedly or pervasively present

Dyskinetic face and head movement:

Simple brief/dyskinesia-like, including chorea. Do not rate tongue movements unless they also involve the mouth or the jaw.

- 0 - Absent
 1 - Definitely present
 2 - Markedly or pervasively present

Sustained face and head movement:

Simple sustained/grimace-like. Do not rate Tongue movements unless they also involve the mouth or the jaw (e.g., spasmodic facial contortions); should not be completely fixed.

- 0 - normal
 0.5 - subthreshold,
 1 - definitely abnormal
 2 - grossly abnormal

Complex face and head mannerism/stereotypy:

Complex mannerism/stereotypy-like (usually of head; e.g., turning away, side-to-side looks, searching movements).

- 0 - normal
 0.5 - subthreshold,
 1 - definitely abnormal
 2 - grossly abnormal

Gegenhalten:

Resistance to passive movement which increases with the force exerted. Typically has a "springy" quality and appears automatic rather than willful. May be restricted to just one muscle group. Resistance increases with increasing force.

- 0 - normal
 0.5 - subthreshold,
 1 - definitely abnormal
 2 - grossly abnormal

Mitgehen:

"Anglepoise lamp" raising of arm in response to light pressure, in the presence of an apparent grasp of the need to resist; should be demonstrable repeatedly. Severity of rating depends on the rapidity and apparent wish to anticipate the movement. Do not rate if understanding of instruction is poor.

- 0 - normal
- 0.5 - subthreshold,
- 1 - definitely abnormal
- 2 - grossly abnormal

Simple abnormal posture:

Posture while standing.

- 0 - Normal
- 1 - Somewhat stooped
- 2 - Very stooped with downward gaze or rigid and extended

Complex abnormal posture:

Mere ungainliness or slouching should not be rated.

- 0 - Normal
- 1 - Assuming, for example, obviously abnormal hunched, constrained "closed" or alternatively exaggeratedly slack, overrelaxed positions when sitting; hugging sides, twisting legs round each other, sitting with torso forward but legs to one side in extremely uncomfortable way.
- 2 - Marked or pervasive posturing. For example: while sitting, repeatedly hunching forward and rocking; while standing or walking, striking a succession of poses.

Persistence of imposed postures:

This is tested while testing tone of upper limb. If abnormality is suspected, further testing is carried out, positioning the patient's limbs and releasing them.

- 0 - Normal
- 1 - Not sustained: tendency to retain limb positions passively imposed during testing for at least several seconds; this should be observed more than once.
- 2 - sustained waxy flexibility

Dyskinetic trunk/limb movement:

Simple brief/dyskinesia-like (e.g., stamping movements of legs, rocking trunk movements). Specify: random/irregularly repetitive/rhythmical/tic-like; including rocking and chorea.

- 0 - normal
- 0.5 - subthreshold,
- 1 - definitely abnormal
- 2 - grossly abnormal

Dystonic trunk/limb movement:

For example, dystonic posturing of extremities, hyperpronation on arm raising, torsion movements.

- 0 - normal
- 0.5 - subthreshold,
- 1 - definitely abnormal
- 2 - grossly abnormal

Trunk/limb mannerism/stereotypy:

More stereotypy-like -for example, rubbing the thumb over the forefinger; other kinds of finger play; touching, rubbing, stroking, and patting various parts of the body, especially the face. Also repeatedly turning the head away from the examiner, looking round distractedly throughout the interview, twisting one arm up behind the back while walking, and repeatedly rising from chair to approach the examiner. More mannerismlike - for example, holding arms in an unnatural crooked way, holding an arm out in a meaningless gesture, and keeping one arm tucked under armpit.

- 0 - normal
- 0.5 - subthreshold,
- 1 - definitely abnormal
- 2 - grossly abnormal

Arm drift:

Patient asked to hold two arms straight in front of him/her horizontally and close the eye. Downward drift of one or both of the arms is observed.

- 0 - normal
- 0.5 - subthreshold,
- 1 - definitely abnormal
- 2 - grossly abnormal

Arm dropping:

The patient and the examiner both raise their arms to shoulder height and let them fall to their sides. In a normal subject, a stout slap is heard, and there is a slight, natural rebound as the arms hit the sides. If the sign is positive, the arms fall very slowly.

- 0 - Normal, free fall with loud slap and rebound
- 1 - Fall slowed with less audible contact and little rebound
- 2 - Arms fall as though against resistance; as though through glue

Tremor (postural):

Rated with patient's arms outstretched. Typical resting, low frequency, parkinsonian "pill-rolling" tremor rated.

- 0 - No tremor
- 1 - Mild or occasional tremor
- 2 - Gross or persistent tremor

Tremor (resting):

Rated with patient's arms by the side. Typical resting, lowfrequency, parkinsonian "pill-rolling" tremor rated.

- 0 - No tremor
- 1 - Mild or occasional tremor
- 2 - Gross or persistent tremor

Romberg's sign:

Standing with eyes closed and feet together.

- 0 - Normally still or slight weaving
- 1 - Widened base to stay in place
- 2 - Unable to stand still with eyes closed

Balance on one leg:

Stand on one leg with eyes Open for 10s.

- 0 - No difficulty
- 1 - With great difficulty
- 2 - Unable to perform
- Right:
- Left:

Walking:

Walking down the hall at least five paces. Other abnormalities not previously rated: e.g., spastic, hemiplegic gait.

- 0 - normal
- 0.5 - subthreshold,
- 1 - definitely abnormal
- 2 - grossly abnormal

Tandem walking:

Heel to toe for 10 paces.

- 0 - normal
- 0.5 - subthreshold,
- 1 - definitely abnormal
- 2 - grossly abnormal

Abrupt/rapid spontaneous movement:

For example, sudden gestures, acts carried out smartly, springs to attention when asked to stand.

- 0 - normal
- 0.5 - subthreshold,
- 1 - definitely abnormal
- 2 - grossly abnormal

Slow/feeble spontaneous movement:

Weak, languid, labored movements

- 0 - normal
- 0.5 - subthreshold,
- 1 - definitely abnormal
- 2 - grossly abnormal

Exaggerated movements:

Accompanied by flourishes/flurries of adventitious movements.

- 0 - normal
- 0.5 - subthreshold,
- 1 - definitely abnormal
- 2 - grossly abnormal

Iterations of spontaneous movements:

Gestures or mannerisms repeated over short space of time: e.g., touching face and then repeating this several times; manneristically smoothing hair, then repeating this with increasing force until striking head; touching ring finger on one hand (while alluding to ring being stolen),

7 Literaturverzeichnis

Alaoui-Ismaïli O, Robin O, Rada H, Dittmar A, Vernet-Maury E (1997): Basic emotions evoked by odorants: comparison between autonomic responses and self-evaluation. *Physiol Behav* 62 (4), 713-720

Albrecht J, Wiesmann M (2006): Das olfaktorische System des Menschen. *Anatomie und Physiologie. Nervenarzt* 77 (8), 931-939

Andreasen NC (1995): Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 346 (8973), 477-481

APA: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition, Text revision. American Psychiatric Association, Washington, DC 2000

Aschenbrenner S, Tucha O, Lange K: Regensburger Wortflüssigkeitstest. Hogrefe, Göttingen 2000

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

Barinaga M (2001): Olfaction. Smell's course is predetermined. *Science* 294 (5545), 1269-1271

Barnes TR (1989): A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 154, 672-676

Bartels C, Mertens N, Hofer S, Merboldt KD, Dietrich J, Frahm J, Ehrenreich H (2008): Callosal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis correlates with diffusion tensor imaging of the central motor system. *Neuromuscul Disord* 18 (5), 398-407

Bayer TA, Falkai P, Maier W (1999): Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis". *J Psychiatr Res* 33 (6), 543-548

Becker E, Hummel T, Piel E, Pauli E, Kobal G, Hautzinger M (1993): Olfactory event-related potentials in psychosis-prone subjects. *Int J Psychophysiol* 15 (1), 51-58

Berglund B, Berglund U, Engen T, Ekman G (1973): Multidimensional analysis of twenty-one odors. *Scand J Psychol* 14 (2), 131-137

Bertollo DN, Cowen MA, Levy AV (1996): Hypometabolism in olfactory cortical projection areas of male patients with schizophrenia: an initial positron emission tomography study. *Psychiatry Res* 60 (2-3), 113-116

Bleuler E: Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. Deuticke, Leipzig-Wien 1911

Bleuler M: Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten. Thieme Verlag, Stuttgart 1972

Bombin I, Arango C, Buchanan RW (2005): Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 31 (4), 962-977

Bortz J: Statistik für Sozialwissenschaftler. 6. Auflage. Springer, Heidelberg 2005

Bortz J, Döring N: Forschungsmethoden und Evaluation. 6. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006

Brand G, Millot JL (2001): Sex differences in human olfaction: between evidence and enigma. *Q J Exp Psychol B* 54 (3), 259-270

- Brewer WJ, Edwards J, Anderson V, Robinson T, Pantelis C (1996): Neuropsychological, olfactory, and hygiene deficits in men with negative symptom schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40 (10), 1021-1031
- Brewer WJ, Pantelis C, Anderson V, Velakoulis D, Singh B, Copolov DL, McGorry PD (2001): Stability of olfactory identification deficits in neuroleptic-naive patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 158 (1), 107-115
- Brewer WJ, Wood SJ, McGorry PD, Francey SM, Phillips LJ, Yung AR, Anderson V, Copolov DL, Singh B, Velakoulis D (2003): Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 (10), 1790-1794
- Brewer WJ, Wood SJ, Pantelis C, Berger GE, Copolov DL, McGorry PD (2007): Olfactory sensitivity through the course of psychosis: Relationships to olfactory identification, symptomatology and the schizophrenia odour. *Psychiatry Res* 149 (1-3), 97-104
- Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrichs DW, Carpenter WT, Jr. (1990): Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 147 (3), 290-294
- Buck L, Axel R (1991): A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65 (1), 175-187
- Cannon M, Jones PB, Murray RM (2002): Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 159 (7), 1080-1092
- Cantor-Graae E, Selten JP (2005): Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 162 (1), 12-24
- Cattell RB (1963): Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *J Educ Psychol* 54, 1-22
- Chan RC, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y (2010): Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 36 (6), 1089-1104
- Chen EY, Shapleske J, Luque R, McKenna PJ, Hodges JR, Calloway SP, Hymas NF, Dening TR, Berrios GE (1995): The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Res* 56 (2), 183-204
- Chen J, Cao F, Liu L, Wang L, Chen X (2015): Genetic studies of schizophrenia: an update. *Neurosci Bull* 31 (1), 87-98
- Cieslak K, Walsh-Messinger J, Stanford A, Vaez-Azizi L, Antonius D, Harkavy-Friedman J, Goetz D, Goetz RR, Malaspina D (2015): Olfactory performance segregates effects of anhedonia and anxiety on social function in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 40 (6), 387-393
- Ciampi L, Müller C: Lebensweg und Alter der Schizophrenen. Eine katamnestiche Langzeitstudie bis ins Senium. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie, Bd. 12. Springer, Berlin 1976
- Clark C, Kopala L, Hurwitz T, Li D (1991): Regional metabolism in microsmic patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 36 (9), 645-650
- Clepce M, Reich K, Gossler A, Kornhuber J, Thuerauf N (2013): Olfactory perception in schizophrenia: the rating range for hedonic judgements is increased during acute episodes. *Psychiatry Res* 208 (1), 81-83

- Cohen AS, Saperstein AM, Gold JM, Kirkpatrick B, Carpenter WT, Jr., Buchanan RW (2007): Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date. *Schizophr Bull* 33 (5), 1201-1212
- Cohen AS, Brown LA, Auster TL (2012): Olfaction, "olfiction," and the schizophrenia-spectrum: an updated meta-analysis on identification and acuity. *Schizophr Res* 135 (1-3), 152-157
- Coleman E, Goetz RR, Leitman D, Yale S, Stanford A, Gorman JM, Malaspina D (2002): Odor identification impairments in schizophrenia: relationship with demographic measures, clinical variables, and diagnostic subtypes. *CNS Spectr* 7 (1), 43-48
- Compton MT, Chien VH (2008): No association between psychometrically-determined schizotypy and olfactory identification ability in first-degree relatives of patients with schizophrenia and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 100 (1-3), 216-223
- Compton MT, McKenzie Mack L, Esterberg ML, Bercu Z, Kryda AD, Quintero L, Weiss PS, Walker EF (2006): Associations between olfactory identification and verbal memory in patients with schizophrenia, first-degree relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 86 (1-3), 154-166
- Corcoran C, Whitaker A, Coleman E, Fried J, Feldman J, Goudsmit N, Malaspina D (2005): Olfactory deficits, cognition and negative symptoms in early onset psychosis. *Schizophr Res* 80 (2-3), 283-293
- Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD (2001): Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA* 286 (4), 427-435
- Cronbach LJ (1951): Coefficient Alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 16 (3), 297-334
- Crow TJ (1980): Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 280 (6207), 66-68
- Cumming AG, Matthews NL, Park S (2011): Olfactory identification and preference in bipolar disorder and schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261 (4), 251-259
- Debnath M, Cannon DM, Venkatasubramanian G (2013): Variation in the major histocompatibility complex [MHC] gene family in schizophrenia: associations and functional implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 42, 49-62
- DGPPN: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg): S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 - Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff, Darmstadt 2006
- Doop ML, Park S (2006): On knowing and judging smells: identification and hedonic judgment of odors in schizophrenia. *Schizophr Res* 81 (2-3), 317-319
- Doty RL (2009): The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol* 29 (1), 74-81
- Doty RL, Agrawal U (1989): The shelf life of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). *Laryngoscope* 99 (4), 402-404
- Doty RL, Bromley SM (2004): Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 37 (6), 1229-1254
- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD (1978): Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav* 20 (2), 175-185

- Doty RL, Shaman P, Dann M (1984a): Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 32 (3), 489-502
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L (1984b): Smell identification ability: changes with age. *Science* 226 (4681), 1441-1443
- Ehrenreich H, Hinze-Selch D, Stawicki S, Aust C, Knolle-Veentjer S, Wilms S, Heinz G, Erdag S, Jahn H, Degner D (2007): Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. *Mol Psychiatry* 12 (2), 206-220
- Eibenstein A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, Amabile G, Fusetti M (2005): Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurol Sci* 26 (3), 147-155
- Franke GH: Brief Symptom Inventory (BSI). Beltz Test, Göttingen 2000
- Frye RE, Schwartz BS, Doty RL (1990): Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 263 (9), 1233-1236
- Gill KE, Evans E, Kayser J, Ben-David S, Messinger J, Bruder G, Malaspina D, Corcoran CM (2014): Smell identification in individuals at clinical high risk for schizophrenia. *Psychiatry Res* 220 (1-2), 201-204
- Good KP, Sullivan RL (2015): Olfactory function in psychotic disorders: Insights from neuroimaging studies. *World J Psychiatry* 5 (2), 210-221
- Good KP, Martzke JS, Honer WG, Kopala LC (1998): Left nostril olfactory identification impairment in a subgroup of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 33 (1-2), 35-43
- Good KP, Martzke JS, Milliken HI, Honer WG, Kopala LC (2002): Unirhinal olfactory identification deficits in young male patients with schizophrenia and related disorders: association with impaired memory function. *Schizophr Res* 56 (3), 211-223
- Good KP, Whitehorn D, Rui Q, Milliken H, Kopala LC (2006): Olfactory identification deficits in first-episode psychosis may predict patients at risk for persistent negative and disorganized or cognitive symptoms. *Am J Psychiatry* 163 (5), 932-933
- Good KP, Leslie RA, McGlone J, Milliken HI, Kopala LC (2007): Sex differences in olfactory function in young patients with psychotic disorders. *Schizophr Res* 97 (1-3), 97-102
- Good KP, Tibbo P, Milliken H, Whitehorn D, Alexiadis M, Robertson N, Kopala LC (2010): An investigation of a possible relationship between olfactory identification deficits at first episode and four-year outcomes in patients with psychosis. *Schizophr Res* 124 (1-3), 60-65
- Gottesman I, Shields J (1967): A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 58 (1), 199-205
- Goudsmit N, Coleman E, Seckinger RA, Wolitzky R, Stanford AD, Corcoran C, Goetz RR, Malaspina D (2003): A brief smell identification test discriminates between deficit and non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Res* 120 (2), 155-164
- Goudsmit N, Wolitzky R, Seckinger RA, Corcoran C, Stanford A, Rosenfield P, Goetz R, Malaspina D (2004): Trail making and olfaction in schizophrenia: implications for processing speed. *CNS Spectr* 9 (5), 344-349, 356
- Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RC (1999): Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56 (10), 905-911

- Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, MD, Rockville 1976
- Häfner H, an der Heiden W (1999): The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl 4, 14-26
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rossler A (1993): The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 162, 80-86
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, Fatkenheuer B, an der Heiden W, Riecher-Rossler A, Behrens S, Gattaz WF (1994): The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry Suppl* (23), 29-38
- Harrison PJ, Weinberger DR (2005): Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10 (1), 40-68; image 45
- Heinrichs DW, Buchanan RW (1988): Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 145 (1), 11-18
- Helmstädter C, Lendt M, Lux S: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Beltz Test, Göttingen 2001
- Henion KE (1971): Odor pleasantness and intensity: a single dimension? *J Exp Psychol* 90 (2), 275-279
- Horn W: Leistungsprüfsystem (LPS). Handanweisung. Hogrefe, Göttingen 1983
- Houlihan DJ, Flaum M, Arnold SE, Keshavan M, Alliger R (1994): Further evidence for olfactory identification deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 12 (2), 179-182
- Huber G, Gross G, Schuttler R: Schizophrenie. Verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945-1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie, Bd. 21. Springer, Berlin 1979
- Hudry J, Saoud M, D'Amato T, Dalery J, Royet JP (2002): Ratings of different olfactory judgements in schizophrenia. *Chem Senses* 27 (5), 407-416
- Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2008): What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 34 (2), 354-366
- Hummel T, Livermore A (2002): Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occup Environ Health* 75 (5), 305-313
- Ishizuka K, Tajinda K, Colantuoni C, Morita M, Winicki J, Le C, Lin S, Schretlen D, Sawa A, Cascella NG (2010): Negative symptoms of schizophrenia correlate with impairment on the University of Pennsylvania smell identification test. *Neurosci Res* 66 (1), 106-110
- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A (1992): Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 20, 1-97
- Jarskog LF, Miyamoto S, Lieberman JA (2007): Schizophrenia: new pathological insights and therapies. *Annu Rev Med* 58, 49-61
- Kamath V, Turetsky BI, Moberg PJ (2011): Identification of pleasant, neutral, and unpleasant odors in schizophrenia. *Psychiatry Res* 187 (1-2), 30-35

- Kamath V, Turetsky BI, Calkins ME, Bilker WB, Frishberg N, Borgmann-Winter K, Kohler CG, Conroy CG, Gur RE, Moberg PJ (2013a): The effect of odor valence on olfactory performance in schizophrenia patients, unaffected relatives and at-risk youth. *J Psychiatr Res* 47 (11), 1636-1641
- Kamath V, Moberg PJ, Kohler CG, Gur RE, Turetsky BI (2013b): Odor hedonic capacity and anhedonia in schizophrenia and unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 39 (1), 59-67
- Kamath V, Turetsky BI, Calkins ME, Kohler CG, Conroy CG, Borgmann-Winter K, Gatto DE, Gur RE, Moberg PJ (2014): Olfactory processing in schizophrenia, non-ill first-degree family members, and young people at-risk for psychosis. *World J Biol Psychiatry* 15 (3), 209-218
- Kästner A, Malzahn D, Begemann M, Hilmes C, Bickeböller H, Ehrenreich H (2013): Odor naming and interpretation performance in 881 schizophrenia subjects: association with clinical parameters. *BMC Psychiatry* 13, 218
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 (2), 261-276
- Kohler CG, Moberg PJ, Gur RE, O'Connor MJ, Sperling MR, Doty RL (2001): Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14 (2), 83-88
- Kohler CG, Barrett FS, Gur RC, Turetsky BI, Moberg PJ (2007): Association between facial emotion recognition and odor identification in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19 (2), 128-131
- Kopala LC, Clark C, Hurwitz T (1993): Olfactory deficits in neuroleptic naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 8 (3), 245-250
- Kopala LC, Good KP, Honer WG (1994): Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophr Res* 12 (3), 205-211
- Kopala LC, Good KP, Honer WG (1995a): Olfactory identification ability in pre- and postmenopausal women with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 38 (1), 57-63
- Kopala LC, Good KP, Martzke J, Hurwitz T (1995b): Olfactory deficits in schizophrenia are not a function of task complexity. *Schizophr Res* 17 (2), 195-199
- Kopala LC, Good KP, Torrey EF, Honer WG (1998): Olfactory function in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155 (1), 134-136
- Kopala LC, Good KP, Morrison K, Bassett AS, Alda M, Honer WG (2001): Impaired olfactory identification in relatives of patients with familial schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158 (8), 1286-1290
- Krabbendam L, van Os J (2005): Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence-conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 31 (4), 795-799
- Kraepelin E: *Psychiatrie*. 4. Auflage. Abel (Meixner), Leipzig 1893
- Kupfer J, Brosis B, Braehler E: *Toronto-Alexithymia-Scale-26 (TAS 26)*. Hogrefe, Göttingen 2001
- Kwapil TR, Chapman JP, Chapman LJ, Miller MB (1996): Deviant olfactory experiences as indicators of risk for psychosis. *Schizophr Bull* 22 (2), 371-382
- Langdon R, McGuire J, Stevenson R, Catts SV (2011): Clinical correlates of olfactory hallucinations in schizophrenia. *Br J Clin Psychol* 50 (2), 145-163

Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD: State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI). Beltz Test, Weinheim 1981

Lehrl S: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Spitta Verlag, Balingen 1999

Lewandowski KE, DePaola J, Camsari GB, Cohen BM, Ongur D (2009): Tactile, olfactory, and gustatory hallucinations in psychotic disorders: a descriptive study. *Ann Acad Med Singapore* 38 (5), 383-385

Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM (2009): Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373 (9659), 234-239

Liddle PF (1987): The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 151, 145-151

Liddle PF, Barnes TR (1990): Syndromes of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 157, 558-561

Lin A, Brewer WJ, Yung AR, Nelson B, Pantelis C, Wood SJ (2015): Olfactory identification deficits at identification as ultra-high risk for psychosis are associated with poor functional outcome. *Schizophr Res* 161 (2-3), 156-162

Löffler W, Häfner H (1999): Dimensionen der schizophrenen Symptomatik. Vergleichende Modellprüfung an einem Erstepisodensample. *Nervenarzt* 70 (5), 416-429

MacQuarrie TW: MacQuarrie Test for Mechanical Ability. CTB/McGraw-Hill, Monterey 1925, 1953

Malaspina D, Coleman E (2003): Olfaction and social drive in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60 (6), 578-584

Malaspina D, Perera GM, Lignelli A, Marshall RS, Esser PD, Storer S, Furman V, Wray AD, Coleman E, Gorman JM (1998): SPECT imaging of odor identification in schizophrenia. *Psychiatry Res* 82 (1), 53-61

Malaspina D, Goetz RR, Friedman JH, Kaufmann CA, Faraone SV, Tsuang M, Cloninger CR, Nurnberger JI, Jr., Blehar MC (2001): Traumatic brain injury and schizophrenia in members of schizophrenia and bipolar disorder pedigrees. *Am J Psychiatry* 158 (3), 440-446

Malaspina D, Coleman E, Goetz RR, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, Amador X, Yale S, Gorman JM (2002): Odor identification, eye tracking and deficit syndrome schizophrenia. *Biol Psychiatry* 51 (10), 809-815

Malaspina D, Goetz R, Keller A, Messinger JW, Bruder G, Goetz D, Opler M, Harlap S, Harkavy-Friedman J, Antonius D (2012): Olfactory processing, sex effects and heterogeneity in schizophrenia. *Schizophr Res* 135 (1-3), 144-151

Martzke JS, Kopala LC, Good KP (1997): Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders: review and methodological considerations. *Biol Psychiatry* 42 (8), 721-732

Matson GW (1970). Microcapsules and process of making. U.S. Patent No. 3516941.

McLean D, Feron F, Mackay-Sim A, McCurdy R, Hirning M, Chant D, McGrath J (2004): Paradoxical association between smoking and olfactory identification in psychosis versus controls. *Aust N Z J Psychiatry* 38 (1-2), 81-83

Minor KL, Wright BD, Park S (2004): The Smell Identification Test as a measure of olfactory identification ability in schizophrenia and healthy populations: a Rasch psychometric study. *J Abnorm Psychol* 113 (2), 207-216

- Moberg PJ, Turetsky BI (2003): Scent of a disorder: olfactory functioning in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 5 (4), 311-319
- Moberg PJ, Doty RL, Turetsky BI, Wylonis L, Cannon TD, Acosta TA, Gur RE (1996): Olfactory functioning in siblings discordant for schizophrenia (abstract). *Biol Psychiatry* 39 (7), 571-572
- Moberg PJ, Doty RL, Turetsky BI, Arnold SE, Mahr RN, Gur RC, Bilker W, Gur RE (1997): Olfactory identification deficits in schizophrenia: correlation with duration of illness. *Am J Psychiatry* 154 (7), 1016-1018
- Moberg PJ, Agrin R, Gur RE, Gur RC, Turetsky BI, Doty RL (1999): Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology* 21 (3), 325-340
- Moberg PJ, Arnold SE, Doty RL, Kohler C, Kanes S, Seigel S, Gur RE, Turetsky BI (2003): Impairment of odor hedonics in men with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 (10), 1784-1789
- Moberg PJ, Arnold SE, Doty RL, Gur RE, Balderston CC, Roalf DR, Gur RC, Kohler CG, Kanes SJ, Siegel SJ (2006): Olfactory functioning in schizophrenia: relationship to clinical, neuropsychological, and volumetric MRI measures. *J Clin Exp Neuropsychol* 28 (8), 1444-1461
- Moberg PJ, Kamath V, Marchetto DM, Calkins ME, Doty RL, Hahn CG, Borgmann-Winter KE, Kohler CG, Gur RE, Turetsky BI (2014): Meta-analysis of olfactory function in schizophrenia, first-degree family members, and youths at-risk for psychosis. *Schizophr Bull* 40 (1), 50-59
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007): Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370 (9584), 319-328
- Morrison AP, Frame L, Larkin W (2003): Relationships between trauma and psychosis: a review and integration. *Br J Clin Psychol* 42 (Pt 4), 331-353
- Nuechterlein KH, Dawson ME (1984): A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 10 (2), 300-312
- Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, Stuart GW, Yung A, Phillips L, McGorry PD (2005): Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull* 31 (3), 672-696
- Pantelis C, Yucel M, Bora E, Fornito A, Testa R, Brewer WJ, Velakoulis D, Wood SJ (2009): Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: The search for a moving target. *Neuropsychol Rev* 19 (3), 385-398
- Park S, Schoppe S (1997): Olfactory identification deficit in relation to schizotypy. *Schizophr Res* 26 (2-3), 191-197
- Pause BM, Hellmann G, Goder R, Aldenhoff JB, Ferstl R (2008): Increased processing speed for emotionally negative odors in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 70 (1), 16-22
- Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsa E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppa T (2007): Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 64 (1), 19-28
- Philpott CM, Bennett A, Murty GE (2008): A brief history of olfaction and olfactometry. *J Laryngol Otol* 122 (7), 657-662
- Plailly J, d'Amato T, Saoud M, Royet JP (2006): Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgments. *Neuroimage* 29 (1), 302-313

- Pryse-Phillips W (1975): Disturbance in the sense of smell in psychiatric patients. *Proc R Soc Med* 68 (8), 472-474
- Purdon SE (1998): Olfactory identification and Stroop interference converge in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 23 (3), 163-171
- Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E (2009): Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* 35 (5), 1022-1029
- Reitan RM (1958): The validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skills* 8, 271-276
- Ribbe K, Friedrichs H, Begemann M, Grube S, Papiol S, Kästner A, Gerchen MF, Ackermann V, Tarami A, Treitz A (2010): The cross-sectional GRAS sample: a comprehensive phenotypical data collection of schizophrenic patients. *BMC Psychiatry* 10, 91
- Roalf DR, Turetsky BI, Owzar K, Balderston CC, Johnson SC, Brensinger CM, Gur RE, Siegel SJ, Moberg PJ (2006): Unirhinal olfactory function in schizophrenia patients and first-degree relatives. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18 (3), 389-396
- Robabeh S, Mohammad JM, Reza A, Mahan B (2015): The Evaluation of Olfactory Function in Patients With Schizophrenia. *Glob J Health Sci* 7 (6), 319-330
- Royet JP, Hudry J, Zald DH, Godinot D, Gregoire MC, Lavenne F, Costes N, Holley A (2001): Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage* 13 (3), 506-519
- Royet JP, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarth C (2003): fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage* 20 (2), 713-728
- Rupp CI (2010): Olfactory function and schizophrenia: an update. *Curr Opin Psychiatry* 23 (2), 97-102
- Rupp CI, Fleischhacker WW, Kemmler G, Oberbauer H, Scholtz AW, Wanko C, Hinterhuber H (2005a): Various bilateral olfactory deficits in male patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 31 (1), 155-165
- Rupp CI, Fleischhacker WW, Kemmler G, Kremser C, Bilder RM, Mechtcheriakov S, Szeszko PR, Walch T, Scholtz AW, Klimbacher M (2005b): Olfactory functions and volumetric measures of orbitofrontal and limbic regions in schizophrenia. *Schizophr Res* 74 (2-3), 149-161
- Sanders RD, Gillig PM (2009): Cranial nerve I: olfaction. *Psychiatry (Edgmont)* 6 (7), 30-35
- Saoud M, Hueber T, Mandran H, Dalery J, d'Amato T (1998): Olfactory identification deficiency and WCST performance in men with schizophrenia. *Psychiatry Res* 81 (2), 251-257
- Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M, Houben I: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - Textrevision - DSM-IV-TR. Hogrefe, Göttingen 2003
- Savic I, Berglund H (2000): Right-nostril dominance in discrimination of unfamiliar, but not familiar, odours. *Chem Senses* 25 (5), 517-523
- Schneider F, Habel U, Reske M, Toni I, Falkai P, Shah NJ (2007): Neural substrates of olfactory processing in schizophrenia patients and their healthy relatives. *Psychiatry Res* 155 (2), 103-112
- Schneider K: Klinische Psychopathologie. 14. Auflage. Thieme, Stuttgart-New York 1992

- Seckinger RA, Goudsmit N, Coleman E, Harkavy-Friedman J, Yale S, Rosenfield PJ, Malaspina D (2004): Olfactory identification and WAIS-R performance in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 69 (1), 55-65
- Seidman LJ, Talbot NL, Kalinowski AG, McCarley RW, Faraone SV, Kremen WS, Pepple JR, Tsuang MT (1991): Neuropsychological probes of fronto-limbic system dysfunction in schizophrenia. Olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance. *Schizophr Res* 6 (1), 55-65
- Seidman LJ, Goldstein JM, Goodman JM, Koren D, Turner WM, Faraone SV, Tsuang MT (1997): Sex differences in olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia: relationship to attention and verbal ability. *Biol Psychiatry* 42 (2), 104-115
- Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N (1989): The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl* 15, 1-46
- Simpson GM, Angus JW (1970): A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* (212), 11-19
- Simpson GM, Lee JH, Zoubok B, Gardos G (1979): A rating scale for tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* (64(2)), 171-179
- Stedman TJ, Clair AL (1998): Neuropsychological, neurological and symptom correlates of impaired olfactory identification in schizophrenia. *Schizophr Res* 32 (1), 23-30
- Strauss GP, Allen DN, Ross SA, Duke LA, Schwartz J (2010): Olfactory hedonic judgment in patients with deficit syndrome schizophrenia. *Schizophr Bull* 36 (4), 860-868
- Striebel KM, Beyerstein B, Remick RA, Kopala L, Honer WG (1999): Olfactory identification and psychosis. *Biol Psychiatry* 45 (11), 1419-1425
- Sullivan PF (2005): The genetics of schizophrenia. *PLoS Med* 2 (7), e212
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003): Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60 (12), 1187-1192
- Szeszko PR, Bates J, Robinson D, Kane J, Bilder RM (2004): Investigation of unirhinal olfactory identification in antipsychotic-free patients experiencing a first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 67 (2-3), 219-225
- Szusies C: Assoziation von Höhe der antipsychotischen Medikation über die Zeit mit Kognition schizophrener Patienten unter Berücksichtigung des Geschlechts. *Med. Diss. Göttingen* 2011
- Tewes U: German Adaption of the Revised Wechsler Adult Intelligence Scale (HAWIE-R). Hans Huber, Bern 1991
- Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL (2001): Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (20), 11650-11655
- Turetsky BI, Moberg PJ, Yousem DM, Doty RL, Arnold SE, Gur RE (2000): Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157 (5), 828-830
- Turetsky BI, Moberg PJ, Roalf DR, Arnold SE, Gur RE (2003a): Decrements in volume of anterior ventromedial temporal lobe and olfactory dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60 (12), 1193-1200

- Turetsky BI, Moberg PJ, Owzar K, Johnson SC, Doty RL, Gur RE (2003b): Physiologic impairment of olfactory stimulus processing in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53 (5), 403-411
- Turetsky BI, Moberg PJ, Arnold SE, Doty RL, Gur RE (2003c): Low olfactory bulb volume in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 (4), 703-708
- Turetsky BI, Crutchley P, Walker J, Gur RE, Moberg PJ (2009a): Depth of the olfactory sulcus: a marker of early embryonic disruption in schizophrenia? *Schizophr Res* 115 (1), 8-11
- Turetsky BI, Hahn CG, Arnold SE, Moberg PJ (2009b): Olfactory receptor neuron dysfunction in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 34 (3), 767-774
- van Os J, Kapur S (2009): Schizophrenia. *Lancet* 374 (9690), 635-645
- van Os J, Rutten BP, Poulton R (2008): Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* 34 (6), 1066-1082
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K (2008): The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol* 255 (8), 1121-1126
- Warner MD, Peabody CA, Csernansky JG (1990): Olfactory functioning in schizophrenia and depression. *Biol Psychiatry* 27 (4), 457-458
- Wechsler D: Wechsler memory Scale - 3rd edition (WMS-III). The Psychological Corporation, Harcourt 1998
- WHO: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, Geneva 1992
- WHO: The Global Burden of Disease: 2004 update. World Health Organization, Geneva 2008
- Wittchen H-U, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M: SKID-I. Strukturiertes klinische Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft. Hogrefe, Göttingen 1997
- Woodberry KA, Seidman LJ, Giuliano AJ, Verdi MB, Cook WL, McFarlane WR (2010): Neuropsychological profiles in individuals at clinical high risk for psychosis: relationship to psychosis and intelligence. *Schizophr Res* 123 (2-3), 188-198
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000): Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157 (1), 16-25
- Wu J, Buchsbaum MS, Moy K, Denlea N, Kesslak P, Tseng H, Plosnaj D, Hetu M, Potkin S, Bracha S (1993): Olfactory memory in unmedicated schizophrenics. *Schizophr Res* 9 (1), 41-47
- Zald DH, Pardo JV (1997): Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 (8), 4119-4124
- Zimmermann P, Fimm B: Test for Attentional Performance (Translated from German (TAP)). PSYTEST, Freiburg 1993

Addendum zu

„Geruchswahrnehmung und –interpretation schizophrener PatientInnen: Evaluation im Rahmen einer multizentrischen Querschnittserhebung“ von Constanze Hilmes-Wingerter

Darstellung der Eigenleistung

Die vorliegende Arbeit basiert als Multizentrische Querschnittserhebung der Göttingen Research Association for Schizophrenia (GRAS) auf dem gemeinsamen Datenpool der Arbeitsgruppe, der sogenannten GRAS Datensammlung.

Die Entstehung der Arbeit wurde angeregt durch und fachlich betreut von der Leiterin der Abteilung Klinische Neurowissenschaften am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich.

- Planung:
 - Multizentrische Querschnittserhebung der GRAS seit 2004: Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich
 - Auswertung olfaktorischer Testung: Constanze Hilmes-Wingerter
- Datenerhebung: August 2005 bis April 2010 Einschluss von 1091 PatientInnen durch MedizinerInnen und PsychologInnen der GRAS in Teamarbeit
 - Beteiligung durch Constanze Hilmes-Wingerter an der multizentrischen Untersuchung von PatientInnen von August 2006 bis Juli 2007 und Juli bis Dezember 2008 (deutschlandweite Reisetätigkeit)
 - Untersuchung KontrollprobandInnen: Constanze Hilmes-Wingerter
- Statistische Auswertung: Konzeption und Durchführung durch Constanze Hilmes-Wingerter, in methodischen Details beraten durch Arbeitsgruppenmitglied Dr. Anne Kästner (Dipl.-Psych.)
- Interpretation der Ergebnisse: Constanze Hilmes-Wingerter
- Erstellung von Graphiken: Constanze Hilmes-Wingerter
- Schreiben und Ausgestaltung der Arbeit einschließlich Studium und Einbindung der relevanten Literatur: Constanze Hilmes-Wingerter

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Insbesondere möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich für die Begleitung und Betreuung meiner Arbeit am Max-Planck-Institut und darüber hinaus bedanken. Ihre fachliche Kompetenz und konstruktive Kritik waren mir sehr wertvoll, ihre Anregungen und Ermutigungen haben mir immer weitergeholfen. Die Zeit am Max-Planck-Institut, die in diese Dissertation mündete, hat mich Einblicke in hochwertige, interdisziplinäre Forschung gewinnen lassen.

Dem gesamten GRAS-Team mit Claudia Bartels, Heidi Friedrichs, Martin Fungisai Gerchen, Mohammad Ghorbani, Stefan Gutwinski, Henning Krampe, Katja Ribbe, Julia Sowislo, Sabina Stawicki, Maren Stöttke und Christoph Szusziés danke ich für die unermüdliche Erhebung und Verwaltung der GRAS-Datenbank. Jeder einzelne hat hier Außerordentliches geleistet. Ganz besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei Martin Begemann und Richard Leppert für die gemeinsame Arbeit bedanken.

Anne Kästner danke ich für Ihre Korrekturarbeit und Unterstützung in statistischen Fragestellungen, meinem Mann Ulrich Wingerter für seine liebevolle Geduld und hilfreiche Korrekturen.

Allen kooperierenden Zentren danke ich für ihre Unterstützung, die unsere klinische Arbeit erst ermöglicht hat.

Mein herzlichster Dank geht an alle teilnehmenden ProbandInnen, die sich uns vertrauensvoll geöffnet haben. Ihre Lebensgeschichten haben mich tief berührt.