

**Der Einfluss von Kindheitstraumata auf die neuronale
Verarbeitung sozialer olfaktorischer Reize im
Erwachsenenalter**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Jan Luca Heinen-Ludwig

aus Mönchengladbach

2021

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. René Hurlemann
2. Gutachter: Prof. Dr. Sebastian Strieth

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.10.2021

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktorin: Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung.....	7
1.1. Kindheitstraumata	8
1.1.1. Definition und Epidemiologie	9
1.1.2. Traumafolgestörungen und Komorbiditäten	11
1.1.3. Pathophysiologie	12
1.1.4. Diagnostik.....	26
1.2. Olfaktorik	31
1.2.1. Anatomie	31
1.2.2. Verarbeitung von chemosensorischen sozialen Reizen	39
1.2.3. Olfaktorische Dysfunktion bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen.....	42
1.2.4. Olfaktorik und Trauma	45
1.3. Ziele der vorliegenden Studie und Hypothesen	48
1.4. Vorstudie	49
1.4.1. Probanden.....	49
1.4.2. Studienablauf	50
1.4.3. Generierung	51
1.4.4. Bewertung	52
1.5. Vorstudie Ergebnisse	53
1.5.1. Physiologische Ergebnisse.....	53
1.5.2. Neuropsychologische Ergebnisse	56
2. Material und Methoden.....	58
2.1. Hauptstudie	58
2.1.1. ProbandInnen.....	58
2.1.2. Neuropsychologische Tests	59
2.1.3. Hormonbestimmung im Blut/Speichel.....	60
2.1.4. Studienablauf	61
2.1.5. Präsentation	65
2.1.6. fMRT-Messung.....	66

2.1.7.	fMRT-Paradigma	67
2.1.8.	Auswertung behaviorale Daten	68
2.1.9.	Auswertung fMRT-Daten	70
3.	Ergebnisse	73
3.1.	Hauptstudie Ergebnisse	73
3.1.1.	Neuropsychologische Ergebnisse und Geruchstestung	73
3.1.2.	Behaviorale Ergebnisse.....	76
3.1.3.	fMRT-Ergebnisse	77
3.1.4.	Ergebnisse Bewertung olfaktorischer Stimuli und Effekte der CTQ Subskalen .	81
3.1.5.	Ergebnisse Hormonbestimmung im Blut/Speichel.....	81
3.2.	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	83
4.	Diskussion	85
5.	Zusammenfassung.....	94
6.	Tabellenverzeichnis.....	96
7.	Abbildungsverzeichnis.....	97
8.	Literaturverzeichnis	98

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anterior Cingulate Cortex
ACE	Adverse Childhood Experience
ACE-IQ	Adverse Childhood Experience- International Questionnaire
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of Variance
AON	Anterior Olfactory Nucleus
AQ	Autism Spectrum Quotient Questionnaire
BDI	Beck's Depression Inventar
BDNF	Brain Derived Factor
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependant
CAPS-5	Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5
CEN	Central Executive Network
CM	Childhood Maltreatment
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DMN	Default Mode Network
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPI	Echo-Planar-Imaging
EWAS	Epigenomwide Association Studies
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
GWAS	Genomwide Association Studies
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICD	International (Statistical) Classification of Diseases

IL-6	Interleukin- 6
ISI	Interstimulus Intervall
LH	Luteinisierendes Homon
IOFC	Lateral Orbitofrontal Cortex
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview
mPFC	Medial prefrontal Cortex
MPRAGE	Magnetization prepared rapid gradient echo
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
MW	Mittelwert
mOFC	Medial Orbitofrontal Cortex
NPY	Neuropeptid Y
OXT	Oxytocin
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PFC	Prefrontal Cortex
PGC-PTSD	Psychiatric Genomic Consortium- Posttraumatic Stress Disorder
PLC	Placebo
PPI	Psychophysiologische Interaktion
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder
RETROICOR	Retrospective Image Correction
ROI	Region of Interest
RVT	Respiratory Volume per Time
SA	Standardabweichung
SKID I und II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I und Achse II
STAI	State/Trait Anxiety Inventory
SN	Saliency Network
US	United States
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

„Der Charakter des Menschen ist sein Schicksal!“

(Heraklit ca. 5.Jhd. v.Chr.)

Eine Kernfrage, die die Menschheit seit jeher beschäftigt, ist die Frage nach der Selbstbestimmtheit. In wie weit sind Menschen in ihrem Erleben, ihrer Wahrnehmung, ihrem Denken und Handeln als soziale Wesen beeinflussbar und wie viel davon ist bereits festgelegter Charakter? Auch die Medizin stellt sich immer wieder aufs Neue die Frage, wie viel einer Erkrankung genetisch bedingt ist und wie viel durch äußere, auf den Einzelnen im Laufe des Lebens einwirkende, Faktoren erworben wurde.

Erkenntnisse, dass äußere Umstände einen immensen Einfluss auf das Erleben und Verhalten von Menschen haben können, liefern seit vielen Jahren zahlreiche Studien zu den Auswirkungen von traumatischen Erlebnissen wie Misshandlungen, vor allem in der vulnerablen Phase der Kindheit (Lansford et al., 2002; Copeland et al., 2018). Als nur einige von vielen Folgen von Kindheitstraumata im Erwachsenenalter sind unter anderem zu nennen eine erhöhte Anfälligkeit für Psychopathologien, ein geringes Selbstwertgefühl sowie Schwierigkeiten in sozialen Kontexten aufgrund von dysfunktionalem zwischenmenschlichem Verhalten. Die Kindheit stellt die Weichen für das weitere Leben. Es werden Fähigkeiten erlernt, um im weiteren Leben zu bestehen. Die genetischen Voraussetzungen sind lediglich das Holz, aus dem der Mensch im Laufe seines Lebens durch Umwelteinflüsse geschnitzt wird. Jeder Mensch nimmt seine Umgebung wahr und korrespondiert mit ihr. Von besonderer Bewandnis sind dabei die soziale Korrespondenz und Interaktion, da sie die Integration in soziale Konstrukte ermöglichen. Wird einem Menschen diese Integration aufgrund von oben genannten, typischen Auswirkungen von Kindheitstraumata erschwert oder sogar ganz unmöglich gemacht, kann dies verheerende Auswirkungen auf die Ausbildung von Beziehungen und somit auch auf seine Lebensqualität und sein Wohlbefinden haben (Braithwaite et al., 2017).

In einer Welt, in der organisierte Gewalt gegen Kinder sowie Missbrauchsfälle immer häufiger das Nachrichtenprogramm bestimmen und gleichzeitig Menschen mit Kindheitstraumatisierungen zunehmend den Mut fassen, sich Hilfe durch das medizinische System zu suchen, kann ein detailliertes Wissen über die Pathophysiologie nach Traumatisierungen für ein besseres Verständnis des Erlebens von Betroffenen sorgen. Dadurch könnten neue Ansatzpunkte für Therapien entwickelt oder aktuelle Therapieansätze besser angepasst werden. Da viele Erwachsene mit frühen Kindheitstraumata von großen Schwierigkeiten im sozialen Bereich und in Interaktionen berichten (Copeland et al., 2018), ist die Erforschung neurologischer Veränderungen, welche einen Einfluss auf die Wahrnehmung sozialer Reize haben könnten, von besonderem Interesse für Therapieansätze. Bereits bekannt und vielfach untersucht ist die erhöhte Erregbarkeit auf visuelle Bedrohungsreize frühkindlich traumatisierter Menschen (Dannowski et al., 2012). Noch kaum untersucht, jedoch ebenfalls zentraler Bestandteil menschlicher Interaktionen, ist der olfaktorische Bereich der Reizwahrnehmung und dessen potenzielle Beeinflussbarkeit durch Kindheitstraumata.

Kindheitstraumata stellen aufgrund ihrer Häufigkeit, ihrer schwerwiegenden Auswirkungen und ihrer Folgeerkrankungen ein weltweites Problem dar, sowohl für die Betroffenen, aufgrund der damit verbundenen Einschränkungen und Auswirkungen auf ihr Leben, als auch in Form der vielleicht zu wenig beachteten Belastung für Gesundheitssysteme. Der Anspruch dieser Studie besteht daher darin, einen Einblick in die durch Kindheitstraumata möglicherweise beeinflusste Wahrnehmung, Verarbeitung und Bewertung sozialer olfaktorischer Reize zu erlauben. Hierdurch soll das Verständnis des Erlebens und Verhaltens früh traumatisierter Menschen vergrößert und die Entwicklung von passenden Therapieansätzen gefördert werden.

1.1. Kindheitstraumata

Traumafolgestörungen gehören zu der Vielzahl potenzieller Folgen von Kindheitstraumata. Da die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) eine zentrale

Stellung und besondere Häufigkeit unter den Traumafolgestörungen innehat, wird im Folgenden ein Schwerpunkt auf diese Form der Traumafolgestörungen gelegt.

1.1.1. Definition und Epidemiologie

Die World Health Organization (WHO) definiert ein Kindheitstrauma [auch: Kindheits-Belastungsfaktoren, frühkindliche Stress-Erfahrungen, adverse childhood experiences (ACE)] als Misshandlung oder Vernachlässigung eines Menschen unter 18 Jahren. Dies beinhaltet jegliche Art von körperlicher und emotionaler Misshandlung, Vernachlässigung, sexuellem Missbrauch, sowie gewerblicher oder sonstiger Ausbeutung, die zu einer Schädigung der Gesundheit oder der Würde, sowie einer Gefährdung des Überlebens oder der Entwicklung des Kindes führen können. Im Allgemeinen werden fünf Formen von Kindheitstraumatisierungen unterschieden: körperlicher Missbrauch, sexueller Missbrauch, emotionaler Missbrauch, körperliche Vernachlässigung und emotionale Vernachlässigung (World Health Organization). In der ACE-Studie, in der über 17000 amerikanische erwachsene US-Staatsbürger bezüglich Traumatisierungen in der Kindheit und deren Folgewirkungen untersucht wurden, werden diese um häusliche Gewalt gegenüber der Mutter, Suchtmittelmissbrauch in der Familie, psychische Erkrankungen im Haushalt, Trennung/ Scheidung der Eltern und Inhaftierung eines Elternteils ergänzt (Felitti et al., 2019).

Kindheitstraumata stellen Risikofaktoren sowohl für eine erhöhte psychiatrische Morbidität als auch für Einschränkungen im psychosozialen Funktionsniveau eines Menschen dar (Lansford et al., 2002). Weiterhin gelten sie als Risikofaktor für das Erleben erneuter Traumatisierungen im späteren Leben sowie für die Ausbildung einer Traumafolgestörung. Es konnte ermittelt werden, dass Menschen, die bereits Opfer von sexuellem Missbrauch oder körperlicher Misshandlung geworden sind, im späteren Leben ein erhöhtes Risiko haben, wieder ein solches Trauma zu erleiden (Acierno, 1999; Maker, 2001). Zudem besteht bei PTBS der Eltern ein erhöhtes Risiko für das Kind, ein Kindheitstrauma zu erleiden und selber im Erwachsenenalter eine PTBS auszubilden (Yehuda et al., 2001). Nicht zuletzt gelten Kindheitstraumata ebenfalls als

Risikofaktor für Veränderungen physiologischer Systeme eines Menschen (Berens et al., 2017).

44 % der Kinder in entwickelten Staaten und 59 % der Kinder in Entwicklungsländern haben Kindheitstraumata erlebt (Baker et al., 2001; Hillis et al., 2016). Kindheitstraumata haben in Deutschland eine Prävalenz von 33,9 %. Die Häufigkeit für emotionale Vernachlässigung liegt bei 13,9 %, für emotionalen Missbrauch bei 10,2 %, für körperlichen Missbrauch bei 12,0 %, für körperliche Vernachlässigung bei 48,4 % und für sexuellen Missbrauch bei 6,4 %. Dies zeigt, dass Misshandlung in der Kindheit ein signifikantes soziales Problem in Deutschland darstellt. Im Vergleich zu US-amerikanischen Studien sind diese Werte sogar noch niedrig (Iffland et al., 2013). Das Risiko, im Laufe eines Lebens ein Trauma zu erleiden sowie die Prävalenz einer Traumafolgestörung unterscheiden sich stark zwischen einzelnen Ländern. Dies liegt an unterschiedlichen Risikofaktoren, wie historischen Ereignissen, z.B. Kriegen, und dem Fehlen von sozialen, persönlichen und materiellen Ressourcen. In Deutschland berichten 28 % der Frauen und 20,9 % der Männer bereits ein traumatisches Ereignis erlebt zu haben (Maercker et al., 2008). Laut einer australischen Studie von Rosenman (2002), die auf Daten der 1997 durchgeführten National Survey of Mental Health beruht, haben in der australischen Bevölkerung hingegen 75 % der Menschen bereits traumatische Erfahrungen gemacht. In einer amerikanischen Studie wird zudem berichtet, dass Frauen laut Statistik ein doppelt so hohes Risiko haben, eine PTBS zu entwickeln. Außerdem konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Art des Traumas dafür entscheidend ist, wie hoch die Wahrscheinlichkeit, eine PTBS zu entwickeln, ausfällt. Demnach liegt die Wahrscheinlichkeit nach Vergewaltigungen und Kindheitstraumata eine PTBS zu entwickeln bei über 40 %, wohingegen sie bei Unfällen und bei nur als Zeuge erlebten Traumata bei unter 20 % liegt (Kessler et al., 1995). Hier zeigt sich erneut die entscheidende Bedeutung von Kindheitstraumata bei der Ausbildung späterer Psychopathologien.

Eine epidemiologische Studie mit repräsentativer Bevölkerungsstichprobe in der Gesamtbevölkerung in Deutschland hat ermittelt, dass die Einmonatsprävalenzrate für das Vollbild einer PTBS bei 2,3 % und für partielle PTBS-Syndrome bei 2,7 % liegt. Eine Lebenszeitprävalenz von 1,4 % für Europa wurde in der „European Study of the

Epidemiology of Mental Disorders“ (ESEMeD) beschrieben (ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators et al., 2004). Die weltweite Prävalenz wurde in der World Mental Health (WMH) survey 2014 untersucht. Hier lag die Prävalenz bei 1,1 % in den letzten 12-Monaten mit Werten der einzelnen Länder zwischen 0,2 % bis 3,8 % (Karam et al., 2014).

1.1.2. Traumafolgestörungen und Komorbiditäten

Es wird diskutiert, dass Kindheitstraumata negative Auswirkungen auf den Erwerb von sozialen, emotionalen und kognitiven Kompetenzen haben. Diese Defizite können zu riskantem gesundheitsschädigendem Verhalten führen und in dessen Folge zu Krankheit, Behinderung und sozialen Problemen, was wiederum einen frühen Tod begünstigt (Felitti et al., 2019). Interpersonelle Kindheitstraumata, also absichtlich durch einen anderen Menschen verursachte Traumata, stellen ein besonderes Risiko dar, psychische Erkrankungen zu entwickeln. Zu nennen sind: Bindungsstörungen, PTBS, Depression, Angststörungen, Verhaltensstörungen, Essstörungen, Substanzabusus, dissoziative PTBS, Persönlichkeitsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizitstörungen und Impulskontrollstörungen (Dvir et al., 2014). Laut Dube et al. (2003) gibt es bei 54 % des bevölkerungsbedingten Risikos für die Ausbildung einer Depression und bei 67 % der Suizidversuche einen Zusammenhang mit Kindheitstraumata in Form von Misshandlungen. Der Erkrankungsrisiko sowie der Verlauf einer psychischen Störung ist umso schwerwiegender, je höher die Anzahl an erlebten Kindheitstraumata eines Menschen ausfällt (Putnam et al., 2013). Häufige somatische Folgeerkrankungen sind vor allem Adipositas, COPD und Herzerkrankungen (Nemeroff, 2016).

Die Komorbiditäten einer PTBS, als häufige Traumafolgestörung von Kindheitstraumata, sind mannigfaltig. In der Literatur werden sowohl somatische Komorbiditäten, als auch psychopathologische Komorbiditäten diskutiert. Eine PTBS löst Entzündungsreaktionen im Körper aus, die eine Herzkreislauferkrankung oder Autoimmunerkrankung begünstigen können. Dies hängt mit einem dauerhaft erhöhten Stresslevel zusammen (Boscarino, 2004). Neben der gesteigerten generalisierten Inflammation gibt es jedoch noch weitere Faktoren, die somatische kardiale Erkrankungen verursachen können. Es

zeigt sich auf Grund der vermehrten Schreckhaftigkeit eine erhöhte kardiale Reaktivität (Rabe, 2006) und eine noradrenerge Dysregulation (O'Donnell et al., 2004). Nicht zuletzt sind es auch die komorbiden Suchterkrankungen, wie inhalativer Nikotinabusus (Feldner, 2007) und Alkoholabhängigkeit (Jacobsen, 2001), aus welchen Begleiterkrankungen wie Lungenkarzinome, COPD und Leberzirrhose folgen können. Von psychopathologischer Seite besteht bei PTBS eine hohe Komorbidität mit problematischem Substanzkonsum (Mills, 2006). Es zeigte sich außerdem eine erhöhte Angstsensitivität bei Menschen mit PTBS (Taylor, 1992). Diese Sensitivität im Bezug auf Angst kann sich negativ auf den Affekt auswirken und zu erhöhter Schmerzempfindlichkeit und erhöhter Angst vor Schmerz führen, was die Entstehung chronischer Schmerzen fördert (Asmundson, 1995, 1996). Eine erhöhte Komorbidität bezüglich Somatisierungsstörungen überrascht daher nicht (Davidson et al., 1991). Die National Comorbidity Survey zeigt, dass in den USA 75 % der von PTBS Betroffenen Komorbiditäten aufweisen. Zwangsstörungen haben die höchste Korrelation ($r = .57$), gefolgt von Affektiven Störungen ($r = .50$) und Weiteren (Kessler, 2005).

Insgesamt zeigt sich, dass das Ausmaß des durch das Trauma ausgelösten Distress entscheidend für Folgeerkrankungen oder/und Komorbiditäten ist. Auf die pathophysiologischen Veränderungen und Folgen von Kindheitstraumata wird im folgenden Abschnitt ausführlich eingegangen.

1.1.3. Pathophysiologie

In der bisherigen Forschung wird diskutiert, dass Kindheitstraumata und Traumafolgestörungen pathophysiologische Veränderungen in den Bereichen Neurobiologie, Neuroendokrinologie, Neurochemie, Genetik und Sensorik bedingen können.

1.1.3.1. Neurobiologie

Kindheitstraumata haben einen starken Einfluss auf die Funktionalität von sensorischen Systemen, neuronalen Schaltkreisen und Strukturen, die mit der Verarbeitung von

bedrohungsassoziierten sozialen und emotionalen Reizen zusammenhängen. Konvergierende Befunde zeigen, dass besonders Kindheitstraumata zu signifikanten und persistenten (neuro)biologischen Modifikationen führen, da biologische Systeme während der Entwicklung im Kindes- und Jugendalters aufgrund sensibler Perioden und einer erhöhten Plastizität besonders anfällig für Umwelterfahrungen sind (Hertzman, 2012). Beobachtete physiologische Veränderungen infolge von Kindheitstraumata umfassen neben Veränderungen des zentralen Nervensystems auch Veränderungen des endokrinen Systems, des Immunsystems (Avitsur et al., 2015) bzw. des metabolischen Systems (Miller et al., 2011) sowie epigenetischer Prozesse (Essex et al., 2013).

Insgesamt sind stressensitive Regionen des Gehirns mit erhöhter Expression von Glucocorticoidrezeptoren den größten Veränderungen unterworfen (Berens et al., 2017). Im Tierversuch (Mäuse) konnte ein reduziertes dendritisches Wachstum im dorsalen agranularen cingulären Kortex und im prälimbischen Kortex beobachtet werden (Yang et al., 2015). Bei Menschen mit Kindheitstraumata wurden ein vermindertes Volumen des Hippocampus im Erwachsenenalter, weniger graue Hirnsubstanz im präfrontalen Kortex (Bick und Nelson, 2016; Nemeroff, 2016) und ein vermindertes Volumen der Nuclei Caudati und des anterioren Gyrus Cinguli beobachtet (Cohen et al., 2016). Die Amygdala, welche mit Angst und Belohnung assoziiert wird, zeigt unterschiedliche Ergebnisse bezüglich ihres Volumens. Alter bei Traumaexposition (Kolb, 2014), Art und Ausmaß der Traumatisierung sowie hierdurch ausgelöster Distress scheinen Faktoren zu sein, die über eine anatomische und funktionelle Veränderung der Amygdala entscheiden. Darüber hinaus deutet eine wachsende Anzahl an Befunden darauf hin, dass Kindheitstraumata zu funktionellen und strukturellen Veränderungen in neuronaler Netzwerken führen, welche die Bedrohungserkennung, die emotionale Regulation und die Belohnungsantizipation medieren (Teicher et al., 2016). Hierbei konnte wiederholt eine positive Assoziation zwischen Amygdalaaktivität und Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) Summenwert beim Verarbeiten bedrohungsassoziiierter Gesichter sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, unabhängig von deren psychiatrischen Status, beobachtet werden (Teicher et al., 2016; Nemeroff, 2016; Berens et al., 2017). Darüber hinaus weisen Individuen mit Kindheitstrauma eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen der Amygdala und frontalen Strukturen, insbesondere dem

anterioren cingulären Kortex (Fonzo et al., 2013) und orbitofrontalem Kortex (Jedd et al., 2015), beim Verarbeiten von bedrohungsassoziierten Gesichtern auf. Auf funktionelle Veränderungen bei früh traumatisierten Menschen deutet auch eine schnellere Erkennung angstassoziiierter Stimuli hin (Masten und Obradovic, 2008). Weiter wurde bei Individuen mit Kindheitstrauma eine verminderte ventrostriatale Antwort bei der Antizipation und dem Erhalt von Belohnung identifiziert (Dillon et al., 2009). Auch die Entwicklung der Hauptnervenfaserbahnen des Gehirns (Corpus Callosum, Fasciculus Longitudinalis Superior, Fasciculus Uncinatus, Gyrus Cinguli) und sensorischer stressverarbeitender Systeme ist betroffen. In diesen Systemen scheint es bei negativen Kindheitserfahrungen insgesamt eine erhöhte funktionelle Konnektivität zu geben. Als neurobiologische Schlüsselveränderungen nach Kindheitstrauma lassen sich finden: Augmentierte Amygdalareaktionen auf bedrohungsassoziierte Stimuli, verminderte Antwort auf Belohnung im ventralen Striatum, verminderte Resting-State-Konnektivität zwischen Amygdala und präfrontalem Kortex, erhöhtes Volumen und Netzwerk Zentralisierung des Precuneus und vermindertes Volumen des Hippocampus. Interessant ist zudem, dass sich bestimmte Hirnveränderungen bei resilienten und vulnerablen Menschen mit Kindheitstraumata gleichen. Es scheint, dass einige der Hirnveränderungen als Adaptation und Kompensation für ungünstige Hirnveränderungen in Frage kommen (Teicher et al., 2016).

Diese betroffenen neuronalen Strukturen und Netzwerke spielen eine entscheidende Rolle in einem Modell der neuronalen Verschaltung für höhere kognitive Funktionen. In diesem Modell gibt es drei Netzwerke. Das Salienznetzwerk („salience network“-SN) beinhaltet die Inselrinde und den dorsalen anterioren Gyrus Cinguli (dACC). Dieses System lenkt die Aufmerksamkeit bezüglich internaler und externaler Stimuli und deren direkte Auswirkungen auf das Verhalten, um die Homöostase aufrechtzuerhalten. Deshalb kann hier auch Hyper- oder Hypoarousal generiert werden. Die anteriore Insula kann zwischen den beiden im Folgenden genannten Netzwerken umschalten und vermittelt als ‚Mediator‘. Das Ruhezustandsnetzwerk („default mode network“-DMN) beinhaltet kortikale Mittellinienstrukturen und den lateralen Parietallappen [u.a. medialer präfrontaler Kortex [beinhaltet auch orbitofrontalen Kortex (OFC)], Hippocampus und posteriorer Gyrus Cinguli]. Dieses System ist zuständig für Emotionsregulation, soziale Gedanken, autobiographische Erinnerungen, Selbstreflexion und zukunftsorientiertes

Denken. Das zentrale ausführende Netzwerk („central executive network“-CEN) beinhaltet frontoparietale Anteile (u.a. dorsolateraler präfrontaler Kortex) und ist für das Arbeitsgedächtnis, die kognitive Kontrolle von Gedanken, Emotionen und Verhalten unentbehrlich (Menon, 2011; Sripatha et al., 2012; Patel et al., 2012). Bei Dysregulation durch Schädigung entsprechender Hirnareale kann es je nach Aufgabengebiet der betroffenen Hirnregion zu unterschiedlichen Symptomen kommen. Die Dysfunktion, welche auf einer Schädigung des Salienzsystems beruht, kann mit einer Arousalstörungsstörung und Interozeptionsdysfunktion verbunden sein. Störungen im Bezug auf selbstreflektive Prozesse sind eher mit dem DMN, Störungen im Bezug auf kognitive Prozesse eher mit dem CEN assoziiert (Daniels et al., 2010). Entsprechend führt eine weniger zentralisierte Stellung des ACC bei Kindheitstraumata zu weniger Emotionsregulation. Eine zentralisierte Stellung des Precuneus (DMN) und der anterioren Inselrinde (Interozeption) bedingen eine gesteigerte Selbstwahrnehmung (Teicher et al., 2016). Geringere Konnektivität der Regionen des DMN bedingen zudem eine vermehrte Depersonalisation und Derealisation (Tursich et al., 2015). Kognitive Beeinträchtigungen scheinen auch durch eine geringere interhemispherische Interaktion durch ein reduziertes Volumen der hinteren Segmente des Corpus Callosum bedingt zu sein mit der Folge einer schlechteren Problemlösefähigkeit (Luders et al., 2010).

Der Hippocampus als Teil des medialen Temporallappens hat eine wichtige Rolle bei der Gedächtnisbildung (besonders des deklarativen Gedächtnisses) und Informationsverarbeitung (Zola-Morgan und Squire, 1990). Außerdem kann er angstregulierend wirken und ermöglicht eine neuroendokrine Antwort auf Stress. Er besitzt eine große Anzahl an Glucocorticoidrezeptoren, welche ihn sehr empfindlich machen (McEwen et al., 1986; Ji und Maren, 2007). In Tierstudien konnte nachgewiesen werden, dass der Hippocampus durch Glucocorticoide geschädigt werden kann (Sapolsky et al., 1990). In Stresssituationen werden typischerweise Glucocorticoide in hohem Maße ausgeschüttet. Dies führt zu Dysfunktionen, die sich in Gedächtnisdefiziten und Schwierigkeiten bei der Angstausschüttung äußern können (Bremner, 1999). Weiterhin kann eine Schädigung des Hippocampus zu Dysfunktionen in der sozialen Interaktion und des sozialen Gedächtnisses führen (Rubin et al., 2014). Es wurde entdeckt, dass Hippocampi auch bei von PTBS-Betroffenen mit Kindheitstraumata meist von kleinerem Volumen sind (Bremner et al., 1997).

Einige Folgen funktioneller Veränderungen bei Kindheitstraumata lassen sich aus den Erkenntnissen aus Studien mit Schwerpunkt PTBS ableiten, da laut Studienlage der Hippocampus, die Amygdala, der mediale präfrontale Kortex, der Gyrus Cinguli und die Inselrinde auch bei von PTBS-Betroffenen eine veränderte Struktur oder/und Funktion besitzen (Shin, 2010). Einige Studien konnten eine erniedrigte Aktivität im ventromedialen präfrontalen Kortex und im rostralen anterioren Gyrus Cinguli bei traumaassoziierten und nicht traumaassoziierten visuellen Stimuli nachweisen (Gold et al., 2011; Lanius et al., 2003). Außerdem konnte in einigen Studien eine Hyperreaktivität der Amygdala in Form einer erhöhten Aktivierung bei traumaassoziierten und nicht traumaassoziierten akustischen und visuellen Reizen gefunden werden. Die fehlende Hemmung durch den präfrontalen Kortex passt in dieses Bild (Etkin und Wager, 2007; Hayes, 2012a; Sartory, 2013). Metaanalysen von bildgebenden Untersuchungen konnten feststellen, dass es sowohl zu einer Hyperreaktivität, als auch zu einer Hyporeaktivität kommen kann. Dies scheint interindividuell unterschiedlich zu sein (Etkin und Wager, 2007). Die PatientInnen können in zwei Gruppen der emotionalen Dysregulation geteilt werden. Die eine Gruppe ist emotional distanziert (zeigt dissoziative Symptome wie Derealisation, Depersonalisation, emotionales „numbing“ und Analgesie). Diese Gruppe hat eine erhöhte Aktivität im präfrontalen medialen und dorsalen Bereich und im rostralen anterioren Gyrus Cinguli (Lanius et al., 2006). Dies führt zu einer Hemmung der basolateralen und zentromedialen Amygdala und des limbischen Systems (Nicholson, 2015). Die andere Gruppe ist im Hyperarousal, emotional unkontrolliert mit starkem Wiedererleben von traumatischen Erlebnissen. Hier kommt es zu einer präfrontalen Hemmung und damit zu einer gesteigerten Aktivierung der Amygdala und des limbischen Systems (Lanius et al., 2010).

Insbesondere interessant für diese Studie sind die sensorischen Veränderungen, die negative Kindheitserfahrungen mit sich bringen. Verbale Gewalt gegen Kinder bedingt Veränderungen des auditorischen Kortex und des linken Fasciculus Arcuatus, eine Verbindung zwischen dem Broca Zentrum und dem frontalen Kortex mit dem Wernicke Zentrum (Tomoda et al., 2011; Choi et al., 2009). Die Konfrontation von Kindern mit visueller Gewalt bedingt vermehrte graue Hirnsubstanz im rechten lingualen Gyrus (Brodmann area 18) und geringere graue Hirnsubstanz in anderen Regionen des visuellen Kortex. Hierbei besteht eine besondere Vulnerabilität zwischen 11 und 13

Jahren (Tomoda et al., 2012). Zudem zeigt sich eine größere Ausprägung des inferioren Fasciculus longitudinalis, der die Verbindung zwischen visuellem und limbischem System darstellt. Dies bedingt eine gesteigerte emotionale Gedächtnis-/Lernreaktion mit einem Vulnerabilitätspeak im Alter von 7-13 Jahren (Choi et al., 2012). Auch sexuelle Misshandlungen reduzieren die graue Substanz im primär visuellen Kortex und im visuellen Assoziationskortex, was zu einem Defizit im visuellen Gedächtnis führen kann. Besonders betroffen sind der linke fusiforme und der mittlere occipitale Gyrus. Die Folge ist eine schlechtere Gesichtserkennung und Verarbeitung (Tomoda et al., 2009). Insgesamt führt sexueller Missbrauch zu einer Verarmung des somatosensorischen Kortex (Heim et al., 2013) und emotionaler Missbrauch zu einem verkleinerten linken Gyrus Cinguli und bilateralen Precuneus (Teicher et al., 2016).

Die Neuroentwicklung ist durch fehlende entwicklungsfördernde nicht-traumatische psychosoziale Interaktionen demnach gestört und führt zu einer Deprivation, die zu Folgeerkrankungen führen kann (Berens et al., 2017).

1.1.3.2. Neuroendokrinologie und Neurochemie

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN) Achse und das sympathische Nervensystem stellen die Hauptakteure bei der Antwort auf Stress dar. Im Tierversuch (Ratte) konnte bei chronischem Stress nachgewiesen werden, dass das Corticotropin-releasing-hormon (CRH) erhöht ist (Arborelius et al., 1999). Es zeigten sich zudem erhöhte basale ACTH-Spiegel und eine höhere mRNA Expression zur Translation des CRH im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus und zentralen Nucleus der Amygdala, der Stria terminalis und im Locus coeruleus (Plotsky et al., 2005). Der Stress wurde zumeist als Vernachlässigungserfahrung durch Separation von der Mutter erzeugt. Beteiligt sind sowohl die HHN-Achse als auch extrahypothalamische CRH-Routen. Bei Affen konnte zudem beobachtet werden, dass durch die Vernachlässigung geringere basale Cortisolspiegel nachweisbar waren, bei akutem Stress aber eine erhöhte Cortisolsekretion mit verstärkter Schreckreaktion erfolgte (Sánchez et al., 2005).

Es konnte herausgestellt werden, dass die Art des Traumas, die soziale Unterstützung, traumatische Vorerfahrungen, familiäre psychiatrische Erkrankungen und genetische

bzw. epigenetische Faktoren die Effekte des Traumas auf die HHN-Achse bestimmen (Nemeroff, 2016). Durch eine neuroendokrine Stressregulation gegenüber der negativen Kindheitserfahrung kann es zu einer Dysregulation der HHN-Achse kommen. Es kann zu einer hyperreaktiven Dysregulation, hervorgerufen durch eine Resistenz gegenüber dem negativen Feedback Mechanismus (Danese und McEwen, 2012), oder einer hyporeaktiven Dysregulation, hervorgerufen durch eine erniedrigte Stresssensitivität oder eine erhöhte Unterdrückung der Achse kommen (Lovallo, 2013). Die Folge können sowohl niedrige Cortisolspiegel als auch hohe Cortisolspiegel sein. Zudem kann es zu komplexen Veränderungen des Rhythmus der Ausschüttung von Cortisol kommen, wie beispielsweise niedrige Morgenspiegel mit langsamem Rückgang oder hohen Morgenspiegeln mit schnellem Rückgang (Berens et al., 2017).

Die HHN-Achse hat regulatorische Einflüsse auf die noradrenerge Wirkung. Eine erniedrigte peritraumatische Cortisolausschüttung impliziert eine verstärkte sympathische Wirkung (Pacak et al., 1995; Yehuda, 2002). Die erniedrigten Cortisolspiegel können zudem dazu führen, dass traumatische Erinnerungen besser abrufbar werden und es zu vermehrtem Wiedererleben des Traumas kommt. Hierzu gab es zunächst im Tierversuch Hinweise (Dominique et al., 1998). Später konnte man dann positive Erfahrungen mit oralen Corticoiden bei der Behandlung von Intrusionen erzielen (Quervain, 2006). Die Bereitstellung von Erinnerung wird vor allem durch den medialen Temporallappen vermittelt und durch Cortisol gehemmt (Quervain et al., 2003). Es ist jedoch festzustellen, dass sowohl hohe Cortisolspiegel, als auch niedrige Cortisolspiegel über glutamaterge neuronale Wege Einfluss auf die Gedanken und Erinnerungen haben (Sandi, 2011). Zudem konnten in einer Studie Hinweise gefunden werden, dass eine sympathische Aktivierung eine Verbindung zwischen Emotionen und Erinnerungen verstärkt und Lernprozesse beeinflusst (Cahill et al., 1994). Im Tiermodell konnten Hinweise gefunden werden, dass noradrenerge und corticoide Rezeptoren die Konsolidierung von Angst und Erinnerung mitbestimmen (Adamec et al., 2007; Roozendaal et al., 2006). So gibt es viele Hinweise in der Literatur, dass bei der PTBS die Konditionierung und auch die Auslöschung von Angst verändert sind (Pitman et al., 2012). Dieses Modell von konditionierter Angst im Bezug auf die traumatische Erinnerung und die erschwerte Exstinktion und Inhibition der Angst konnte durch einige

Tier- und Patientenstudien unterstützt werden (Jovanovic et al., 2010; Jovanovic und Ressler, 2010).

Als Reaktion auf Stress kommt es auch zu einer Aktivierung des vegetativen Nervensystems. Über den Hirnstamm kann es sowohl zu einer sympathischen als auch zu einer parasympathischen Überbeanspruchung kommen (Alkon et al., 2012). Diese autonome Imbalance kann zu Folgeerkrankungen führen. So wurde festgestellt, dass besonders bei sympathischer Reaktivität antisoziales Verhalten bei Jungen mit Kindheitstrauma auftrat (El-Sheikh et al., 2009).

Weiterhin kann ein Kindheitstrauma zu einer chronischen Inflammation führen (Fagundes et al., 2013). Es kommt zu einer Immunsuppression bei Kindern (Shirtcliff et al., 2009), Heranwachsenden (Slopen et al., 2013) und auch im Erwachsenenalter (Lemieux et al., 2008). Ebenfalls zeigt sich aber eine Aktivierung des Immunsystems. So wurde erhöhtes Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktives Protein (CRP) bei von Kindheitstraumata Betroffenen nachgewiesen (Danese et al., 2008; Danese et al., 2011; Pace et al., 2006). Diese chronische Inflammation und ein potenzieller Hypercortisolismus führen zu metabolischer Dysfunktion und können über hepatische Expression cortisol-aktivierender und metabolisierender Enzyme zu einer Insulinresistenz führen (Maniam et al., 2014). Diese chronischen Entzündungsprozesse können chronische Erkrankungen nach sich ziehen (O'donovan et al., 2013).

Weitere neuronale Botenstoffe können laut derzeitiger Forschung die Funktionalität neuronaler Prozesse und die Resilienz der Erkrankung PTBS bestimmen. Zu nennen sind hier Neuropeptid Y (NPY), welches das noradrenerge System hemmen kann und bei PTBS stets vermindert ist (Rasmusson et al., 2000), Oxytocin, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Brain-derived Factor (BDNF) (Andero und Ressler, 2012). So zeigte sich im Tierversuch (Ratte), dass bei Separation von der Mutter BDNF Expression und Prozessierung im Striatum, Hippocampus und ventralem Tegmentum erhöht war (Lippmann et al., 2007). Weiterhin wurde beobachtet, dass je niedriger der Oxytocin-Spiegel bei von Kindheitstraumata-Betroffenen war, desto schwerer war eine vorausgegangene Misshandlung (Myers et al., 2014). Einige dieser Faktoren wurden als Biomarker und zum Teil auch als Behandlungsziele oder -strategien der PTBS gesehen. Die Ergebnisse dieser Studien sprechen jedoch dafür, dass für die

differenzierte Einschätzung der Aussagekraft eines solchen Biomarkers noch einige Forschung von Nöten ist (Pitman et al., 2012).

Insgesamt lässt sich sagen, dass einige Längsschnittstudien Hinweise geben, dass die kumulative Exposition mit Kindheitstraumata im Zusammenhang mit der Dysregulation von neurobiologischen Systemen steht (Delahanty und Nugent, 2006; van Zuiden et al., 2011). Es ist wichtig zu erkennen, welche neurobiologische Veränderung zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung auftritt, um zu wissen, welcher Biomarker zu welchem Zeitpunkt Aufschluss über Vulnerabilitäten bei Betroffenen liefert. Verlaufsstudien könnten so herausfinden, welcher Biomarker einen Risikofaktor für PTBS oder andere Folgeerkrankungen zu welchem Zeitpunkt darstellt, welcher Biomarker mit der Schwere der Symptome korreliert und wie sich diese Marker im Verlauf einer Psychotherapie entwickeln. So gibt es Hinweise, dass der Cortisolspiegel im Längsschnitt immer wieder Veränderungen unterworfen ist, dass inflammatorische Prozesse eher Komorbiditäten hervorrufen und dass Psychotherapie einen positiven Effekt auf diese Biomarker hat (Eraly, 2014; Vermetten et al., 2015; Yehuda et al., 2007).

1.1.3.3. Genetik und Epigenetik

Zwillingsstudien konnten die Erkenntnis gewinnen, dass es eine genetische Prädisposition für sowohl PTBS-Symptome, als auch die Komorbidität von PTBS mit anderen Erkrankungen und die Exposition mit übergriffiger Gewalt gibt (Afifi, 2010; Stein, 2002; True et al., 1993). Auch die Vulnerabilität bezüglich der Entwicklung einer PTBS ist teilweise vererbbar. Hierzu ist zu sagen, dass PTBS und Depression dieselben genetischen Risikofaktoren teilen. Diese Überschneidung erhöht nicht nur das Risiko für die entsprechende Erkrankung in der Familie, sondern auch das Risiko für die jeweils andere Erkrankung und erklärt die hohe Komorbidität (Sartor, 2012; Sartor et al., 2011). Die genetische Vulnerabilität scheint sich aber nicht nur bei Depression und PTBS zu überschneiden. Auch andere Erkrankungen wie Angst und Panikstörungen, sowie Abhängigkeitserkrankungen, die auch Folgeerkrankungen traumatischer Kindheitserfahrungen darstellen, weisen überschneidende Risikofaktoren auf (Nugent, 2008). In einer Studie von Wolf (2014) wird das Trauma als Katalysator zwischen

genetischen Einflüssen und Umwelteinflüssen beschrieben. Je schwerer das Trauma, desto stärker ist dieser Effekt.

Diskutiert wird eine durch Kindheitstraumata hervorgerufene Telomerkürzung, die eine schnellere genetische Alterung bedingt (Shalev et al., 2013; Tyrka et al., 2010). Weiterhin bestehen Polymorphismen im Serotonin Transporter Promotor Gen (Caspi et al., 2003; Karg et al., 2011) und Polymorphismen im CRHR1 (CRH Rezeptor Gen) (Tyrka et al., 2009; Bradley et al., 2008), welche eine Depressionsentwicklung unterstützen und die HHN-Dysregulation beeinflussen. Zudem gibt es epigenetische Veränderungen in Gen Loci, die die Glucocorticoidantwort beeinflussen. Zu nennen sind nuclear receptor subfamily 3 Gruppe C Mitglied 1 (NR3C1; codiert einen Glucocorticoidrezeptor) und FKBP 5 (codiert ein FK506-binding protein 5). Der intrazellulär vorliegende Glucocorticoidrezeptor funktioniert als Transskriptionsfaktor und aktiviert so als Promotor andere Gene, die die Glucocorticoid-Wirkung in Gang setzen. Es konnten niedrigere Methylierungsraten des NR3C1 bei PTBS im peripheren Blut gefunden werden, jedoch höhere Methylierungsraten bei Kindheitstraumata (Perroud et al., 2011). Zudem konnte eine erhöhte NR3C1 Methylierungsrate ein besseres Ansprechen auf Psychotherapie voraussagen. FKBP5 hat eine regulatorische Rolle als Cochaperone, ein Proteinfaltungshelfer, und bestimmt die Menge an Glucocorticoiden, die an Glucocorticoidrezeptoren binden können (Zannas, 2015). Die allel-spezifische Demethylierung von FKBP5 konnte vermehrt bei von Kindheitstraumata Betroffenen festgestellt werden, die eine PTBS entwickelten (Klengel, 2013). Im Bezug auf FKBP5 konnte zudem ein genetischer Polymorphismus gefunden werden, der mit einem höheren Risiko für PTBS nach stattgehabtem Kindheitstrauma einhergeht (Binder, 2008).

Für die bessere Einschätzung, ob ein bestimmter Risikofaktor genetisch oder aber eher durch Umweltfaktoren entstanden ist, die auch (epi)genetische Folgen haben können, sind große adäquat durchgeführte epigenetische Studien [large-scale genomwide association studies (GWAS)] und eine unabhängige Reevaluation und Replication dieser Studien nötig (Yehuda et al., 2015a). Es sind in den letzten Jahren einige GWAS veröffentlicht worden. Diese genomweiten Assoziationsstudien können einen Ansatz bieten, die Assoziationen allgemeiner genetischer Varianten im gesamten Genom mit

einem bestimmten Merkmal zu testen. Obwohl es in der GWAS-Forschung noch sehr früh ist Aussagen zu treffen, haben schon einige Gene das Interesse geweckt. Besonders interessant für die vorliegende Studie könnte sein, dass auch das Gen für einen olfaktorischen Rezeptor, nämlich Olfactory receptor family 11 subfamily L Member 1 (OR11L1), als Risikofaktor identifiziert werden konnte (Melroy-Greif et al., 2017). Zu diesen Studien ist jedoch zuzusagen, dass nicht alle dieser Studien die Kriterien für genomweite Signifikanz ($P < 5 \times 10^{-8}$) erreichen. Zudem konnte bisher keine unabhängige Studie denselben Einzelnukleotid-Polymorphismus replizieren (Daskalakis, 2018). Dies lässt vermuten, dass die Anzahl der ProbandInnen dieser Studien bisher zu klein ist und zu geringe Trennschärfe besteht (Button, 2013). Um für eine bessere Studienlage im Feld der Genetik der PTBS zu sorgen, wurde das „PGC-PTSD“ („Psychiatric Genomic Consortium-Posttraumatic Stress Disorder“) gebildet. Diese Arbeitsgruppe befasst sich damit, groß angelegte GWAS Metaanalysen durchzuführen (Logue, 2015). Aufgrund der großen Datenmenge (über 72000 Proben) erhofft man sich von dieser Arbeitsgemeinschaft die Identifikation und Validierung von relevanten Risikogenen bezüglich PTBS (Daskalakis, 2018).

Ähnlich zu den GWAS wurden auch Epigenome-Wide Association Studies (EWAS) durchgeführt, die epigenetische Veränderungen determinieren sollen. Bei dieser Forschung stößt die heutige Wissenschaft an Grenzen und es gibt einige Kritikpunkte an diesen Studien, wie technische und konzeptuelle Schwierigkeiten. Es wird hauptsächlich die DNA-Methylierung untersucht. Dies ist aber nicht die einzige epigenetische Veränderung, die von Bedeutung sein könnte (Heijmans, 2012). Die Feststellungen, die man aufgrund dieser epigenetischen Studien trotz der genannten Kritikpunkte machen konnte, decken sich weitgehend mit dem aktuellen Verständnis für die Ätiologie der Erkrankung PTBS. Die größte EWAS konnte zum Beispiel epigenetische Veränderungen identifizieren, die mit synaptischer Plastizität, cholinergischer Verschaltung, Oxytocin-Ausschüttung und entzündlichen Prozessen zusammenhängen (Kuan et al., 2017). Einige kleinere Studien konnten Veränderungen in der Epigenetik bei Immun- und Entzündungsprozessen, im endokrinen System und der Verschaltung des Nervensystems identifizieren (Hammamieh et al., 2017; Rutten et al., 2017; Smith et al., 2011; Uddin et al., 2010). Eine Studie konnte sogar unterschiedliche mDNA Profile bei ProbandInnen mit bzw. ohne Kindheitstraumata identifizieren (Mehta et al., 2013). Im

Zuge der PGC-PTSD wurde auch eine spezielle EWAS Arbeitsgruppe gebildet, deren Aufgabe darin besteht, Metaanalysen einer auf PTBS fokussierten mDNA Datenbank auf dem Boden von Konsensusrichtlinien durchzuführen (Ratanatharathorn et al., 2017). Diese Metaanalysen könnten für den Erkenntnisgewinn auf dem Gebiet der Epigenetik bei PTBS entscheidend sein.

1.1.3.4. Hypersensitivität und Hyperarousal bei der Verarbeitung von (sozialen) Reizen

Studien, die sich mit Angstkonditionierung und Reaktionen auf emotionale Stimuli und Gesichtsausdrücke befassten, haben gezeigt, dass die Amygdala hauptsächlich auf Reize reagiert, die mit einer Bedrohung oder Angst verbunden sind. Der ventromediale präfrontalkortex und der Hippocampus haben eine wichtige Funktion bei der Extinktion (Angstausschöpfung). Die Inselrinde, welche vor allem für die Verarbeitung der Interozeption (Information über den aktuellen physiologischen Status des Körpers) zuständig ist, und der dorsale anteriore Gyrus Cinguli sind bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli beteiligt (Shin, 2010). Bei PTBS PatientInnen konnte eine Hyperaktivierung der Inselrinde und der Amygdala, die bei negativem Emotionserleben aktiv sind, und eine Hypoaktivierung des dorsalen und rostralen anterioren Gyrus Cinguli und des ventromedialen Kortex, die für Emotionserleben und -regulation zuständig sind, nachgewiesen werden (Etkin und Wager, 2007). Es besteht also ein hochsensibles negatives Emotionserleben mit Regulationsverlust, welches zu einem Hyperarousal führt. In einer Studie von Dannlowski et al. (2012) wurden bei Probanden mit Misshandlung in der Kindheit starke strukturelle und funktionelle Veränderungen in genannten Regionen festgestellt. Es kam unter anderem zu einer stark ausgeprägten Amygdalareaktivität bei der Präsentation von bedrohlichen Gesichtsausdrücken (Dannlowski et al., 2012; Armony et al., 2005). Auch bei Jugendlichen mit interpersonellem Trauma, die nicht ausreichend Symptome für eine PTBS-Diagnose aufwiesen, konnte bei der emotionalen Evaluation von Gesichtsausdrücken eine Hyperaktivität im Bereich der Amygdala, des Hippocampus, im medialen präfrontalen Kortex und ventrolateralen präfrontalen Kortex festgestellt werden. Eine Hypoaktivität zeigte sich im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Garrett et al., 2012). Eine aktuelle

Studie sieht in der veränderten Evaluation von Gesichtsausdrücken bei von PTBS Betroffenen einen hohen Einfluss auf das Sozialverhalten stark (Chanes et al., 2018). Besonders ausgeprägt sind neurofunktionelle und neuroendokrinologische Veränderungen bei intentionalen Kindheitstraumata. Hier konnte auch eine starke Reaktivität des autonomen Nervensystems nachgewiesen werden (McLaughlin und Lambert, 2017b). Die Dysregulation der limbischen HHN-Verbindung scheint zudem ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung von Hypersensitivität zu sein. Bei Personen mit Kindheitstrauma scheinen soziale Interaktionen, egal ob sie durch vertraute Personen oder fremde Personen durchgeführt werden, zu erhöhten Cortisolwerten zu führen, was eine Dysregulation repräsentiert (Bellis und Zisk, 2014). Auch die Oxytocinausschüttung ist bei Personen mit dieser Art von Trauma verändert. Oxytocin, als wichtiges Hormon der Regulation der Milchproduktion, der sexuellen Aktivität, sozialer Interaktion, sozialer und emotionaler Gedanken/Erinnerungen, Empathie und Anziehung, ist bei Mädchen, die Misshandlungen erlebten, erhöht, was psychosoziale Folgen haben kann (Bellis und Zisk, 2014). Veränderungen in der Wahrnehmung und Verarbeitung von Reizen ausgelöst durch Traumata konnten in weiteren Studien festgestellt werden. So zeigten ProbandInnen mit PTBS im Vergleich zur Kontrollgruppe (mit Trauma, aber ohne PTBS) weniger neuronale Aktivität im fMRT im ventralen Pfad des visuellen Kortex, dem eine Objekterkennungsfunktion zugesprochen wird, bei der Konfrontation mit Bildern von Menschen und Körperteilen (Mueller-Pfeiffer et al., 2013). In einer EEG Studie konnten Hinweise bei ProbandInnen mit PTBS für eine erhöhte Sensitivität bezüglich der Wahrnehmung einer Veränderung von nicht traumaassoziierten auditiven Reizen ermittelt werden (Bangel et al., 2017). Zudem zeigte sich bei PTBS ProbandInnen eine schwächere Aktivität im linken postzentralen Gyrus, im linken oberen Parietallappen und im rechten präfrontalen Kortex als Reaktion auf eine nicht bedrohliche taktile Stimulation im Vergleich zur Kontrollgruppe (Badura-Brack et al., 2015). In einer Metaanalyse konnten Hinweise gefunden werden, dass die Verarbeitung von traumaassoziierten Stimuli in emotionsverarbeitenden Arealen verstärkt stattfindet, während neutrale Stimuli vermindert wahrgenommen werden (Javanbakht et al., 2011). Die Hypothese, dass bei Menschen mit PTBS eine erhöhte Aufmerksamkeit und Verarbeitung bedrohlicher oder negativer Stimuli vorliegt, konnte bisher durch die Mehrheit der Studien bestätigt werden (Hayes, 2012b).

In der vorliegenden Studie ist vor allem die Verarbeitung olfaktorischer Stimuli von Bedeutung. In Studien zu diesem Thema ließ sich herausstellen, dass dem Geruch bei der Erkennung von potenziell bedrohlichen Situationen, eine besondere Rolle spielt. So ist bekannt, dass durch Gerüche besonders leicht Intrusionen ausgelöst werden können (Daniels und Vermetten, 2016). In einer Studie konnte bei Kriegsveteranen ein insgesamt abgeschwächtes Riechvermögen festgestellt werden. Nur bei einer kleinen Gruppe von Gerüchen (in diesem Fall Blut, Benzin und Schießpulver) konnte eine Stressreaktion bei den ProbandInnen erzeugt werden. Hier bestand eine erhöhte Sensitivität (Cortese, 2014). Die naheliegende Begründung für diese Reaktion ist, dass alle nicht bedrohlichen Reize herunter reguliert werden und der Körper selektiv Gerüche als bedrohlich erlernt (Li, 2014; Lenartowicz et al., 2014). Diese Sensitivierung durch Intrusionen oder immer wiederkehrende Traumatisierung und Konditionierung der Angst muss sich bei manchen Menschen erst aufbauen. Dies ist auch ein Grund für ein verzögertes Einsetzen einer PTBS (McFarlane, 2010). Gerade bei Kindheitstraumata kann dies auch erst zu einem späteren Zeitpunkt, beispielsweise im Erwachsenenalter, zu Psychopathologien führen (Heim und Nemeroff, 2001).

Ratten können durch Pheromone mit anderen Ratten interagieren und ihnen einen Alarmstatus mitteilen (Kikusui et al., 2001). Diese sozialen olfaktorischen Reize scheint es auch bei Menschen zu geben. Durch zuvor in einer Stresssituation exprimierten Schweiß konnte eine erhöhte Schreckreaktion und eine Evaluation von Gesichtern als ängstlicher oder bedrohlicher hervorgerufen werden (Pregn et al., 2006; Mujica-Parodi et al., 2009; Zhou und Chen, 2009). Die Verarbeitung dieser olfaktorischen Stimuli wird im Abschnitt „Olfaktorik“ aufgegriffen. Im Rahmen der vorliegenden Studie soll unter anderem geklärt werden, ob diese Stressreaktion, die durch die Wahrnehmung von menschlichen Schweiß, exprimiert in einer Stresssituation, hervorgerufen wurde, bei Menschen mit eher traumatischen Kindheitserfahrungen entsteht und augmentiert wird.

Insgesamt zeigt sich das Feld der pathophysiologischen Veränderungen hervorgerufen durch Trauma insbesondere neuroendokrinologisch aufgrund der vielen beteiligten Variablen noch etwas undurchsichtig. Das Hauptaugenmerk der Forschung besteht nun darin, veränderte Prozesse, neuroanatomisch, neuroendokrinologisch, genetisch und epigenetisch genau zu lokalisieren und zu determinieren, um ein besseres Verständnis

über die Pathogenese von Traumafolgeerkrankungen zu erwerben. Besondere Beachtung finden hier Kindheitstraumata, da sie die größten physiologischen Veränderungen hervorrufen können, auch wenn die Symptomatik subsyndromal bleibt. Dies kann dazu führen, dass Prävention, Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen ermöglicht, vereinfacht und verbessert werden.

1.1.4. Diagnostik

Für die retrospektive Erfassung traumatischer Erfahrungen in der Kindheit, für die sich zumeist im Rahmen von Forschungsarbeiten mit erwachsenen ProbandInnen entschieden wird, stehen verschiedene Selbstbeurteilungsfragebögen zur Verfügung. Zur Spezifizierung des Grades der Traumatisierung in der Kindheit (bis zum 18. Lebensjahr) kann der CTQ angewandt werden. Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen, bestehend aus 28 Items, welche sich mittels einer fünfstufigen Skala von „überhaupt nicht“ (1) bis „sehr häufig“ (5) bewerten lassen und sich folgenden fünf übergeordneten Skalen zuordnen lassen: emotionale Misshandlung, körperliche Misshandlung, sexueller Missbrauch, emotionale Vernachlässigung, körperliche Vernachlässigung (jeweils bestehend aus 5 Items) und einer zusätzlichen Bagatellisierungsskala (bestehend aus 3 Items) (Bernstein et al., 2003). Zusätzlich gibt es eine Version des CTQ bestehend aus 25 Items, in welcher die Bagatellisierungsskala ausgeschlossen wurde. Hierbei handelt es sich um das international am häufigsten eingesetzte Screening-Instrument zur Erhebung von Misshandlungen in der Kindheit und Jugend, dessen deutsche, in der vorliegenden Studie angewandte, Version validiert wurde (Klinitzke et al., 2012). Jedem Probanden/Jeder Probandin konnte somit ein Skalenwert zugeordnet werden, der zwischen minimal 25 Punkten und maximal 125 Punkten, je nach Ausmaß der traumatischen Kindheitserfahrung, liegen konnte.

Ein weiterer Screening Test ist der Adverse Childhood Experiences International Questionnaire (ACE-IQ), der 43 Items beinhaltet und eine internationale Vergleichbarkeit gewährleisten soll (World Health Organization, 2015). Durch die Items werden die Bereiche familiäre Dysfunktionen, körperlicher Missbrauch, sexueller Missbrauch, emotionaler Missbrauch, körperliche und emotionale Vernachlässigung durch Eltern

oder Betreuer, Gewalt unter Gleichaltrigen, Bezeugen von Gewalt sowie Exposition gegenüber kollektiver Gewalt abgefragt.

Neben der retrospektiven Erfassung von Kindheitstraumata mittels Fragebogen gibt es jedoch auch noch weitere Erfassungsmöglichkeiten, welche bereits während der Kindheit der Betroffenen Bedeutung erlangen können. Dies sind zum Beispiel Meldungen Dritter, wie Lehrern oder medizinischem Personal, an die Polizei oder an Behörden wie das Jugendamt oder den Kinderschutzbund.

Ein Trauma kann sehr unterschiedlicher Natur sein. So gibt es verschiedene Einteilungen der unterschiedlichen Traumata. Eine Einteilung ist die Unterscheidung in Typ-1 Traumata, welche durch akute Lebensgefahr, Überraschung und Kurzfristigkeit gekennzeichnet sind (z.B. einmaliger sexueller Übergriff, Unfall), und in Typ-2 Traumata, welche durch Serien verschiedener traumatischer Einzelereignisse, durch geringe Vorhersagbarkeit weiterer traumatischer Ereignisse und Langfristigkeit gekennzeichnet sind (z.B. Kriegserlebnisse, kontinuierlicher Missbrauch) (Terr, 1989). Eine weitere Einteilung ist die Klassifikation in intentionales (menschlich absichtlich verursachtes) und nicht intentionales Trauma. Zusätzlich gibt es die Einteilung in interpersonelles und akzidentelles Trauma. Diese ist fast deckungsgleich zur zuvor genannten Klassifikation: interpersonell \approx intentional, akzidentell \approx nicht intentional. Grundsätzlich gebietet aber die Logik, dass sich interpersonell und akzidentell nicht unbedingt ausschließen, was die Trennschärfe schmälern könnte.

Da die Definitionen für Kindheitstraumata in den bisherigen Versionen der Diagnosesysteme Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) und International Statistical Classification of Diseases (ICD) unzureichend und nicht operationalisierbar definiert wurden und somit keine Hilfe für die spezifische Erkennung traumatisierter Kinder im Gesundheitssystem bieten konnten, wurden die Kriterien in der aktuellen Auflage DSM-V sowie in der momentan noch in Bearbeitung befindlichen Auflage ICD-11 noch einmal revidiert und spezifiziert. Ein Artikel von Slep et al. (2015) zu Kindheitstraumata stellt die revidierten Definitionen beider Diagnosesysteme tabellarisch dar und erläutert sie. Hierbei unterscheiden die beiden Diagnosesysteme verschiedene Kategorien von Kindheitstraumata: körperlicher Missbrauch, psychologischer Missbrauch, sexueller Missbrauch und Vernachlässigung. Jede der vier

Kategorien hat eine konzeptuelle Definition, durch welche das traumatisierende Verhalten von suboptimalem, jedoch nicht missbräuchlichem elterlichen Verhalten unterschieden werden kann. Weiterhin sind in beiden Diagnosesystemen spezifische Kriterien bzw. Beispiele für die jeweilige Kategorie von Kindheitstraumata aufgelistet. Der DSM-V definiert körperlichen Missbrauch von Kindern als nicht zufällige Körperverletzung eines Kindes durch einen Elternteil, einen Betreuer oder eine andere, für das Kind verantwortliche Person, unabhängig davon, ob die Verletzung beabsichtigt war. Beispiele auf der Verhaltensebene laut DSM-V sind Treten, Schlagen, Schütteln und Ähnliches, sowie auf der Ebene der Verletzungen Prellungen, Brüche bis hin zum Tod des Kindes. Im ICD-11 wird körperlicher Missbrauch eines Kindes definiert als nicht zufälliger, körperlicher Gewaltakt von Eltern oder Betreuern eines Kindes, welcher einen tatsächlichen körperlichen Schaden des Kindes erzeugt oder das Potenzial dazu hätte oder welcher erhebliche Angst beim Kind evoziert. Die Kriterien sind hierbei allgemeiner formuliert, ähneln aber denen des DSM-V. Der Wortlaut der Definition von psychologischem Missbrauch von Kindern ist im DSM-V als auch im ICD-11 nahezu gleich und lässt sich übersetzen als nicht zufällige, verbale oder symbolische Handlung eines Elternteils oder Betreuer eines Kindes, mit dem Ergebnis oder dem Potenzial, psychologischen Schaden anzurichten. Als Beispiele werden z.B. genannt Beschimpfen, Bedrohen, Erniedrigen, das Kind übermäßig disziplinieren, das Kind einsperren, etc.. Als sexueller Kindesmissbrauch wird laut DSM-V jede sexuelle Handlung definiert, in welche ein Kind zur Erlangung sexueller Befriedigung involviert wird, ausgeführt durch Eltern, Betreuer oder andere für das Kind verantwortliche Personen sowie durch Personen ohne direkten physischen Kontakt zum Kind. Der ICD-11 wird sexuellen Kindesmissbrauch etwas kürzer definieren als sexuelle Handlungen bei denen ein Kind involviert ist, welche einem Erwachsenen sexuelle Befriedigung bieten sollen. Die Diagnosesysteme nennen hierzu Beispiele wie Vergewaltigung, Inzest, berührungslose Ausbeutung durch Zwang/Betrug/Verlockung, und Ähnliches. Vernachlässigung eines Kindes wird in beiden Diagnosesystemen erneut fast Wortgleich definiert als bestätigte oder vermutete ungeheure Tat oder Unterlassung durch Eltern oder Betreuer, durch welche dem Kind altersgerechte Grundbedürfnisse versagt werden und welche das Potenzial haben oder tatsächlich dazu führen, dass das Kind physischen oder psychischen Schaden erleidet. Als Beispiele hierfür werden genannt Mangel an

Beaufsichtigung, Nichtbeachtung erforderlicher emotionaler Bedürfnisse, keine Bereitstellung von Bildung oder medizinischer Versorgung, keine Bereitstellung von Nahrung und Ähnliches (Slep et al., 2015) .

Da die Wahrscheinlichkeit nach Kindheitstraumatisierungen im Laufe des Lebens eine PTBS auszubilden sehr hoch ist (Dvir et al., 2014; Kessler et al., 1995) und auch bekannt ist, dass Menschen mit Kindheitstraumatisierungen eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, im Laufe ihres Lebens nochmals Opfer von Traumatisierungen zu werden (Banyard et al., 2001), lässt sich vermuten, dass es unter der Fallzahl von Menschen mit PTBS eine nicht zu verleugnende Schnittmenge von Menschen mit Kindheitstraumatisierungen gibt. Somit könnten sich viele Forschungsergebnisse zu strukturellen und funktionellen neurologischen Veränderungen sowie zu Auffälligkeiten auf der Verhaltensebene von Menschen mit PTBS auch auf Menschen mit Kindheitstraumatisierungen übertragen lassen. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Arbeit ein besonderes Augenmerk auf die PTBS als Traumafolgestörung gelegt. In der DSM-V Klassifikation für PTBS gibt es 20 verschiedene Symptome, die in 4 verschiedenen Kategorien (Kriterium B-E) eingeteilt sind. Kriterium A definiert den Begriff Trauma und beschreibt, dass die Exposition mit tatsächlichem und drohendem Tod, ernsthafter Verletzung oder sexueller Gewalt durch direktes Erleben, als Zeuge, Hören, dass einem nahen Angehörigen oder nahem Freund etwas Derartiges geschehen ist, und wiederholtes Erfahren oder extreme Konfrontation mit aversiven Details eines traumatischen Ereignisses verbunden sein muss. Typische Symptome als Reaktion auf ein traumatisches Ereignis sind intrusive traumatische Erinnerungen an das Ereignis (Kriterium B). Dies kann in Form von Bildern, filmartigen Szenen, Albträumen bis hin zu dissoziativen Zuständen auftreten (Brewin, 2014). Meist gelingt es den Betroffenen nicht, die eigenen Gedanken bezüglich des Traumas zu kontrollieren. Der Wille, nicht mehr an das Trauma denken zu wollen, kann zu dysfunktionalem Vermeidungsverhalten führen (Kriterium C). So wird die Symptomatik aufrechterhalten und chronifiziert. Weitere Einschränkungen können negative Gedanken oder Affekte sein, dissoziative Symptomatik mit Teilamnesien, dysfunktionale Veränderungen in der Denkweise (z.B. „ Die Welt ist schlecht!“, „Man kann niemandem vertrauen.“, „Ich bin schlecht.“) sowie in der Planung der Zukunft, starke Schuld-, und Schamgefühle oder emotionales Abschotten mit Bandbreitenverlust des Affekts

(„numbing“) (Kriterium D). Typische emotionale Reaktionen sind starke Erregungszustände („Hyperarousal“), Hypervigilanz, starke Schreckreaktionen (Butler et al., 1990; Griffin, 2008; Shalev et al., 2000), Insomnie, Anspannung, Wutausbrüche und Gereiztheit. Als Resultat kann sich selbstzerstörerisches und rücksichtsloses Verhalten ergeben (Kriterium E). Zur Diagnosestellung einer PTBS muss neben Kriterium A von Kriterium B und C jeweils mindestens ein Symptom erfüllt sein, von Kriterium D und E müssen mindesten 2 Symptome jeweils erfüllt sein. Weiterhin kommt hinzu, dass die Beeinträchtigung länger als einen Monat bestehen muss (Kriterium F) und ein klinisch signifikantes Leiden sowie soziale, berufliche oder andere Funktionseinschränkungen in wichtigen Bereichen nach sich zieht (Kriterium G). Sie soll außerdem keinen Bezug zu anderen körperlichen Erkrankungen oder den Folgen von Substanzkonsum haben (Kriterium H). In den DSM- 5 Kriterien wurden Erkenntnisse aus der Forschung, die ein besseres Verständnis dieser Erkrankung ermöglichen sollen, berücksichtigt. Dies sind in erster Linie Längsschnittstudien. So wurde das Konzept der verspätet einsetzenden PTBS und deren Symptome (Kriterium J) berücksichtigt (Smid et al., 2009). Das Stressor Kriterium (Kriterium A) wurde überarbeitet. Angst, Hilflosigkeit und Schrecken müssen nicht mehr unmittelbare Reaktionen auf das Trauma darstellen (Adler et al., 2008). Die verschiedenen Manuale zur Definition des Syndroms PTBS unterscheiden sich stark in ihrer Symptombeschreibung. So kann bei der Anwendung der Kriterien von DSM-IV, DSM-V, ICD 10 und der voraussichtlichen ICD 11 nur 1/3 der PatientInnen in allen Klassifikationen diese Diagnose erfüllen (Stein et al., 2014). Dissoziation, hier auch in den DSM-V Kriterien mit den Zusatzsymptomen Derealisation und Depersonalisation (Kriterium I) vertreten, hat einen engen Zusammenhang mit der PTBS. Es gibt Hinweise, dass eine peritraumatische Dissoziation einen moderaten Risikofaktor, eine PTBS zu entwickeln, darstellt (Breh und Seidler, 2007). Sie kann zu den Symptomen der PTBS gehören oder auch bei Fehlen anderer posttraumatischer Symptomatik als Differentialdiagnose in Form einer Dissoziativen Identitätsstörung oder Dissoziativen Amnesie in Betracht kommen. Desweiteren sind als Differentialdiagnosen laut DSM-5 die Anpassungsstörung, die akute Belastungsstörung, Angststörungen und Zwangsstörungen, Depression, Persönlichkeitsstörungen, psychotische Erkrankungen, funktionelle neurologische Erkrankungen und hirnorganische Schäden nach Schädel-Hirn-Traumata zu nennen (American Psychiatric Association, 2013).

Insgesamt ist die Diagnostik der PTBS meist schwierig, da Teil der Erkrankung die Vermeidung von Gedanken bezüglich eines potenziellen Traumas ist. Viele Symptome werden zudem oft nicht bewusst wahrgenommen (Alpträume, „numbing“, Vermeidung und Konzentrationsmangel). Es besteht die Möglichkeit, dass der Patient/die Patientin einen sekundären Krankheitsgewinn hat und deshalb Symptome augmentiert oder aber, dass er zur Normalisierung bzw. Verharmlosung von traumatischen Erlebnissen neigt (Brewin et al., 2008). Es kann außerdem sein, dass PatientInnen sich vorrangig auf somatoforme Symptome, wie muskuloskeletale Schmerzen, neurologische oder gastrointestinale Symptome fokussieren, was ebenfalls eine korrekte Diagnosefindung erschwert (Gupta, 2013). Bisher besteht keine Möglichkeit das Bestehen eines Traumas oder einer PTBS zu objektivieren. Obwohl es derzeit keine Biomarker gibt, die diese Objektivierbarkeit herbeiführen können, setzt man Hoffnung in die Entwicklung solcher (Lehrner und Yehuda, 2014). Dementsprechend ist man derzeit bei der Diagnostik hauptsächlich auf diagnostische Interviews angewiesen. Als bekannte Beispiele sind zu nennen: Der SKID 1 (Wittchen et al., 1997) sowie der CAPS-5 (Weathers et al., 2013).

1.2. Olfaktorik

1.2.1. Anatomie

Die meisten Landsäugetiere haben in ihren beiden Nasenkammern, Rezeptoren und Elemente von 5 spezialisierten neuronalen Systemen:

1. Das olfaktorische Hauptsystem (1. Hirnnerv; Nervus Olfactorius)
2. Das vomeronasale oder akzessorische System
3. Das trigeminale somatosensorische System (5. Hirnnerv; Nervus Trigemini)
4. Das Septal Organ nach Masera
5. Nervus terminalis (0. Hirnnerv)

Das olfaktorische Hauptsystem ist für das Erkennen dessen zuständig, was generell als Geruch bekannt ist. Dabei ist der Nervus Olfactorius verantwortlich für das Geruchsempfinden von Speisen, Getränken und unzähligen anderen Gerüchen. Dieses System funktioniert zudem als Warnsystem für Gifte, ungenießbares Essen und

gefährliche Umweltstoffe (Doty, 2001). Das vomeronasale System ist spezialisiert auf die Verarbeitung von Pheromonen. Es kann so Informationen über Spezies, Geschlecht und Identität erkennen (Breer et al., 2006). Das trigeminale System ist für somatosensorische Empfindungen wie Irritationen, Wärme, Kälte und Kitzeln zuständig. Hier können Reflexe, wie die Sekretion von Schleim und der Inhalationsstop entstehen, um die nasalen Wege und allgemein die Atemwege vor chemischen oder thermalen Verletzungen zu schützen (Doty, 2001). Den unter viertens und fünftens genannten Systemen ist beim Menschen bisher weder eine Funktion noch eine Existenz bestätigt worden. Sie kommen vor allem bei Nagetieren vor. Obwohl Menschen im Verhältnis zu vielen Tierarten eine geringere Anzahl an olfaktorischen Rezeptoren besitzen, scheint ihr Geruchssinn besser als gedacht. Der Mensch braucht nur geringe Schwellenwerte um Gerüche wahrzunehmen. Zusätzlich spielt der Geruch über den retronasalen Weg eine wichtige Rolle für den Geschmack. Dieser Präsentationsweg von Gerüchen scheint beim Menschen ein großes Repertoire an Geruchsdifferenzierungen ermöglicht zu haben und ist wohl auf die kognitive Verarbeitung zurückzuführen, die bei Menschen als wesentlich komplexer gilt (Shepherd, 2004).

Das vomeronasale Organ gibt Aufschluss über den physiologischen Status des Emitters von Pheromonen und anderen chemosensorisch wirksamen Stoffen. Dies reguliert soziale Interaktionen wie zum Beispiel sexuelle Beziehungen (Døving und Trotier, 1998). Es ist ein eigenständiges Organ, welches bei den meisten Säugetieren direkt über dem Gaumen lokalisiert ist und unbewusste Informationen über den sozialen und sexuellen Status eines Individuums der selben Spezies vermittelt (Kambere und Lane, 2007). Auch beim Menschen wird dieses Organ im Zuge der Entwicklung des reproduktiven Systems angelegt. Es zeigen sich aber klare Zeichen der Rückentwicklung dieses Organs und nach heutigem Wissensstand ist es beim Menschen nicht funktional (Trotier et al., 2000). So konnten beim Menschen auch keine neuronalen Strukturen bezüglich des akzessorischen olfaktorischen Systems gefunden werden (Meisami et al., 1998). Dies führt zu der Frage, ob der Mensch überhaupt Pheromone wahrnehmen kann, da ihm dieses System zu fehlen scheint. Ein Pheromon ist ursprünglich „ein chemisches Signal in der Luft, das von einem Individuum in die Umwelt abgegeben wird und die Physiologie und das Verhalten anderer Mitglieder dieser Spezies beeinflussen kann“ (Karlson und Lüscher, 1959). Diese Definition lässt

also jeden chemischen Stoff, der von einem Individuum in die Umwelt abgegeben wird, als potenzielles Pheromon zu und führt an sich schon zu Kontroversen (Savic et al., 2009). Dass Menschen Pheromone produzieren, konnte unter anderem im Smegma, in vaginalen Flüssigkeiten und in apokrinem Sekret nachgewiesen werden. Desweiteren gibt es einige Evidenz dafür, dass Menschen auf interpersonelle Gerüche reagieren und diese Wahrnehmen können (Bhutta, 2007). So konnten ProbandInnen am Geruch eines T-Shirts das Geschlecht des Trägers erkennen (Russell, 1976; Wallace, 1977). Bei Männern wurden zudem höhere Testosteron Werte gemessen, wenn sie an einem T-Shirt einer Frau gerochen haben, die sich in der Follikelphase befand (Miller und Maner, 2010). Andersherum wurden Männer von Frauen als attraktiver wahrgenommen, wenn sie gleichzeitig mit Androstendion exponiert wurden (Saxton et al., 2008). Auch aktuelle Studien unterstützen die These, dass chemische Signale soziale Interaktionen beeinflussen. So konnten bestimmte Polymorphismen in Genabschnitten, die für olfaktorische Rezeptoren codieren, soziosexuellen Verhaltensweisen zugeordnet werden (Henningsson et al., 2017). Dementsprechend stellt sich die Frage, auf welche Art und Weise Menschen Pheromone wahrnehmen können. Dies konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Es gibt Hinweise, dass diese Wahrnehmung in das olfaktorische Hauptsystem integriert ist (Bhutta, 2007). Die Mechanismen bleiben aber derzeit unklar. In der aktuellen Pheromonforschung wird ein großer Schwerpunkt auf Steroide gelegt (Trotier, 2011).

Der Nervus Trigemini innerviert als 5. Hirnnerv unter anderem somatosensorisch die Mundhöhle und Nasenhöhle. Gerüche, die schädlich und/oder ätzend sind, wie beispielsweise Ammoniak, werden nozizeptorisch identifiziert. Viele Gerüche haben eine trigeminale Komponente. Diese kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Auch Menschen, die unter Anosmie leiden, können dadurch Gerüche differenzieren (Laska et al., 1997). Trigeminale und olfaktorische Nervenendigungen in der Nasenhöhle haben enge Lagebeziehungen und scheinen stark zu interagieren, sodass ein Gesamtsinneseindruck entsteht (Livermore und Hummel, 2004).

Das olfaktorische Hauptsystem beginnt im olfaktorischen Epithel. Geruchsstoffe binden dort an G-Protein gekoppelte Rezeptoren von olfaktorischen sensorischen Neuronen (Buck und Axel, 1991). Die Axone der sensorischen Neuronen verlaufen bis zu den

Glomeruli Bulbi Olfactorii und formieren dort glutamaterge Synapsen mit den Dendriten von Mitralzellen und Büschelzellen (Wilson und Mainen, 2006). Auf ihrem Weg vom olfaktorischen Epithel zum Bulbus Olfactorius passieren die Axone die Lamina Cribrosa. An dieser Stelle können die Axone beispielsweise bei Schädeltraumata leicht verletzt werden, was eine Einschränkung des Geruchsvermögen nach sich ziehen kann (Collet et al., 2009). Der Bulbus Olfactorius beinhaltet zudem GABA (γ -Aminobuttersäure)-erge Neurone, wie die Granula Zellen, die von höheren Hirnregionen gesteuert, inhibitorische Effekte auf Mitral- und Büschelzellen ausüben können (Strowbridge, 2009). So können kortikale Hirnregionen afferente olfaktorische Reize schon früh per Feedbackmechanismus beeinflussen. Die Axone der Mitral- und Büschelzellen folgen dann dem Traktus Olfactorius Lateralis und enden in verschiedenen Hirnregionen des basalen Frontallappens und des medialen Temporallappens. Hierbei sind zu nennen: anteriorer olfaktorischer Nucleus, Tuberculum Olfactorium, piriformer Kortex, Amygdala und rostraler enthorinaler Kortex. Diese Areale lassen sich zusammenfassend als der „primäre olfaktorische Kortex“ benennen. Weitere Verschaltungen gibt es dann von den genannten Hirnregionen zum orbitofrontalen Kortex, zur anterioren oder agranularen Inselrinde, zum Hypothalamus, zur lateralen und basolateralen Amygdala, zum perirhinalen Kortex, zum Hippocampus und zum Striatum, also zu Regionen, die mit affektiven Lernprozessen und mit Erinnerung assoziiert sind (Smith, 1901; Gottfried, 2010). Diese paralimbischen und limbischen Areale sind untereinander verknüpft und bilden ein Netzwerk mit ständiger gegenseitiger Regulation und Kommunikation (Mesulam, 1998). Auch die Verbindung vom primär olfaktorischen Kortex zum Bulbus Olfactorius ist bidirektional, sodass eine ständige und durchgängige Top-down-Regulation möglich ist (Kay und Freeman, 1998; Wilson et al., 2006; Sugai et al., 2005). Diese engen Verknüpfungen zwischen emotionsverarbeitenden und olfaktorisch prozessierenden Arealen zeigen sich auch in der Wirkung von Geruch auf physiologische und behaviorale Reaktionen als Antwort auf emotional erregende Ereignisse (Stevenson, 2009).

Der piriforme Kortex, wegen seiner birnenförmigen Anatomie als solcher benannt, ist im „primär olfaktorischen Kortex“ das größte und erste dem Bulbus Olfactorius nachgeschaltete kortikale Organ. Deshalb spielt dieses Areal eine zentrale Rolle im Forschungsgebiet der Olfaktorik (Suzuki und Bekkers, 2007). Dieser sensorisch-

assoziative Paleokortex besteht aus drei Schichten und liegt anatomisch an der medialen Verbindung zwischen Frontal- und Temporallappen. Anatomisch und funktionell kann dieser Kortex in zwei Anteile unterteilt werden. Der anteriore piriforme Kortex, eher dem Frontallappen zugehörig, bekommt eher sensorische Afferenzen aus dem Bulbus Olfactorius, während der posteriore piriforme Kortex eher Afferenzen aus assoziativen Hirnregionen bekommt (Haberly und Price, 1978). Es gibt in den kortikalen Schichten Interneurone, die durch autoassoziative Prozesse bestimmte Geruchsmuster erkennen und so eine bessere Konvergenz bzw. Divergenz je nach Geruchsqualität gewährleisten. Diese Interneurone werden in ihrer Funktion und Neuroplastizität durch höhere Hirnregionen beeinflusst (Wilson und Sullivan, 2011). Zudem finden hier auch wichtige Prozesse wie Habituation und Segmentation von Gerüchen statt (Kadohisa und Wilson, 2006; Linster et al., 2007). Der piriforme Kortex ist bidirektional und ausgiebig mit höheren Hirnregionen verbunden. Hierbei sind von Bedeutung: Der präfrontale Kortex, die Amygdala, der perirhinale und entorhinale Kortex. Zudem gibt es Neurone, die mehrere dieser Organe untereinander verbinden und Axone, die große Strecken zu weiter entfernten Hirnregionen überbrücken und diese so annectieren (Johnson et al., 2000). Dieses groß angelegte Netzwerk mit direkten Verbindungen zu Gehirnarealen und Netzwerken, die Gedanken, Emotionen, Erinnerungen und Verhalten regulieren, zeigt, dass Riechen kein rein sensorischer Prozess ist, sondern mit komplexen funktionell-neurologischen Prozessen vergesellschaftet ist, die beispielsweise das Erkennen von Objekten ermöglichen (Gottfried, 2010). So ist der Mensch fähig Gerüche durch Diskrimination zu unterscheiden, zu erkennen und qualitativ subjektiv einzuordnen (Wilson und Stevenson, 2003). Der piriforme Kortex ist aber, wie zuvor beschrieben, nicht die einzige Struktur des primär olfaktorischen Kortex. Die Zellen des Bulbus Olfactorius bilden auch in den folgenden neurologischen Strukturen Synapsen, die ebenfalls ihre Funktion in der olfaktorischen Wahrnehmung haben. Der anteriore olfaktorische Nucleus (AON) ist eine komplexe und wenig verstandene Struktur. Ihm werden organisatorische Fähigkeiten zugesprochen bei der Verschaltung zu anderen olfaktorischen Hirnregionen. Unter anderem konnten starke bidirektionale Verbindungen zum piriformen Kortex und zum Bulbus Olfactorius nachgewiesen werden. Außerdem wird eine bilaterale Verbindung von Neuronen ausgehend vom anterioren olfaktorischen Nucleus zur anderen Hemisphäre diskutiert. Über die Tenia Tecta besteht zudem eine

Verbindung zum Hippocampus (Brunjes et al., 2005). So konnte in einer aktuellen Studie nachgewiesen werden, dass der AON eine wichtige Rolle bei der Erinnerung von Gerüchen hat und damit eine Verbindung zum Hippocampus darstellt (Aqrabawi und Kim, 2018). Das olfaktorische Tuberculum ist topographisch zwischen AON und piriformem Kortex lokalisiert. Es ist von Bedeutung im Belohnungssystem des Menschen (Ikemoto, 2007). Die Funktionen sind weitgehend unerforscht, mit Ausnahme der Funktion als Verschaltungsstelle zu höheren Hirnregionen (Carriero et al., 2009).

Der enthorinale Kortex, an der ventromedialen Oberfläche des Temporallappens lokalisiert, ist auch monosynaptisch mit dem Bulbus Olfactorius verbunden. Es konnte gezeigt werden, dass diese direkte Verbindung vor allem im rostralateralen Teil besteht. Der mediale Teil wird retrograd über den Hippocampus durch olfaktorische Reize aktiviert (Biella und Curtis, 2000). Der enthorinale Kortex ist die Hauptinformationsquelle für den Hippocampus. Hierbei vermittelt der laterale enthorinale Kortex Informationen über sensorische Eindrücke und stellt diese in Bezug zu bestimmten Orten oder Dingen, während der mediale enthorinale Kortex Eigenbewegungsinformationen und Informationen über die Lokalisation eines Individuums gibt (Hafting et al., 2005; Knierim et al., 2014).

Der Hippocampus ist eine der wichtigsten Strukturen für das Lernen, Denken und die Erinnerung, Erkennung von Mustern, soziales Gedächtnis, Erkennen von Neuerungen, Belohnung, Emotionen, Motivation und Navigation (Ding und van Hoesen, 2015). Der Hippocampus gehört nicht zum primär olfaktorischen Kortex, sondern ist wie zuvor erwähnt über den enthorinalen Kortex, aber auch über die Amygdala bisynaptisch mit dem Bulbus Olfactorius verbunden und wird indirekt oder direkt von allen Sinnesmodalitäten erreicht. So wird dem Hippocampus die Fähigkeit zugesprochen zwischen verschiedenen Sinnesmodalitäten zu assoziieren (Gottfried und Dolan, 2003). Desweiteren ist er essentiell für das Entstehen von episodischem Gedächtnis. Wichtig bei diesem Prozess ist Autoassoziation. Es werden also neue Reize mit bekannten Reizen und Erinnerung gekoppelt, verglichen und assoziiert. Dieser Prozess ist ständig fortlaufend. Demnach wird also ständig aktuelle Information mit vergangener Information über die Umgebung verglichen und neu assoziiert (Rolls, 2010). Dies impliziert, dass bestimmte Orte, Objekte und Reize mit Zeitpunkten verknüpft werden. Zudem unterhält

er neuronale bidirektionale Verbindungen über den parahippocampalen Gyrus und perirhinalen Kortex zum temporalen, parietalen und präfrontalen Neokortex und Verbindungen zu Corpora Mamilla und Nuclei Thalamici Anteriores (Kesner und Rolls, 2015).

Die Amygdala ist monosynaptisch mit dem Bulbus Olfactorius verbunden und gehört damit zum „primär olfaktorischen Kortex“. Diese mandelförmige Formation, tief im Temporallappen lokalisiert, spielt eine wichtige Rolle in der Emotionsentstehung, Angstkonditionierung und bei Lernprozessen. Die Nuclei der Amygdala können in 3 Gruppen unterteilt werden: 1) Die basolaterale Gruppe, 2) die superfizielle, kortikale Gruppe und 3) die zentromediale Gruppe. Die Amygdala bekommt Afferenzen von allen sensorischen Modalitäten: Olfaktorische, somatosensorische, gustatorische, viszerale, auditorische und visuelle. Nahezu alle Regionen des olfaktorischen Systems projizieren in den amygdaloiden Komplex. Die Verbindungen zum olfaktorischen System sind stets bidirektional. Efferenzen der Amygdala projizieren hauptsächlich in kortikale Regionen, hypothalamische Regionen und Hirnstammregionen. Die basolaterale Kerngruppe hat die engste Konnektivität zum medialen Temporallappen und hat damit die größte Bedeutung für assoziatives Lernen. Die Nuclei der Amygdala sind jedoch stark untereinander neuronal vernetzt (Sah et al., 2003). Die Neurone des Bulbus Olfactorius projizieren in den periamygdaloiden Kortex, den anterioren und posterioren kortikalen Nukleus und den medialen Nukleus. Besonders bei unangenehmen Gerüchen, also bei negativer emotionaler Verarbeitung, ist die Amygdala aktiv (Gottfried et al., 2002). Dass die Amygdala bei der Evaluation von Gerüchen als angenehm oder unangenehm aktiv ist, wird angenommen (Zald und Pardo, 1997). Es gibt aber auch die Vermutung, dass die Amygdala eher auf die Intensität eines Geruches reagiert (Anderson et al., 2003). Eine Studie von Winston et al. (2005) konnte aber zeigen, dass die Amygdala auf neutrale Gerüche, egal mit welcher Intensität, keine Aktivität zeigt. So ist die Aufgabe der Amygdala am ehesten die Verarbeitung von emotional erregenden Gerüchen und deren Intensität. Die linke Amygdala zeigt sich dabei eher bei unangenehmen Gerüchen aktiv, während die rechte Amygdala eher bei angenehmen Gerüchen aktiv ist. Es konnte zudem bei speziellen sozialen olfaktorischen Stimuli wie Schweiß eine Aktivierung der linken Amygdala ermittelt werden. Simultan zur Amygdalaaktivierung ist meist eine Aktivierung im orbitofrontalen Kortex, im piriformen Kortex und in der Inselrinde

zusehen. Dies unterstreicht die starken neuronalen Verbindungen dieser Regionen (Patin und Pause, 2015). Desweiteren ist die Amygdala essentiell beim Erkennen von Gerüchen, Erinnerung und dem Erstellen von Erinnerung an Gerüche. Bei Menschen ohne Amygdala konnten diese Prozesse nicht stattfinden und bei nur unilateraler Amygdala waren diese Prozesse defizitär (Buchanan et al., 2003). Die Amygdala verbindet das sensorische und das limbische System und ist damit bedeutend für Emotion und Motivation im Bezug auf sensorische Reize (McDonald und Mott, 2017). Die enge Verschaltung zwischen Amygdala und olfaktorischem Epithel (zwei Synapsen) scheint ein Grund zu sein, warum im Vergleich zu auditorischen und visuellen Stimuli olfaktorische Stimuli eine starke emotionale Komponente vorweisen (Royet et al., 2000).

Die weitere Verschaltung des olfaktorischen Systems ist für eine sensorische Qualität untypisch. So bilden monosynaptische Verbindungen vom piriformen Kortex zum orbitofrontalen Kortex eine direkte Verbindung zum Neokortex ohne den Thalamus zwischen zu schalten. Seine Funktionen, wie bewusste Wahrnehmung, intercorticale Kommunikation, das Herausstellen bestimmter Merkmale und Reizkontrolle sind also nicht nötig oder werden von anderen Strukturen übernommen (Gottfried, 2010). Zusätzlich gibt es aber auch eine Verbindung zum mediodorsalen Thalamus mit Weiterleitung zum orbitofrontalen Kortex. Der mediodorsale Thalamus ist wichtig bei kognitiven Funktionen, wie zielgerichtetem Verhalten und Arbeitsgedächtnis. Bezüglich des olfaktorischen Systems hat er eine Funktion bei der Differenzierung von Gerüchen (Courtiol et al., 2018). Zudem gibt es Hinweise, dass dieser indirekte Verschaltungsweg verantwortlich ist für die gerichtete Aufmerksamkeit bezüglich olfaktorischer Reize (Plailly et al., 2008). Auch über die Amygdala, den Hypothalamus und parahippocampale Cortices wird der orbitofrontale Kortex erreicht (Barbas et al., 2003).

Der orbitofrontale Kortex, an der ventralen Oberfläche des basalen präfrontalen Kortex lokalisiert, ist beim Menschen eine wichtige Struktur bei der Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung. Er bekommt Afferenzen von allen sensorischen Modalitäten. Viszerale Afferenzen und Verbindungen zum posterioren und anterioren Gyrus Cinguli sowie zum Hippocampus bestehen ebenfalls. Insgesamt zählt er zu den bestvernetzten Regionen des Cerebrum (Kringelbach und Rolls, 2004). Es konnte gezeigt werden, dass der orbitofrontale Kortex eine sehr heterogene Region ist, die verschiedene neuronale

Funktionen ausführt. Diese Funktionen sind auch anatomisch unterschiedlich lokalisiert. So ist der zentrale posteriore Teil eher für die Geruchsdetektion verantwortlich, während der rostrale Anteil mehr für assoziatives Lernen, Arbeitsgedächtnis und Kurz- und Langzeitgedächtnis von Gerüchen verantwortlich ist. Zudem zeigte sich bei der Evaluation von Reizen als angenehm vermehrt Aktivität im medialen Anteil und bei unangenehmen Reizen eine Aktivität in lateralen Anteilen (Gottfried, 2006). Eine weitere Funktion des orbitofrontalen Kortex stellt das Zusammenführen von sensorischen Reizen wie gustatorischer, somatosensorischer, olfaktorischer, auditiver und visueller Reize dar. Diese Reize werden durch gelernte Assoziationen evaluiert. So kann zum Beispiel ein Geschmack oder Geruch mit Belohnung oder Bestrafung verknüpft werden und dann einem Lebensmittel ein bestimmter Belohnungseffekt zugeordnet werden (Rolls, 2012). Nicht nur Belohnung, sondern auch die subjektive Evaluation eines Reizes als angenehm oder unangenehm, wird durch den orbitofrontalen Kortex vermittelt (Kringelbach, 2005). Dass der orbitofrontale Kortex auch eine wichtige Rolle bei der Entscheidungsfindung und der Entstehung von Emotionen hat und autonome Reaktionen, wie Hautleitfähigkeit und Herzfrequenz vermittelt, konnte in Studien ermittelt werden, die bei Verlust dieses Hirnareals Defizite in diesen Bereichen zeigten (Damasio, 1995; Bechara et al., 1996). In einer Fallstudie zeigte sich weiterhin, dass für die bewusste Wahrnehmung von Gerüchen der rechte orbitofrontale Kortex essentiell ist (Li et al., 2010).

Wie aus den Ausführungen ersichtlich wird, überschneiden sich die geruchsverarbeitenden zerebralen Regionen mit den emotionsverarbeitenden zerebralen Regionen oder stehen in enger neuronaler Verbindung. Gegenseitige Regulation und Interaktion bishin zum Geruchsrezeptor im Bulbus Olfactorius bestimmen die jeweilige Wahrnehmung und Verarbeitung olfaktorischer Reize.

1.2.2. Verarbeitung von chemosensorischen sozialen Reizen

Wie bereits im Abschnitt Anatomie beschrieben wurde, nutzen Tiere chemosensorische Reize als Kommunikationsmittel. Diversen Tierstudien konnten die unterschiedlichsten Funktionsweisen und Effekte chemosensorischer Reize herausstellen. Hierbei konnte

gezeigt werden, dass chemosensorische Reize Information über die Reproduktionsfunktion geben, sexuelles Verhalten beeinflussen, maternales Verhalten induzieren, Vermeidungsverhalten gegenüber gestressten Artgenossen induzieren, Aggressivität und Dominanz induzieren, als Duftmarker dienen, Arousalveränderungen induzieren können und durch Konditionierung präferiert werden (Eisenberg und Kleiman, 1972). Tiere können diese Informationen und auch weitere, wie die physiologische Konstitution des Emitters, das Erkennen von Fressfeinden und anderer Individuen derselben Spezies, aus Pheromonen generieren. Über das vomeronasale Organ, das Septal Organ, das Grünbergganglion und das olfaktorische Hauptsystem können die Pheromone erkannt werden (Døving und Trotier, 1998; Wyatt, 2003; Liberles, 2014). Beim Menschen existieren davon nur das vomeronasale Organ, jedoch nicht funktionell, und das olfaktorische Hauptsystem (Liberles, 2014). Es konnte festgestellt werden, dass der Mensch fünf vomeronasale Typ-1 Rezeptor Gene besitzt. Diese werden in der olfaktorischen Mucosa exprimiert. Eine Aktivierung eines dieser Rezeptoren erzeugte eine neuronale Aktivierung außerhalb des olfaktorischen Hauptsystems in limbischen Bereichen (Amygdala, Hippocampus) und löste eine geschlechtsspezifische Reaktion in hypothalamischen Regionen aus, die zu einer Hormonfreisetzung führen könnten (Wallrabenstein et al., 2015). Ob Pheromone beim Menschen funktionell aktiv sind wird diskutiert. Vermutungen bezüglich der in manchen Studien beobachteten, jedoch stark diskutierten Wirkung von Pheromonen sind unter anderem die Hypothesen, dass Pheromone regulierende Auswirkungen auf den Menstruationszyklus bei Frauen haben, dass das Erkennen des Geschlechts durch axillaren Schweißgeruch möglich ist, dass Mütter ihre Neugeborenen Kinder am Geruch erkennen können, dass Menschen in Angstsituationen ihren Körpergeruch verändern, dass männlicher Schweiß Stimmungsveränderungen bei Frauen hervorrufen kann und, dass sie Einflüsse auf die sexuelle Attraktivität haben können. Dies sind Hinweise, dass zumindest eine limitierte Rezeption von Pheromonen auch beim Menschen erfolgt. Der Mechanismus ist jedoch unklar (Wysocki und Preti, 2004). Neuere Theorien gehen davon aus, dass kommunikative Körpergerüche nicht aus einem einzigen Molekül bestehen, also ein bestimmtes Pheromon nicht an einem bestimmten Rezeptor binden kann. Es handelt sich bei diesen Körpergerüchen vielmehr um ein bestimmtes Schema an Molekülen, das durch assoziativ erlernte Geruchserinnerung in einem bestimmten Kontext erkannt

werden kann und so Einflüsse auf Verhalten oder Emotion haben kann (Groot et al., 2017). Desweiteren konnte herausgestellt werden, dass bei der Konfrontation mit Körpergerüchen andere Hirnareale aktiv sind, als bei der Verarbeitung von anderen Gerüchen. Es konnte vermehrt Aktivität im anterioren Gyrus Cinguli, einer Region, die für Aufmerksamkeitsregulation zuständig ist, im posterioren Gyrus Cinguli, eine Region, die für Emotionsregulation zuständig ist, im Gyrus Angularis, einer Region, die ein visuelles Körperbild herstellen und verändern kann, und im okzipitalen Kortex, einer Region im primär visuellen Kortex, die in erster Linie mit visueller Verarbeitung assoziiert ist, der aber auch olfaktorische Verarbeitungsassoziation zugesprochen wird, festgestellt werden (Lundström und Olsson, 2010; Lundström et al., 2007). Hierbei konnte zudem festgestellt werden, dass der Geruch von Fremden, im Gegensatz zum Eigengeruch oder dem von Freunden, Areale wie die Amygdala und die Inselrinde aktiviert, die mit negativer Emotion/Geruchsevaluation assoziiert sind (Lundström et al., 2007). Funktionen dieser Körpergeruchswahrnehmung laufen unbewusst ab. Beispiele hierfür sind das Erkennen von Menschen mit ähnlichem Human Leukocyte Antigen (HLA) Typ zur Vermeidung von Inzucht und das Erkennen wichtiger emotionaler Stimuli wie Angst (Pause, 2012). Wie zuvor besprochen, können Ratten durch Pheromone mit anderen Ratten interagieren und ihnen einen Alarmstatus mitteilen (Kikusui et al., 2001). Bei Menschen funktioniert dieser Warnmechanismus auf andere Art und Weise auch. So konnte bei ProbandInnen, induziert durch die Präsentation von zuvor in einer Stresssituation exprimierten Schweiß, eine erhöhte Schreckreaktion und eine Evaluation von Gesichtern als ängstlicher oder bedrohlicher festgestellt werden (Pregn et al., 2006; Mujica-Parodi et al., 2009; Zhou und Chen, 2009). Frauen scheinen für diese Art sozioemotionale Interaktion empfänglicher zu sein (Pause et al., 2010). Dies deckt sich mit der Studienlage, dass Frauen auf soziale Reize generell stärker reagieren (Li et al., 2008; Proverbio et al., 2008). Es ließ sich zudem beobachten, dass angstassoziierter Schweiß in seiner olfaktorischen Verarbeitung eher Hirnbereiche aktiviert, die sozioemotionale Verarbeitung (u.a. Körpererkennung, Gesichtserkennung) leisten, wie den Gyrus fusiformis, Hirnbereiche, die empathische Gefühle verarbeiten, wie Insula, Precuneus und Gyrus Cinguli und aufmerksamkeitskontrollierende Hirnbereiche, wie den Thalamus und den dorsomedialen präfrontalen Kortex (Pause, 2012; Pregn-Kristensen et al., 2009) und zusätzlich den Hippocampus (Wudarczyk et al., 2016).

Dahingegen wurde stressassoziiertes Schweiß eher in der Amygdala verarbeitet (Mujica-Parodi et al., 2009). Es konnte sich zeigen, dass olfaktorische angstspezifische Chemosignale, in Form von Schweiß vom Sender abgegeben, beim Empfänger einen ängstlichen Gesichtsausdruck und vermehrte sensorische Erfassung (Augenbewegungen, tieferes Einatmen durch die Nase) erzeugten, während olfaktorische ekelspezifische Chemosignale beim Empfänger einen ekelspezifischen Gesichtsausdruck und sensorische Ablehnung erzeugten. Dies führt zu der Annahme, dass Emotionen über das olfaktorische System kommuniziert werden können (Groot und Am Smeets, 2017). Es konnte zudem beobachtet werden, dass Oxytocin einen hemmenden Effekt bezüglich der Verarbeitung chemosensorisch wahrgenommener olfaktorischer Stressreize hat (Maier et al., 2019). In Zusammenschau dieser Erkenntnisse spricht vieles für eine rezeptorische Aufnahme von Geruchsinformationen über das olfaktorische Hauptsystem, jedoch scheinen chemosensorische soziale Reize (Pheromone) anders neuronal verarbeitet zu werden.

1.2.3. Olfaktorische Dysfunktion bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen

Die Gründe für eine olfaktorische Dysfunktion sind sehr vielfältig. Ätiologisch kann man sie in periphere und zentrale Ursachen unterteilen. Periphere Ursachen sind sensorisch neuronale Gründe und nasale Obstruktionen, auf die hier aufgrund der Schwerpunktsetzung der vorliegenden Studie nicht detaillierter eingegangen wird. Die zentralen Ursachen betreffen das zentrale Nervensystem. Symptomatisch können diese unterteilt werden in Parosmie (Veränderte Geruchswahrnehmung), Dysosmie (Schwierigkeiten bei Identifikation eines Geruchs) und Phantosmie (Verarbeitung eines Geruchs ohne dessen Existenz) (Patel und Pinto, 2014).

Mit dem Alter nimmt der Geruchssinn stetig ab. Bei Männern scheint dies stärker ausgeprägt zu sein als bei Frauen. Die Gründe hierfür sind vielfältig und können neben peripheren Ursachen (z.B. Ossifikation der Lamina cribrosa, Abnahme der Rezeptoren) die Zunahme an neurodegenerativen Erkrankungen sein (Doty). Olfaktorische Dysfunktion ist ein weitverbreitetes und frühes Symptom neurodegenerativer Erkrankungen wie insbesondere Morbus Parkinson und anderer Synucleinopathien, wie

Lewy-Body-Demenz und Morbus Alzheimer. Die neuropathologischen Veränderungen involvieren alle Bereiche des olfaktorischen Systems und es kommt zu Ablagerungen von pathologischen Proteinen, α -Synuclein, neurofibrillären Tangles, Lewy-Körperchen und Neuriten in den entsprechenden Arealen, die dann oxidativen Schaden, Neuroinflammation und Zelltod induzieren. Deshalb werden auch Biopsien aus dem olfaktorischen Epithel als Screening Methode für diese Erkrankungen diskutiert (Attems et al., 2014). Weitere Neurodegenerative Erkrankungen, die mit olfaktorischer Dysfunktion vergesellschaftet sind, lauten: Familiäre Ataxie (Moscovich et al., 2012), Posteriore Kortikale Atrophie (Witoonpanich et al., 2013), Chorea Huntington (Barrios et al., 2007), Frontotemporale Demenz (McLaughlin und Westervelt, 2008), Myasthenia Gravis (Leon-Sarmiento et al., 2012), Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) (Lee et al., 2009), Scrapie (Corona et al., 2009), Morbus Wilson, Hämochromatose (Dziewulska et al., 2013), Multiple Sklerose (Zivadinov et al., 1999) und einige Weitere. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass Menschen mit Down Syndrom mit Apolipoprotein E4 nicht nur ein erhöhtes Risiko für Morbus Alzheimer haben, sondern auch ein erhöhtes Risiko für olfaktorische Dysfunktion haben (Sliger et al., 2004).

Auch Infektionen, Toxine, Nanopartikel und Schwermetalle können neuronale Strukturen des olfaktorischen Systems beschädigen (Doty). So können Schwermetalle über die Nase aufgenommen werden und finden ihren Weg ins zentrale Nervensystem (Tjälve und Henriksson, 1999). Auch Rauchen stellt einen Risikofaktor für den Verlust des Geruchsinns dar (Vennemann et al., 2008).

Bei Epilepsie scheinen besonders rechtsseitige Foci Schwierigkeiten bei der Geruchserkennung auszulösen. Bilaterale Foci bedingen Defizite bei der Geruchsdiskrimination, Lang- und Kurzzeitgeruchsgedächtnis und Geruchsbenennung (Doty).

Es ließ sich feststellen, dass Schädeltraumata ein häufiger Faktor für Anosmie sind (Doty et al., 1997). Bei etwa der Hälfte der Betroffenen konnte sich der Geruchssinn aber zumindest teilweise wieder erholen (London et al., 2008).

Olfaktorische Dysfunktionen treten auch bei einigen psychiatrischen Erkrankungen vermehrt auf und können sogar als kognitiver Marker betrachtet werden. Während bei

neurodegenerativen Erkrankungen meist alle Aspekte des Geruchserlebens betroffen sind, können bei psychiatrischen Erkrankungen unterschiedliche Aspekte des Geruchserlebens betroffen sein. Diese Aspekte können der Geruchsschwellenwert, die Geruchsidentifikation und die Geruchsdiskrimination sein (Atanasova et al., 2008).

Bei der Schizophrenie zeigte sich eine erhöhte Geruchsschwelle und eine verminderte Fähigkeit für Geruchsidentifikation (Turetsky et al., 2003). Weitere Studien konnten zeigen, dass auch die Diskrimination und das Geruchsgedächtnis beeinträchtigt sind. Es wurden bei Schizophrenie Veränderungen in Hippocampus, Amygdala, Parahippocampalem Gyrus, orbitofrontalem Nucleus und dorsomedialen Thalamus beobachtet (Good und Sullivan, 2015). Auch Prozesse wie die emotionale Evaluation von Gerüchen sind verändert. Gerüche werden positiver bewertet. Diese Veränderung hat auch Auswirkungen auf die soziale Funktionalität dieser Menschen (Cumming et al., 2011). Die olfaktorische Dysfunktion wird also auf die gemeinsame pathologische lokale neuronale Verarbeitung von olfaktorischen und sozioemotionalen Informationen zurückgeführt. Auch bei Menschen mit hohem Risiko, eine Schizophrenie zu entwickeln, konnten Geruchsidentifikationsschwierigkeiten festgestellt werden (Takahashi et al., 2018).

Auch affektive Erkrankungen sind von olfaktorischer Dysfunktion betroffen. Einige Studien konnten ermitteln, dass die Sensitivität für Gerüche bei einer affektiven Erkrankung erhöht ist, also die Gerucherkennungsschwelle erniedrigt ist. Zudem zeigte sich, dass die Identifikationsfähigkeit eines Geruchs vermindert sein kann. Die Studienlage ist jedoch nicht eindeutig. Einige Studien konnten diese Beobachtungen nicht bestätigen. Im Rahmen einer Therapie scheinen sich olfaktorische Dysfunktionen aber zu verbessern (Taalman et al., 2017). Es konnte beobachtet werden, dass Menschen mit Depression Gerüche eher negativ emotional assoziieren und Menschen mit Bipolarer Störung Gerüche eher positiv emotional assoziieren (Schablitzky und Pause, 2014). Weiterhin zeigte sich, dass die Identifikationsfähigkeit von Gerüchen bei Bipolarer Störung vermindert sein kann, ausgeprägter als bei der unipolaren Depression (Kazour et al., 2017). Es wird zudem diskutiert, dass bei psychotischen Symptomen einer affektiven Störung die olfaktorische Beeinträchtigung vermehrt auftritt (Kamath et al., 2018).

Auch bei der Panikstörung und der Zwangsstörung konnten Auffälligkeiten festgestellt werden. So zeigten sich in einer Studie bei Zwangsstörungen ein erniedrigter Geruchsschwellenwert und verminderte Identifikation und Diskrimination (Segalàs et al., 2011). Bei der Panikstörung konnte lediglich ein erniedrigter Schwellenwert festgestellt werden, der mit erhöhter Aufmerksamkeit verbunden wurde (Burón et al., 2015).

Aussagen über psychiatrische Erkrankungen in der Kindheit und ihren Einfluss auf die Olfaktorik sind auf Grund der dünnen Studienlage schwer zu treffen. Es wird diskutiert, ob der Geruchssinn bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung geschärft ist und bei Autismus die Identifikationsfähigkeit vermindert ist (Schecklmann et al., 2013).

Insgesamt lässt sich erkennen, dass viele neuropsychiatrische Erkrankungen den Geruchssinn betreffen können. Viele Einflüsse sind hier noch nicht endgültig erforscht. Dennoch kann man zumeist an der Lokalisation der pathologischen neuronalen Korrelate einer Erkrankung ablesen, inwiefern der Geruchssinn betroffen ist, da die olfaktorische Verarbeitung zumeist auch in diesen Bereichen der sozioemotionalen Wahrnehmung und Verarbeitung stattfindet und somit auch von dieser Erkrankung betroffen ist.

1.2.4. Olfaktorik und Trauma

Geruch kann starke Emotionen hervorrufen, da das olfaktorische System und emotionsverarbeitende Systeme eng verknüpft sind. So zeigen sich Gerüche, die mit traumatischen Situationen gekoppelt sind, als Auslöser für Intrusionen. Es entsteht eine Sensitivierung bezüglich dieser Gerüche (Cortese et al., 2015). Es konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass olfaktorische Reize mit bestimmten Kontexten von hohem Stress gekoppelt werden können und nach eingetretenem Lernprozess der alleinige olfaktorische Reiz eine Angstreaktion hervorrufen kann. Dieser erlernte Prozess kann dann kaum noch moduliert werden (Cohen et al., 2009). Dementsprechend konnte bei Kriegsveteranen beobachtet werden, dass sie bei Dieselgeruch Symptome einer PTBS und Angst zeigten und die Amygdala aktiv war im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die diese Reaktionen nicht zeigte (Vermetten et al., 2007). Eine weitere Studie fand heraus, dass akuter Stress sich positiv auf den

Geruchssinn auswirkt. Es wurde eine erhöhte Identifikationsfähigkeit und eine erhöhte Intensitätsevaluation von Gerüchen beobachtet. Dies wurde auf eine erhöhte Cortisolausschüttung zurückgeführt. Im Gegensatz dazu konnte Zorn, ein Ausdruck von unkontrolliertem Stress, eine verschlechterte Identifikationsfähigkeit induzieren (Hoenen et al., 2017). So ist es nicht verwunderlich, dass es bei PTBS, einer Erkrankung die durch unkontrollierten Stress und eine Dysregulation der Cortisolausschüttung gekennzeichnet ist, zu einer verminderten olfaktorischen Funktion kommt. Dem entsprechend konnte bei an PTBS leidenden Kriegsveteranen eine verminderte olfaktorische Identifikationsfähigkeit nachgewiesen werden (Vasterling et al., 2000). Eine weitere Studie konnte diese verminderte olfaktorische Identifikationsfähigkeit untermauern und fand zusätzlich eine erhöhte Aggressivität und Impulsivität in der PTBS ProbandInnengruppe. Die Ergebnisse wurden auf eine Dysfunktion des orbitofrontalen Kortex und damit auf einen Mangel an sozioemotionalen Lernprozessen zurückgeführt (Dileo et al., 2008). Eine weitere aktuelle Studie von Cortese et al. (2018) hat ebenfalls den Zusammenhang zwischen Olfaktorik und PTBS bei Kriegsveteranen untersucht. Es zeigte sich, dass der Geruchsschwellenwert bei PTBS ProbandInnen kurz nach dem Trauma niedrig war, während er mit mehr zeitlicher Distanz zum Trauma hoch war. Bei den KontrollprobandInnen war er zu jeder Zeit gleich hoch. Bei der Identifikationsfähigkeit verhielt es sich ähnlich, mit Zunahme der Zeit zwischen Trauma und Testung wurde sie bei PTBS ProbandInnen schlechter. Bezüglich der Intensitätsevaluation eines traumaassoziierten Geruchs zeigte sich, dass diese sowohl bei der Gruppe mit Trauma aber ohne PTBS, als auch bei der PTBS Gruppe kurz nach dem Trauma hoch bewertet wurde. Bei der Gruppe ohne PTBS nahm diese Intensitätsbewertung mit Distanz zum Trauma ab, bei der PTBS Gruppe nicht. Im bildgebenden Verfahren konnte aber kein Korrelat in olfaktorisch verarbeitenden Regionen gefunden werden. Es konnte jedoch eine Hyperaktivierung in somatosensorischen Cortices im Vergleich zum Kontrollgeruch festgestellt werden. Sodass die Annahme naheliegt, dass dem trigeminalen System, als Kompensation des Funktionsverlusts im olfaktorischen Hauptsystem, eine größere Rolle als geruchserkennendes System zukommen könnte (Cortese et al., 2018). In einer weiteren Studie konnte ermittelt werden, dass eine bessere olfaktorische Identifikationsfähigkeit mit einem erhöhten Risiko für PTBS einhergeht (Hough, 2015). Dies könnte implizieren,

dass der Verlust von olfaktorischen Verarbeitungsmechanismen oder generell der Verlust sensorischer Fähigkeit als Schutzmechanismus vor Sensitivierung und damit PTBS zu sehen ist.

In einer weiteren Studie ließ sich erkennen, dass bei an PTBS Erkrankten eine bessere Geruchsidentifikationsfähigkeit bestand und der Geruchsschwellenwert sich im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht unterschied, was im Kontrast zu den oben genannten Studien steht. Zudem konnte festgestellt werden, dass bei an PTBS Erkrankten eine höhere Sensitivität und schnellere Reaktion bei unangenehmen Gerüchen besteht. Das Kriterium Kindheitstrauma hatte dabei keinen Einfluss auf die Geruchsidentifikation oder die höhere Sensitivität gegenüber unangenehmen Stimuli (Croy et al., 2010b).

Bei Frauen mit Kindheitstraumata konnte im Gegensatz zur Kontrollgruppe beobachtet werden, dass angenehme und neutrale olfaktorische Stimuli eine vermehrte Aktivierung im präzentralen Frontallappen, im mittleren Temporallappen, im posterioren Parietallappen, im Okzipitallappen und im posterioren Gyrus Cinguli auslösen. Im primären olfaktorischen Kortex gab es keinen Unterschied. Verminderte Aktivierung war im anterioren Gyrus Cinguli, im Hippocampus und im orbitofrontalen Kortex auszumachen. Da die aktiven Areale motorische, sensorische und assoziative Funktionen verbinden, lässt sich vermuten, dass auch ein neutraler olfaktorischer Stimulus bei Menschen mit Kindheitstraumata eine erhöhte assoziative Aktivität verursacht (Croy et al., 2010a).

Eine Studie von Croy et al. (2013) konnte bei Erwachsenen mit Kindheitstraumata neben einem reduzierten Geruchsschwellenwert und verringerter Identifikationsfähigkeit kleinere Bulbi Olfactorii feststellen. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass in der kritischen Phase der Neuroplastizität Traumata die Neurogenese hemmen könnten. Eine weitere Studie fand heraus, dass bei von Kindheitstraumata Betroffenen mit PTBS kleinere Bulbi Olfactorii als bei solchen ohne PTBS vorlagen (Nwulia et al., 2017).

Zusammenfassend zeigen diese Erkenntnisse, dass Gerüche stark traumaassoziiert werden können und dass laut der Mehrzahl der Studien Traumatisierungen mit einem eingeschränkten Geruchsvermögen in Verbindung mit einer Sensibilisierung auf bestimmte traumaassoziierte Reize einhergehen. Da in der Kindheit eine erhöhte

Neuroplastizität vorhanden ist, scheint bei solcher Art Traumata eine stärkere funktionelle und anatomische Veränderung vorzuliegen (Davidson und McEwen, 2012). Der Geruch birgt jedoch auch Chancen für die Therapie. So wird seine Effektivität für die Virtuelle-Realitäts-Expositionstherapie beschrieben (Aiken und Berry, 2015).

1.3. Ziele der vorliegenden Studie und Hypothesen

Während es zahlreiche Studien bezüglich des Einflusses von Kindheitstraumata auf die Verarbeitung sozialer visueller Bedrohungsreize gibt, ist die Verarbeitung sozialer olfaktorischer Reize bei frühtraumatisierten Menschen noch weitestgehend unerforscht, obwohl chemosensorische Reize eine bedeutende Rolle innerhalb von sozialen Interaktionen spielen. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Auswirkungen traumatischer Erlebnisse in der Kindheit auf die neuronale Verarbeitung sozialer olfaktorischer Reize zu untersuchen, um ein genaueres Verständnis der Pathophysiologie frühtraumatisierter Menschen sowie die Entwicklung spezifischer Behandlungsansätze in der Therapie zu fördern. Das Ausmaß der Kindheitstraumatisierung (Childhood Maltreatment, CM) wird dabei operationalisiert durch den Summenwert des CTQ. Aufgrund des bisherigen Forschungsstandes bezüglich der Verarbeitung sozialer visueller Reize bei Frühtraumatisierten Menschen ergeben sich bei der vorliegenden Arbeit folgende Hypothesen.

1. Bei der Konfrontation mit Stressschweißgeruch im Verhältnis zu der Konfrontation mit Sportschweißgeruch werden Gesichter häufiger als ängstlich eingestuft, je höher der CTQ Summenwert ausfällt, also je stärker das Ausmaß der Kindheitstraumatisierung ist. Unter der nicht-sozialen Geruchsbedingung sollte es nicht zu diesem Effekt kommen.
2. Es gibt einen modulatorischen Effekt von Kindheitstraumata (CTQ Summenwert) auf die neuronale Verarbeitung sozialer olfaktorischer bedrohungsassoziiertes Reize (Stress>Sport). Dieser modulatorische Effekt sollte sich unter der nicht-sozialen Geruchsbedingung nicht zeigen.

Bezüglich der neuronalen Verarbeitung wurden die Gehirnregionen fokussiert, die sich in vorausgegangenen Arbeiten als anatomische Verarbeitungsregionen von Geruch

und Emotion herausgestellt haben (Gottfried, 2010) und die bei der Verarbeitung von sozialen olfaktorischen Stressreizen von besonderem Interesse sind (ROI-Regions of Interest). Hierbei sind zu nennen: Amygdala (Mujica-Parodi et al., 2009), Anteriorer Gyrus Cinguli (Prehn-Kristensen et al., 2009), Hippocampus (Wudarczyk et al., 2016) und lateraler bzw. medialer orbitofrontaler Kortex. Zusätzlich wurde auch der Gyrus fusiformis als Gesichtserkennungsareal (LaBar et al., 2003; Vuilleumier und Pourtois, 2007; Kawasaki et al., 2012) beobachtet, da er in Studien bei der Verarbeitung von emotionalen Gesichtern unter sozialen chemosensorischen Stressreizen Aktivierung gezeigt hat (Pause, 2012).

Mit der Eingrenzung der vermuteten Effekte auf den Kontrast zwischen Stressschweißbedingung und Sportschweißbedingung zur Operationalisierung der Stressspezifität, könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie einen Hinweis auf die modulatorische Wirkung von Kindheitstraumata auf die Bewertung und neuronale Verarbeitung sozialer, chemosensorischer Bedrohungsreize liefern.

1.4. Vorstudie

Die folgenden Materialien und Ergebnisse der Vorstudie aus Maier et al. (2019) werden detaillierter beschrieben, um ein Verständnis für die Ergebnisse dieser Studie sicherzustellen, da sie Voraussetzungen für die Erkenntnisse der Hauptstudie darstellen.

1.4.1. Probanden

Aus einer unabhängigen Stichprobe von 30 gesunden männlichen Probanden (Mittelwert \pm SA Alter, 23.30 \pm 2.67 Jahre) wurden olfaktorische Stimuli in Form von Achselschweiß gewonnen, die zum einen nach einem Fahrradergometertraining (Sport Bedingung) und zum anderen nach einem TSST (Trier Social Stress Test) (Kirschbaum et al., 1993) (Stress Bedingung) an zwei Terminen mit ein paar Tagen Abstand abgenommen werden konnten. Zuerst wurde dabei die Sport Bedingung durchgeführt. Alle zur Gewinnung der olfaktorischen Stimuli eingeladenen Probanden (im Folgenden ‚Schweißspender‘ genannt) waren Nichtraucher und wiesen weder eine somatische

noch eine psychiatrische Krankheitsgeschichte auf, nahmen keine Medikamente ein und betrieben keinen Drogen oder Alkohol Missbrauch. Dies wurde durch das Mini-international Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998) sichergestellt. Alle Spender hatten keine Kenntnis vom Zweck des experimentellen Vorgehens und stimmten einem strikten Protokoll zur Prävention von Körpergeruchskontamination 24 Stunden vor der Schweißspende zu. Dieses beinhaltete Abstinenz von Geruchsstarken Speisen (Knoblauch, Spargel, stark gewürztem Essen), Alkohol, Koffein, exzessivem Sport und Duftstoffen (Parfume, Deodorants, Antitranspirantien, Aftershaves, Body Lotion, Duschgel und Haarprodukte). Am Tag der Probengewinnung wurden die Teilnehmer instruiert mit duftstofffreiem Duschgel (Sensiva Washing Lotion; Schülke und Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland), das sie zwei Tage zuvor erhalten hatten, zu duschen und nur lockere geruchsneutrale Kleidung zu tragen.

1.4.2. Studienablauf

Bei allen Schweißspendern wurde mittels Salivetten (Sarstedt AG & Co, Nürnberg, Deutschland) der Cortisolspiegel im Speichel zu drei Zeitpunkten bestimmt: 10 Minuten vor der Sport- oder Stresssituation (t1), unmittelbar nach der Konfrontation mit der Situation (t2) und 10 Minuten nach Beendigung der Sport- oder Stresssituation (t3). Die gesammelte Evidenz zeigt, dass erhöhte Cortisolspiegel im Speichel einen Indikator für die Aktivierung der HHN-Achse darstellen und daher als biologischer Marker von psychologischem Stress dienen können (Dickerson und Kemeny, 2004; Foley und Kirschbaum, 2010; Hellhammer et al., 2009). Puls und Blutdruck, als Indikatoren für Arousal, wurden mittels eines automatischen Hämodynamometers (Bosch & Sohn GmbH, Jungingen, Deutschland) zu den genannten Zeitpunkten (t1, t2 und t3) gemessen. Weiterhin beantworteten die Spender den Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAI, Spielberger, 1970) und den Positive and Negative Affect Schedule (PANAS, Watson et al., 1988) zu den Zeitpunkten t1 und t2, um mögliche Veränderungen der Ängstlichkeit und der Stimmung festzustellen. Zusätzlich sollten sie an Zeitpunkt t2, direkt nach der Sport- oder Stresssituation, ihr Stresslevel selbst evaluieren.

Die Schweißspende wurde einzeln in einem Raum bei 25 °C durchgeführt. Die Sportschweißspende wurde nach 25 Minuten Ergometertraining erhoben. Um ein physiologisches Arousal zu erhalten, ohne psychischen Stress zu induzieren, sollte eine konstante Pulsfrequenz von 130 Schlägen pro Minute gehalten werden. Dies wurde mittels eines portablen Pulsoxymeters kontrolliert (MEC-1200, Mindray). Der Sensor wurde dabei am linken Zeigefinger des Spenders fixiert.

Psychosozialer Stress wurde mittels eines standardisierten Protokolls des TSST erzeugt. Beim TSST wird von den Teilnehmern erwartet, eine Rede vorzubereiten, diese zu halten und dann eine Überraschungsaufgabe, bei der es um serielle mathematische Subtraktion geht, vor einer Jury zu lösen, die sozial evaluativ fungiert, aber keine Rückmeldung bezüglich der Richtigkeit der Aufgaben gibt. Dies wird im Rahmen eines fiktiven Vorstellungsgesprächs durchgeführt. Einige Studien haben gezeigt, dass dieses standardisierte Protokoll zuverlässig eine Aktivierung der HHN-Achse hervorruft und somit eine autonome und endokrine Stressantwort durch soziale Bewertung induziert (Dickerson und Kemeny, 2004; Dawans et al., 2011). Das experimentelle Protokoll der vorliegenden Studie folgt bezüglich Vorbereitung und Präsentation des Vortrags sowie Bearbeitung der arithmetischen Aufgabe streng dem standardisierten TSST Protokoll (Kirschbaum et al., 1993). Die Jury wurde aus denselben Personen (zwei Männer, eine Frau) für alle Spender zusammengestellt. Zusätzlich wurden den Teilnehmern, nach der arithmetischen Aufgabe, fünf Minuten lang vorbereitete Fragen zu Sachverhalten gestellt, die analytisches Denken herausfordern.

1.4.3. Generierung

Die Geruchsstimuli wurden aus der Achselregion der Spender mittels sauberer 16.5 cm x 11 cm x 11 cm Baumwollpflegepads (NUK Ultra Thin Disposable Nursing Pad; MAPA GmbH Zeven, Deutschland), die mit chirurgischem Pflasterband (Leokosilk®; BSN Medical GmbH, Luxemburg) dort befestigt wurden, entnommen. Die Gesamtzeit der Schweißproduktion betrug bei der Sport- bzw. Stresssituation 25 Minuten. Während der Situation trugen die Spender enge Baumwollshirts, die mit Duftstofffreiem Waschmittel gewaschen wurden und die sie vor der Durchführung anzogen. Um einer bakteriellen

Kontamination vorzubeugen, trugen die Experimentatoren stets Nitrilhandschuhe, wenn sie das Geruchsprobenmaterial berühren mussten. Die Schweißpads wurden direkt nach Beendigung der jeweiligen Situation entfernt, in acht gleichgroße Stücke geschnitten und in sterilen Plastiktüten verpackt. Die Pads wurden dann bei -80 °C bis zur Verwendung in der Hauptstudie gelagert.

1.4.4. Bewertung

Um sicherzustellen, dass die sozialen chemosensorischen Stimuli keine Geruchqualitätsunterschiede zeigten, wurden die Stimuli von 29 unabhängigen gesunden ProbandInnen (18 weiblich, Mittelwert \pm SA Alter, 24.93 ± 3.62) im Bezug auf Annehmlichkeit, Intensität und Bekanntheit nach dem Abschluss der Hauptstudie in einer Komplementärstudie bewertet. Auch bei diesen ProbandInnen wurden physische und psychische Erkrankungen mittels Erfragung der Krankheitsgeschichte und M.I.N.I. ausgeschlossen. Keinem/Keiner der ProbandInnen war die Intention der Studie und der Ursprung der Gerüche bekannt. Die Teilnehmer evaluierten die Gerüche bezüglich der oben genannten Qualitäten dann auf einer 7-Punkte Likert Skala, die von Null („überhaupt nicht“) bis Sechs („sehr“) ging, in zwei separaten Sitzungen. Die Reihenfolge der Stimulitypen und ihrer Präsentation war in beiden Sitzungen randomisiert über alle ProbandInnen. Die Bewertungen wurden auf einem 54.6 cm Bilddiagonale LCD Monitor mit 50 cm Bildabstand durchgeführt. Die Fragen wurden in schwarzer Schrift auf weißem Grund dargestellt. Für jeden Stimulus wurde ein schwarzes Kreuz in der Mitte des Bildschirms während des Interstimulusintervalls (ISI) für 1000 ms gezeigt. Die ProbandInnen wurden dann mittels eines roten Kreuzes aufgefordert auszuatmen, welches für 2000 ms auf dem Bildschirm erschien. Nachfolgend erschien ein grünes Kreuz für 1500 ms, welches zum Einatmen aufforderte. Die Studienleiter präsentierten die olfaktorischen Stimuli in sterilen Plastikbeuteln, welche in der Inhalationsphase direkt unter den Nasenlöchern der ProbandInnen platziert wurden. Die ProbandInnen bewerteten die olfaktorischen Stimuli indem sie eine Zahl auf der Tastatur, welche vor dem Bildschirm platziert war, zwischen 1 und 7 wählten. Die 3 Fragestellungen wurden dementsprechend komplettiert. Jede Sitzung beinhaltete 43 Trials und jeder Stimulus wurde von 15 ProbandInnen bewertet.

Es wurde zudem von jedem Probanden/jeder Probandin die aktuelle Angst und die baseline Cortisolkonzentration im Speichel, sowie 10 Minuten nach dem Experiment die aktuelle Cortisolkonzentration im Speichel bestimmt. Die ProbandInnen wurden über die Intention des Experiments nach Beendigung der 2. Session aufgeklärt.

1.5. Vorstudie Ergebnisse

1.5.1. Physiologische Ergebnisse

Die Cortisolspiegel im Speichel, der diastolische und systolische Blutdruck und die Pulsrate wurden mittels zweifaktorieller 2 x 3 ANOVAs mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren Stressortyp (Sport-, Stressbedingung) und Testzeitpunkt (Prä, Post, 10 min Post) analysiert. Für die endokrinen Antworten zeigten sich signifikante Haupteffekte für den Stressortyp ($F_{(1, 29)} = 13.73, P = 0.001, \eta_{(p)}^2 = 0.32$) und Testzeitpunkt ($F_{(2, 33.85)} = 7.11, P = 0.002, \eta_{(p)}^2 = 0.20$) sowie ein signifikanter Stressortyp x Testzeitpunkt Interaktionseffekt ($F_{(1.30, 37.58)} = 12.38, P < 0.001, \eta_{(p)}^2 = 0.30$). Post-hoc-t-Tests bekräftigten, dass die Cortisolspiegel nach der Stressbedingung, im Vergleich zur Sportbedingung, stärker erhöht waren ($t_{(29)} = -4.43, P < 0.001, d = 0.8$). Dieser Effekt war auch 10 min nach der Stressorbeendigung weiterhin sichtbar ($t_{(29)} = 6.44, P < 0.001, d = 1.20$) (Abbildung 1)

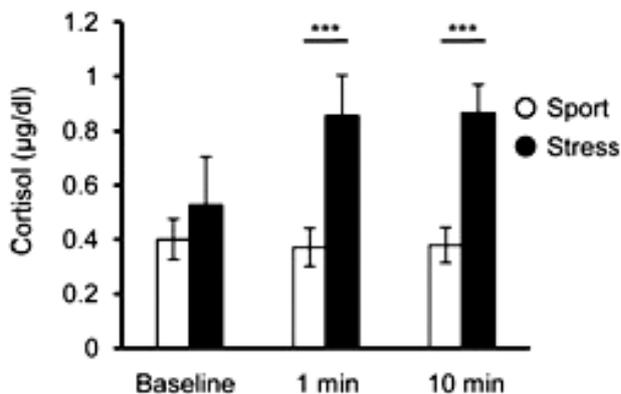


Abb. 1: Messung des Cortisolspiegels im Speichel der Schweißspender. Es wurden die Cortisolspiegel vor, unmittelbar nach und 10 Minuten nach der Stressbedingung verglichen mit den Cortisolspiegeln der drei Testzeitpunkte der Sportbedingung. Die Cortisolspiegel unmittelbar nach und 10 Minuten nach der Stressbedingung waren im Vergleich zur Sportbedingung deutlich erhöht. Entnommen aus Maier et al. (2019).

Auch die ANOVA der Pulsrate zeigte signifikante Haupteffekte für den Stressortyp ($F_{(1, 29)} = 40.02$, $P < 0.001$, $\eta_{(p)}^2 = 0.58$) und den Testzeitpunkt ($F_{(2, 47.25)} = 63.48$, $P < 0.001$, $\eta_{(p)}^2 = 0.69$) sowie einen signifikanten Interaktionseffekt der beiden Faktoren ($F_{(2, 49.25)} = 44.01$, $P < 0.001$, $\eta_{(p)}^2 = 0.60$). Ein Post-hoc- t -Test ergab, dass die Pulsrate nach der Sportbedingung signifikant höher war ($t_{(29)} = 8.24$, $P < 0.001$, $d = 1.50$), als nach der Stressbedingung. Dieser Effekt bestand auch 10 Minuten nach der Beendigung der Stressortypen ($t_{(29)} = 5.26$, $P < 0.001$, $d = 0.96$, Abbildung 2 B). Für den systolischen Blutdruck zeigte die ANOVA Haupteffekte bezüglich des Stressortyps (Sport, Stress) ($F_{(1, 29)} = 7.38$, $P < 0.001$, $\eta_{(p)}^2 = 0.20$) und des Testzeitpunkts ($F_{(1.89, 54.80)} = 32.97$, $P < 0.001$, $\eta_{(p)}^2 = 0.53$). Ein Interaktionseffekt der beiden Faktoren konnte hierbei nicht festgestellt werden ($P > 0.30$). Der Post-hoc- t -Test zeigte, dass die Schweißspender unmittelbar nach der Stressbedingung ($t_{(29)} = -2.19$, $P = 0.04$, $d = 0.40$) und 10 Minuten ($t_{(29)} = -2.58$, $P = 0.02$, $d = 0.47$) nach der Stressbedingung höhere systolische Blutdrücke zeigten im Vergleich zur Sportbedingung. Die Analyse der diastolischen Blutdrücke ergab signifikante Haupteffekte für den Stressortyp ($F_{(1, 29)} = 17.55$, $P < 0.001$, $\eta_{(p)}^2 = 0.38$) und den Testzeitpunkt ($F_{(1.90, 55.11)} = 28.51$, $P < 0.001$, $\eta_{(p)}^2 = 0.50$, siehe Abbildung 2 C). Zudem zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt der beiden Faktoren Stressortyp x Testzeitpunkt ($F_{(1.66, 48.08)} = 9.66$, $P < 0.001$, $\eta_{(p)}^2 = 0.25$). Der

Post-hoc-*t*-Test bekräftigte, dass die Schweißspender unmittelbar ($t_{(29)} = -6.55$, $P < 0.001$, $d = 1.20$) und 10 Minuten ($t_{(29)} = -3.09$, $P = 0.004$, $d = 0.56$, siehe Abbildung 2 D) nach der Stressbedingung signifikant höhere diastolische Blutdrücke aufwiesen, im Vergleich zur Sportbedingung. Wie erwartet, waren die Speichelcortisolspiegel, Blutdrücke und Pulsraten vergleichbar zwischen beiden Schweißspendebedingungen bei allen Ausgangswertmessungen (alle $P > 0.3$). In der Vorstudie wurde psychischer Stress erzeugt, der im Vergleich zu körperlichem Stress erhöhte Cortisol Level hervorrief.

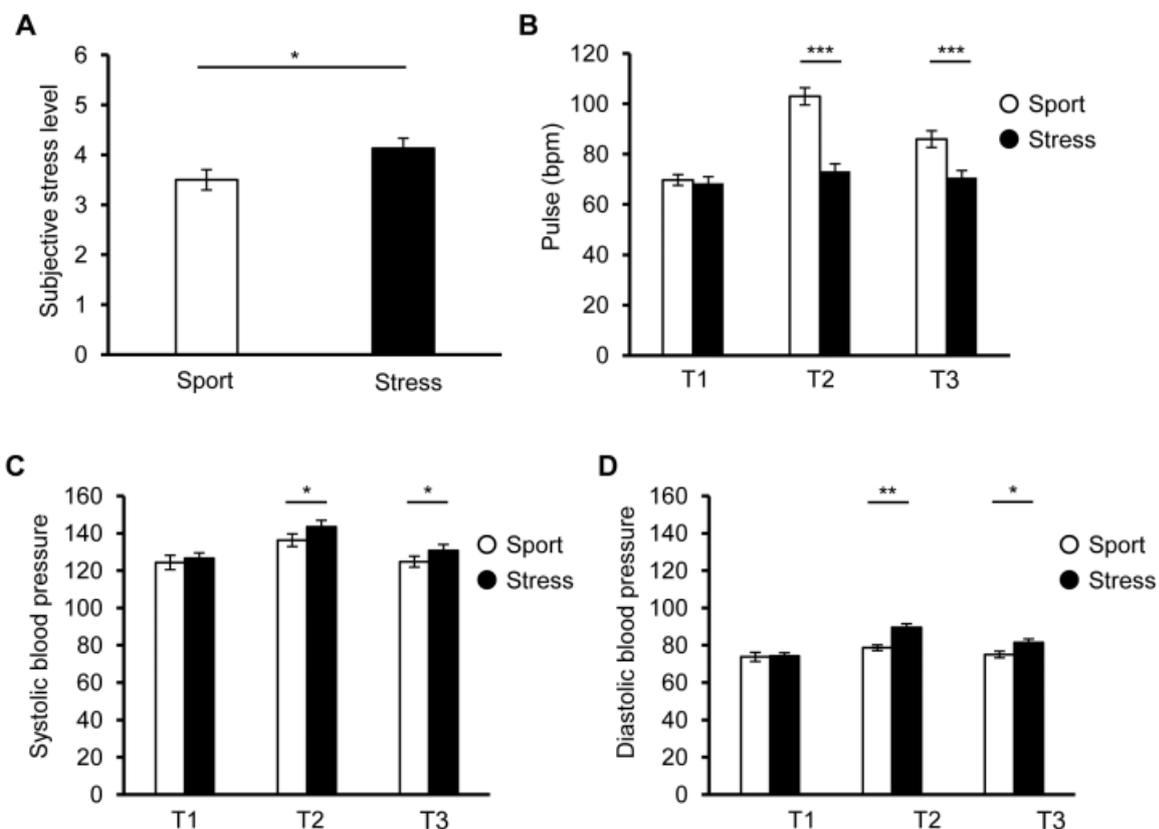


Abb. 2: Psychologische und physiologische Messungen der Schweißspender. A=subjektiver Stress, es zeigte sich ein höherer subjektiver Stress der Probanden nach der Stressbedingung im Vergleich zur Sportbedingung; B=Pulsrate; C=Systolischer Blutdruck; D=Diastolischer Blutdruck. Pulsrate, systolischer und diastolischer Blutdruck werden angezeigt zu Studienbeginn (T1), unmittelbar nach dem Stressor (T2) und 10 Minuten nach Beendigung des Stressors (T3). Entnommen aus Maier et al. (2019).

1.5.2. Neuropsychologische Ergebnisse

Im Rahmen der neuropsychologischen Testungen resultierten aus der Stressbedingung signifikant höhere Angst der Schweißspender im Vergleich zur Sportbedingung ($t_{(29)} = -8.61$, $P < 0.001$, $d = 1.57$, Abbildung 3). Weiterhin wurde der selbstevaluierte erlebte Stress bei der Stressbedingung signifikant höher bewertet, als bei der Sportbedingung ($t_{(29)} = -2.32$, $P = 0.03$, $d = 0.42$, Abbildung 2 A). Auch die behavioralen Befunde unterstützten die Annahme einer Induktion von psychischem Stress.

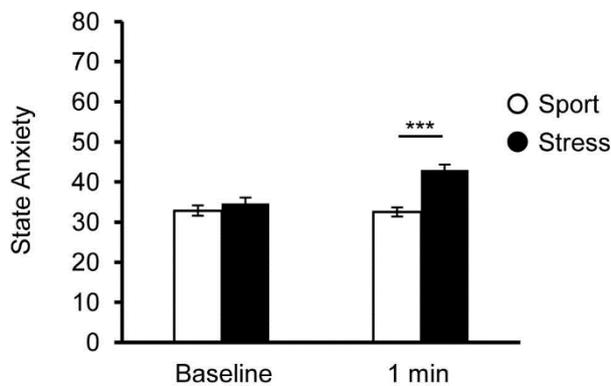


Abb. 3: Messung der aktuellen Angst der Schweißspender. Es zeigte sich unmittelbar nach der Stressbedingung signifikant höhere aktuelle Angst der Schweißspender im Vergleich zur Sportbedingung. Entnommen aus Maier et al. (2019).

Die Komplementärstudie zur Bewertung der Gerüche im Anschluss an die Hauptstudie mit 3 verschiedenen 2 x 2 x 2 mixed-design ANOVAs wies keine Haupteffekte des Geruchsprobentyps, des Geschlechts, der Stimuluspräsentationsreihenfolge oder Interaktionseffekte dieser Faktoren für die Annehmlichkeits-Ratings (alle $P > 0.05$), Vertrautheits-Ratings (alle $P > 0.05$) oder Intensitäts-Ratings (alle $P > 0.05$) auf. Diese Ergebnisse zeigten, dass die sozialen chemosensorischen Stimuli, die während der fMRT Messungen genutzt wurden, keine bewussten unterscheidbaren Geruchsqualitäten besaßen (Tabelle 1). Dies schließt eine einfache Geruchsunterscheidung als Erklärung für die behavioralen und neuronalen Befunde aus, was eine unbewusste Prozedur der olfaktorischen Stimuli als Grundlage für die Erkenntnisse der Hauptstudie herstellt.

Tab. 1: Bewertung chemosensorischer Stimuli der Komplementärstudie

	Sportbedingung (Ergometertraining) Mittelwert (\pm SA)	Stressbedingung(TSST) Mittelwert (\pm SA)	t	P
Frauen (n=18)				
Annehmlichkeit	2.92 (0.94)	2.67 (0.83)	-1.62	0.12
Intensität	3.02 (1.15)	3.14 (1.07)	0.89	0.39
Bekanntheit	3.45 (0.78)	3.43 (0.55)	-0.10	0.92
Männer (n=11)				
Annehmlichkeit	3.22 (0.91)	3.01 (0.91)	-1.76	0.11
Intensität	3.14 (0.69)	3.08 (0.94)	-0.37	0.72
Bekanntheit	3.24 (0.39)	3.27 (0.60)	0.15	0.87

Anmerkungen. Zu sehen sind die Bewertungen der Annehmlichkeit, Intensität und Bekanntheit der chemosensorischen sozialen Stimuli aufgeteilt in männliche und weibliche Probanden.

Zudem zeigten sich keine durch die Präsentation der sozialen chemosensorischen Stimuli hervorgerufenen Veränderungen des Speichelcortisolspiegels, da es hierbei keine Haupt- und Interaktionseffekte gab (alle $P > 0.05$). Es ergab sich jedoch ein signifikanter Haupteffekt zwischen Testzeitpunkt und aktueller Angst ($F_{(1, 27)} = 6.31$, $P = 0.02$, $\eta_{(p)}^2 = 0.19$), jedoch ohne Interaktionseffekt ($P > 0.05$).

2. Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde vom lokalen Ethik Komitee der medizinischen Fakultät der Universität Bonn, Deutschland, geprüft. Die folgenden Daten sind Bestandteil der Studie Maier et al. (2019), welche zwischen 2015 und 2017 im Universitätsklinikum Bonn durchgeführt wurde. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Erforschung eines weiteren wissenschaftlichen Aspekts auf Basis der Daten dieser Studie. Die Studie wurde in der Clinical Trials.gov Datenbank (ID-Nr.: NCT03265899) registriert, die vom US National Institute of Health betrieben wird. Alle ProbandInnen gaben nach ausführlicher Aufklärung ihre schriftliche Zustimmung für die Durchführung. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Rekrutierung der ProbandInnen erfolgte aus der lokalen Population in Bonn, Nordrhein-Westfalen, Deutschland, mittels öffentlich zugänglicher Aushänge, Flyer und online Rekrutierung. Nach Beendigung der Studientermine erhielten die ProbandInnen eine monetäre Aufwandsentschädigung.

2.1. Hauptstudie

Die Studie wurde von der institutionellen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Bonn geprüft. Sie wurde in Übereinstimmung mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.1.1. ProbandInnen

In der vorliegenden Studie wurden 60 gesunde, rechtshändige, heterosexuelle, nicht-rauchende freiwillige Erwachsene (davon 30 Frauen) getestet. Keine der Probandinnen war schwanger oder nahm zur Zeit der Studie hormonelle Kontrazeptiva ein. Die Teilnehmer wiesen keine aktuellen und vergangenen physischen oder psychiatrischen Erkrankungen auf. Dies wurde durch Erfragung der Krankheitsgeschichte und durch das Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998) vor

Durchführung der Studie sichergestellt. Zusätzlich wurden alle ProbandInnen durch einen ausführlichen Geruchstest (Sniffin'Sticks Test Batterie), der Geruchsidentifikation und –diskrimination überprüft, auf Anosmie getestet (Burghart GmbH, Burghart Wedel, Deutschland). Die Geruchsschwelle für Phenylethylalkohol wurde hier beginnend mit niedrigen Konzentrationen ermittelt. Der Geruch sollte mittels Filzstift in 16 aufeinander folgenden 1 : 2 Verdünnungsschritten mit dem Beginn bei einer Verdünnung von 4 % erkannt werden. Hierbei wurden dem Probanden/der Probandin drei verschiedene Filzstifte in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert. Von den Stiften enthielten zwei nur geruchsloses Lösungsmittel und einer den Zielgeruch. Der Proband/ die Probandin musste nun entscheiden bei welchem Stift er den Zielgeruch erkannt hatte. Die Stifetriplets wurden dabei mit Intervallen von 30 Sekunden präsentiert. Um eine visuelle Identifizierung der Stifte zu vermeiden, musste der Test mittels Augenbinde blind durchgeführt werden. Zwei aufeinander folgende richtige Identifikationen oder eine falsche Entscheidung resultierten in einer Umkehrung der folgenden Verdünnungsreihe. Die Geruchsschwellenwerte wurden bestimmt durch die letzten vier von sieben Umkehrungen in der Verdünnungsreihe. Nur ProbandInnen mit normosmischen Ergebnissen (> 6) konnten an der Studie teilnehmen (Hummel et al., 2007). Zwei männliche Teilnehmer wurden ausgeschlossen wegen anosmischen Geruchsschwellenwerten (Geruchsschwellenwert < 6), somit blieben 58 ProbandInnen (30 Frauen, Mittelwert \pm SA, 24.90 ± 3.11 Jahre) für die behaviorale Analyse. Weiterhin wurden 8 ProbandInnen wegen technischer Schwierigkeiten oder exzessiver Kopfbewegung (> 3 mm/°) während des Scanvorgangs ausgeschlossen. Daraus resultierten 50 ProbandInnen (26 Frauen, Mittelwert \pm SA, 24.54 ± 3.09 Jahre) für die fMRT Datenanalyse.

2.1.2. Neuropsychologische Tests

Dem Studienablauf ging zur Auswahl der ProbandInnen ein Screening Termin voraus, bei dem beim ersten Termin alle physischen oder psychiatrischen Krankheitsbilder mittels Erfragung der medizinischen Vorgeschichte und dem Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998) ermittelt wurden. Weiterhin wurde eine lebenslange Abstinenz von psychoaktiven Substanzen erfragt.

Zur weiteren Spezifizierung des Grades der Traumatisierung in der Kindheit (bis zum 18. Lebensjahr) wurde der CTQ (Childhood Trauma Questionnaire) angewandt. Jedem Probanden/jeder Probandin konnte somit ein Skalenwert zugeordnet werden, der zwischen minimal 25 Punkten und maximal 125 Punkte, je nach Ausmaß der negativen Kindheitserfahrung, liegen konnte.

Weiterhin wurde mittels der deutschen Version des BDI-II (Beck's Depression Inventory), ein Selbstbeurteilungs-Fragebogen, die depressive Symptomatik erfragt. Hierbei können maximal 63 Punkte erreicht werden. Die Bewertung der depressiven Symptomatik erfolgte je nach Summenwert (0-8 keine Depression, 9-13 minimale Depression, 14-19 leichte Depression, 20-28 mittelschwere Depression und >28 schwere Depression) (Beck et al., 1996).

Subjektive Ängstlichkeit wurde durch die deutsche Version des Spielberger State/Trait Anxiety Inventory (STAI) erhoben. In 40 Items wird hier mittels einer 4-Punkte Likertskala das subjektive Ängstlichkeitsniveau abgefragt. 20 Items zielen dabei auf die allgemeine Ängstlichkeit als Eigenschaft ab (Trait) und 20 Items zielen auf die aktuelle Angst/Anspannung ab (State) (Spielberger, 1970).

Autistische Züge wurden mittels des Autism Spectrum Quotient Questionnaire (AQ) gemessen. Dieser Test besteht aus 50 Items. Pro Item ist je ein Punkt zu erreichen mittels eines „forced-choice“ Paradigmas. Ab 32 Punkten besteht ein klinisch signifikantes Level autistischer Wesenszüge (Baron-Cohen et al., 2001).

Aktuelle positive und negative affektive Veränderungen wurden durch den PANAS (Positive and Negative Affect Schedule) ermittelt. Es handelt sich um einen aus 2 x 10 Items bestehenden Test. Jedes Item wird auf eine 5 Punkte Likert Skala bewertet (Watson et al., 1988).

2.1.3. Hormonbestimmung im Blut/Speichel

Speichelproben wurden unmittelbar vor und nach der fMRT Messung der Hauptstudie mittels vorgekühlter Salivetten (Sarstedt, Rommelsdorf, Deutschland) gesammelt. Die Salivetten wurden danach bei 3000 rpm für 2 min zentrifugiert und die abpipettierten

Proben wurden bei -80 °C eingefroren. Das Oxytocin im Speichel wurde extrahiert und quantifiziert mittels eines hoch sensitiven und spezifischen Radioimmunassay (RIAgnosis, Munich, Deutschland). Die Detektionsgrenze lag bei 0.1-0.5 pg und war abhängig vom Alter des Tracers. Intra-Assay- und inter-Assay Variabilitätskoeffizienten lagen bei < 10 %. Alle Proben wurden in derselben Weise bearbeitet, um Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Um die Zyklusphase und Baseline-Unterschiede von Geschlechtshormonen im Blut festzustellen wurde vor dem fMRT eine Blutabnahme durchgeführt. Serum Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierendes Hormon (LH) und Estradiol wurden mit einem vollautomatischen homogenen Sandwich-Chemiluminescence-Immunoassay basierend auf der LOCI™ Technologie auf einem Dimension Vista™ System auf Grundlage der Instruktionen des Herstellers (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) bestimmt. Die Detektionsgrenze lag hierbei bei 0.2 IU/l für LH und FSH und bei 11 pg/ml für Estradiol. Die Variationskoeffizienten für intra- und inter-Assay Präzision lagen bei < 1.8 % und < 2.1 % für LH, < 1.9 % und < 2.2 % für FSH und < 5.5 % und < 5.9 % für Estradiol. Das Serum Progesteron wurde über einen automatischen kompetitiven Festphasen-Chemiluminescent-Enzymimmunoassay auf einem Immulite™ 2000xpi System auf Grundlage der Anweisungen des Herstellers (Siemens, Health Care diagnostics, Eschborn, Deutschland) bestimmt. Die Detektionsgrenze lag bei 0.1 ng/ml. Die Koeffizientenvariation für die intra- und inter-Assay Präzision lag bei < 4.2 % und < 5.5 %. Die Kreuzreaktivität für alle Assays mit anderen verwandten Molekülen war minimal. Das Testosteron im Speichel wurde mittels kompetitivem Enzymimmunoassay (ELISA) nach den Anweisungen des Herstellers (IBL International, Hamburg, Deutschland) bestimmt. Hierbei lag die Detektionsgrenze bei 4.7 pg/ml. Die Koeffizientenvariation für intra- und inter-Assay Präzision war < 7.1 % und < 7.7 %.

2.1.4. Studienablauf

Es wurde eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo (PLC) kontrollierte, Cross-Over-Studie durchgeführt. Bei jedem Teilnehmer wurden 2 fMRT Messungen durchgeführt mit

einem Mindestabstand von 24 Stunden. Die Teilnehmer applizierten sich vor dem fMRT Experiment selbstständig unter der Aufsicht eines Experimentators ein nasales Spray, welches entweder 40 IU synthetisches Oxytocin (Novartis, Basel, Switzerland) oder einen Placebo enthielt. Das Placebopräparat enthielt identische Inhaltsstoffe wie das Oxytocin Präparat, mit Ausnahme des Peptids. Der fMRT Scan startete exakt 30 Minuten nach der Applikation des nasalen Sprays. Die Geruchsschwelle der Teilnehmer wurde nach der nasalen Applikation des Sprays erneut überprüft.

Für den experimentellen Teil der Studie wurden die ProbandInnen gebeten, ihren gewöhnlichen Schlaf-Wachrhythmus einzuhalten und 24 Stunden vor dem Beginn des Experiments keinen Koffein oder Alkohol zu sich zunehmen. Diese Voraussetzungen wurden mittels eines Fragebogens zum Beginn der Testung überprüft. Bei allen weiblichen Probanden wurde darauf geachtet, dass sie keine oralen Kontrazeptiva einnahmen, und sich in der Lutealphase befanden, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen, da sowohl der Menstruationszyklus, als auch hormonelle Kontrazeptiva einen Einfluss auf die olfaktorische Sensitivität zeigten (Derntl et al., 2012). Dies wurde mittels persönlicher Befragung und durch Blutanalyse (FSH, LH, Estradiol, Progesteron und Testosteron Konzentrationen) am Tag der MRT-Testung überprüft. So konnte auch eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Um mögliche Interaktionen zwischen dem basalen Oxytocinlevel und der Verarbeitung von chemosensorischen Signalen nachzuweisen, wurden Speichelproben vor (prä) und direkt nach (post) der MRT Testung genommen. Zudem gibt es einige Evidenz dafür, dass der Menstruationszyklus mit dem Oxytocinsystem interagiert (Kanat et al., 2014).

Um Auffälligkeiten bezüglich Ängstlichkeit und Stimmung zu evaluieren, wurde von allen ProbandInnen vor der Testung und auch nach der Testung der Spielberger State Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, 1970) und die positive und negative affekt Skala (PANAS) (Watson et al., 1988) durchgeführt (Tabelle 3). Keiner der ProbandInnen zeigte olfaktorische Probleme oder nasale Verlegungen am MRT-Testtag. Die MRT-Testung begann mit einem funktionellen Scan gefolgt von einem anatomischen Scan. Die Gesamtzeit der Testung lag bei 2 Stunden, wobei jeder Proband/jede Probandin sich etwa 40 Minuten im Scanner befand. Die ProbandInnen wurden über die Absicht

der Studie und die Herkunft oder Zusammenstellung der Gerüche, die ihnen präsentiert wurden, erst nach dem experimentellen Teil der Studie aufgeklärt.

Das Studiendesign (Abbildung 4) setzte sich folgendermaßen zusammen. Die ProbandInnen wurden innerhalb des MRT Geräts mit Stressschweiß-, Sportschweiß- oder Himbeergeruch (als nichtsoziale Kontrollbedingung) während einer „forced-choice“ Emotionserkennungsaufgabe konfrontiert. Die Geruchsübertragung wurde mittels Olfaktometer mit der Respiration synchronisiert. Die ProbandInnen wurden instruiert, bei Aufforderung orthonasal einzuatmen. Bei jeder Evaluationsaufgabe wurde der Geruch während der Inhalationsaufforderung und der Gesichtspräsentation für 1500 ms eingespeist. Zwischen den einzelnen Aufgaben gab es ein inter-stimulus Intervall (4-6 s; Mittelwert: 5 s) und die nächste Aufgabe startete direkt nach der Evaluation oder nach 2000 ms, falls keine Evaluation erfolgte. Alle drei Stimuli wurden jeweils 48-mal in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Daraus resultierten 144 Aufgaben innerhalb von 20 Minuten.

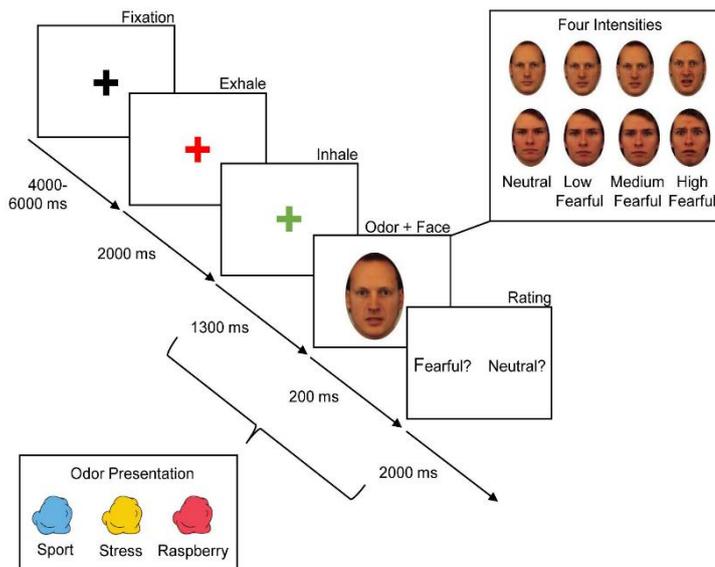


Abb. 4: Studiendesign. Die ProbandInnen wurden mit Stressschweiß-, Sportschweiß- oder Himbeergeruch (als nicht soziale Kontrollbedingung) während einer „forced-choice“ Emotionserkennungsaufgabe konfrontiert. Die Geruchsübertragung wurde mittels Olfaktometer mit der Respiration synchronisiert. Die ProbandInnen wurden instruiert, bei Aufforderung orthonasal einzuzatmen. Bei jeder Evaluationsaufgabe wurde der Geruch während der Inhalationsaufforderung und der Gesichtspräsentation für 1500 ms eingespeist. Zwischen den einzelnen Aufgaben gab es ein inter-stimulus Intervall (4-6 s; Mittelwert: 5 s) und die nächste Aufgabe startete direkt nach der Evaluation oder nach 2000 ms, falls keine Evaluation erfolgte. Alle drei Stimuli wurden jeweils 48-mal in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Daraus resultierten 144 Aufgaben innerhalb von 20 Minuten. Entnommen aus Maier et al. (2019).

Die ProbandInnen der Hauptstudie bewerteten jeweils am Ende der Testreihe, wie angenehm, intensiv und bekannt ihnen die 3 verschiedenen olfaktorischen Stimuli (Sportschweiß, Stressschweiß und Himbeere), die ihnen während des fMRT Experiments präsentiert wurden, vorkamen. Dafür platzierte der entsprechende Studienleiter die Glasbehälter des Olfaktometers, die je einen Stimulus enthielten, jeweils direkt unter den Nasenlöchern der ProbandInnen. Während der Präsentation der Geruchsstimuli waren die Teilnehmer mittels Augenbinde blind, um visuelle Effekte auszuschließen. Die Teilnehmer evaluierten die Gerüche bezüglich der oben genannten Qualitäten dann auf einer 7-Punkte Likert Skala, die von Null („überhaupt nicht“) bis Sechs („sehr“) ging.

2.1.5. Präsentation

Die Geruchsproben wurden mindestens 60 Minuten vor dem Emotionserkennungsexperiment (Hauptstudie) aus vier Schweißpadstücken von vier verschiedenen Spendern derselben Bedingung (Sport oder Stress) generiert, um eine Auswirkung spezieller einzelner Körpergerüche auszuschließen. Der nicht-soziale Himbeergeruch wurde mittels eines chemisch synthetisierten Himbeerpräparats generiert, das zu 50 µl auf ein sauberes Viertel eines Baumwollpflegepads pipetiert wurde. Für das fMRT Experiment der Hauptstudie wurden die olfaktorischen Stimuli in die Glaskammern des Olfaktometers gefüllt und für 2 ProbandInnenreihen benutzt. Nach der fMRT wurden die Stimuli direkt wieder bei -80 °C eingefroren. Vorherige Studien konnten zeigen, dass das Einfrieren und das Auftauen dieser Proben keinen Effekt auf die Qualität der Proben hat (Lenochová et al., 2009).

Die olfaktorischen Stimuli wurden über ein 3-Kanal Computer-gesteuertes MRT-kompatibles Luftanfeuchtungs-Olfaktometer (OG001, Burghart GmbH, Wedel, Deutschland) eingespeist. Die respiratorische Compliance wurde über das gesamte fMRT-Paradigma mit Hilfe eines MR-kompatiblen Atemgurt (RX-TSD221-MRI), der um die Brust des ProbandInnen angelegt wurde, überwacht, um eine synchrone Inhalation während des Einspeisens eines Geruchs zu gewährleisten.

Das Olfaktometer (OG001, Burghart GmbH, Wedel, Deutschland) erlaubt eine präzise Geruchsimpulskontrolle über eine schnelle on-off Zeit. Bei diesem System bestehen keine zusätzlichen taktilen, thermischen oder auditorischen Reize, die mit der experimentellen Aufgabe und deren Ergebnissen interferieren könnten. Der Geruch wurde mit einem Gasmengenstrom von 5 lpm über 10 m PTFE Schläuche und eine geruchslose Sauerstoffmaske, die die ProbandInnen im MRT-Scanner trugen, eingespeist. Um sicherzustellen, dass die ProbandInnen durch die volle Konzentration des Geruchs erreicht wurden, wurde keine Luftverdünnung (0 lpm) hinzugefügt. Jedes Geruchsset (Sportschweiß, Stressschweiß und Himbeere) wurde für zwei fMRT ProbandInnenreihen der Hauptstudie genutzt. Die ProbandInnen der Hauptstudie konnten zwischen der Einspeisung der Gerüche normale Raumluft durch Öffnungen in der Sauerstoffmaske einatmen. Die Einspeisung der Gerüche wurde mit einer speziellen

Kontrollsoftware, die vom Hersteller für diese Zwecke vorgesehen ist, durchgeführt (OG Control, Burghart GmbH, Wedel, Deutschland).

Die respiratorische Compliance konnte die ganze Zeit während des fMRT Paradigmas der Hauptstudie über ein Biopac MP150 System und die entsprechende AcqKnowledge Acquisition & Analysis Software (Version 4.3.1) mit einem MRT-kompatiblen Atemgurt (RX-TSD221-MRI) überprüft werden. Der Atemgurt wurde um die Brust des Probanden/der Probandin fixiert und konnte so die Thoraxexkursionen und -kontraktionen des Probanden/der Probandin registrieren. Er war über ein MRT-kompatibles Schlauchsystem (AFT30-XL) mit einer Länge von 10 m mit dem Überwachungsraum verbunden. Das respiratorische Signal wurde mit einer Abtastrate von 1000 Hz aufgenommen. Störgeräusche wurden mittels eines auf Hardware basierenden Filters, der in den Verstärker eingebaut war, mit einem Tiefpass von 1 Hz und einem Hochpass von 0.05 Hz entfernt. Durch Beobachtung der Atemzyklen konnte festgestellt werden, dass zu 97 % eine korrekte Synchronisierung zwischen Atmung und Geruchseinspeisung möglich war, sodass diesbezüglich keine Daten ausgeschlossen werden mussten.

2.1.6. fMRT-Messung

Es wurde ein Siemens MAGNETOM Trio MRT System (Siemens, Erlangen, Deutschland) genutzt, welches mit einem 3 Tesla Magnetfeld arbeitet und mit einer 32 Kanal phased-array (Gruppenstrahler) Kopfspule (Siemens, Erlangen, Deutschland) ausgestattet ist. So wurden T2* gewichtete echoplanare (EPI) Bilder mit Blutsauerstofflevel abhängigem Kontrast gemacht (TR = 2500 ms, TE = 30 ms, Pixelgröße: 2 x 2 x 3 mm, Schichtdicke = 3.0 mm, Distanzfaktor = 10 %, Sichtfeld = 192 mm, Anregungswinkel = 90°, 37 axiale Schichten). Hochauflösende anatomische Referenzbilder wurden mit demselben Scanner mittels einer T1 gewichteten 3D MPRAGE Sequenz (Bildparameter: TR = 1660 ms, TE = 2.54 ms, Matrixgröße: 256 x 256, Pixelgröße: 0.8 x 0.8 x 0.8 mm, Schichtdicke = 0.8 mm, Sichtfeld = 256 mm, Anregungswinkel = 9 °, 208 sagitale Schichten) aufgenommen.

2.1.7. fMRT-Paradigma

Für den fMRT Scan benutzten wir eine modifizierte Version eines etablierten fMRT-Paradigmas, die das Erkennen von Angst in Gesichtern fokussierte (Mujica-Parodi et al., 2009).

Die Gesichter und Anweisungen wurden auf einem MRT kompatiblen TFT LCD Monitor mit 81 cm Bilddiagonale (NordicNeuroLab, Bergen, Norwegen), der auf der Rückseite des MRT Geräts stand, mittels Präsentation 14 (Neurobehavioral Systems, Albany, Kalifornien) gezeigt. Die Informationen zum Paradigma wurden mit weißem Hintergrund gezeigt. Die ProbandInnen waren zuvor instruiert worden, die Emotion, die die Gesichter zeigten, so schnell und so genau wie möglich zu identifizieren. Hierfür sollten sie bei einem Forced-ChoiceParadigma mittels zwei Griffen mit jeweils einem Knopf eines MRT kompatiblen Antwortsystems (NordicNeuroLab AS, Bergen, Norwegen) zwischen zwei möglichen Antworten (neutral oder ängstlich) entscheiden. Die ProbandInnen erlernten die Handhabung dieses Systems vor dem Paradigma.

Die visuellen Stimuli für die vorliegende Studie wurden aus einem Stimulusset der Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF) Datenbank genommen. Um eine Emotionsunterscheidung der Gesichtsausdrücke zu erzeugen, wurden 20 Stufen zwischen prototypisch neutral und ängstlichem Gesichtsausdruck zweier männlicher Schauspieler mittels einer Morphingsoftware (FantaMorph, Abrosoft) gebildet. Die daraus resultierenden Bilder wurden zwischen neutral (0 % = Bild 1) und ängstlich (100 % = Bild 20) in 5 % Schritten eingeordnet. Da vorherige Studien (Mujica-Parodi et al., 2009; Wudarczyk et al., 2016; Zhou und Chen, 2009) gezeigt haben, dass chemosensorische Stress-Signale Effekte auf die Bewertung emotional ganz unterschiedlicher Gesichtsausdrücke haben, wurden vier sich emotional stark unterscheidende Bilder ausgewählt: Ein neutrales Bild (Morphlevel 1), ein leicht ängstliches Bild (Morphlevel 7), ein mittel ängstliches Bild (Morphlevel 9) und ein stark ängstliches Bild (Morphlevel 20). In einer vorherigen Studie wurde gezeigt, dass die Mehrheit der ProbandInnen leicht ängstliche Bilder eher als neutral bewertet haben und mittel ängstliche Bilder eher als stark ängstlich eingestuft wurden (Spengler et al., 2017). Um das Geschlecht der beiden sensorischen Modalitäten (visuell und olfaktorisch)

einheitlich zu gestalten und so eine Kompatibilität zum Schweißgeruch zu gewährleisten, wurden nur männliche Bilder gewählt.

2.1.8. Auswertung behaviorale Daten

Die behavioralen, demographischen und psychometrischen Daten wurden mit der Software SPSS Version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) analysiert. Potenzielle demographische und neuropsychologische Differenzen zwischen den Geschlechtern wurden mittels unabhängiger *t*-Tests ermittelt. Es wurde in linearen Regressionsanalysen der Effekt von Kindheitstraumata auf die Emotionserkennung während der Präsentation des Geruchs von axillärem Schweiß untersucht. Für diese Regressionsmodelle dienten CTQ-Summenwerte als Prädiktorvariable und die Unterschiede der Bewertung der Ängstlichkeit (neutral vs. ängstlich) zwischen Stress- und Sportbedingung für die unterschiedlichen Emotionsintensitäten der Gesichtsausdrücke (neutral, niedrig ängstlich, mittel ängstlich und hoch ängstlich), als Kriteriumsvariable. Die resultierenden vier Regressionsanalysen wurden für die vorliegende Studie ausschließlich für die PLC-Bedingung durchgeführt. Für die Regressionsmodelle, die die Wirkung von Kindheitstraumata auf die Emotionserkennung während der Präsentation des nicht-sozialen Kontrollgeruchs Himbeere testeten, dienten ebenfalls CTQ-Summenwerte als Prädiktorvariable und die Unterschiede der Bewertung der Ängstlichkeit für jede Emotionsintensitätsstufe als Kriteriumsvariable. Weitere multiple lineare Regressionsanalysenmodelle versuchten Verhalten (Emotionserkennungsbewertung) und neuronale Reaktionen (extrahierte Parameterschätzungen) anhand der fünf CTQ-Subskalen vorherzusagen, um misshandlungsspezifische Vorhersagen anhand der aktuellen Stichprobe zu untersuchen. Die Korrelation nach Pearson wurde für die Korrelationsanalysen verwendet. Die angegebenen *P*-Werte sind für Analysen mit gerichteten Hypothesen einseitig und für alle anderen Analysen ungerichteter Hypothesen zweiseitig.

Um einen Einfluss möglicher Störfaktoren auf das beobachtete CTQ-assozierte Antwortmuster zu kontrollieren, wurden Mediations- und Moderationsanalysen mit den Kovariaten subjektive Ängstlichkeit, depressive Symptome, autistische Wesenszüge,

Alter, Geschlecht und Bildungslevel mittels PROCESS macro für SPSS, version 3.1 durchgeführt (Hayes, 2013) durchgeführt. Für alle Regressionsanalysen dienten die CTQ-Summenwerte jeweils als Prädiktorvariable. Als Kriteriumsvariablen dienten Unterschiede der Bewertung der Ängstlichkeit für jede Emotionsintensitätsstufe zwischen Stress- und Sportbedingung und Parameterschätzungen, die aus den signifikanten Clustern der BOLD-Analyse ebenfalls für den Unterschied zwischen Stress- und Sportbedingung extrahiert wurden. Die Signifikanz indirekter Effekte wurde unter Verwendung von heteroskedastizitätskonsistenten Standardfehlern und Mittelwertzentrierung mittels 95 % „bootstrapped“ symmetrischer Konfidenzintervalle (10000 Bootstrap-Stichproben) untersucht. Indirekte Effekte wurden, wenn Ober- und Untergrenze dieser 95 % Konfidenzintervalle keine Null enthielten, als signifikant gesehen. Weiterhin wurde ein möglicher Mediationseffekt des Geschlechts unter Verwendung eines vierstufigen Regressionsansatzes von Baron und Kenny untersucht, da der zugrunde liegende Mediationsrahmen von PROCESS keine dichotomen Mediatoren unterstützt (Baron und Kenny, 1986). Ein Moderationseffekt wurde angenommen, wenn der Interaktionsterm zwischen Prädiktorvariable CTQ und einer Moderationsvariable signifikant war. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $P < 0.05$ festgelegt und alle P -Werte sind zweiseitig anzusehen.

Die ProbandInnen der Hauptstudie bewerteten jeweils am Ende der Testreihe, wie angenehm, intensiv und bekannt ihnen die 3 verschiedenen olfaktorischen Stimuli (Sportschweiß, Stressschweiß und Himbeere), die ihnen während des fMRT Experiments präsentiert wurden, vorkamen. Dafür platzierte der entsprechende Studienleiter die Glasbehälter des Olfaktometers, die je einen Stimulus enthielten, jeweils direkt unter den Nasenlöchern der ProbandInnen. Während der Präsentation der Geruchsstimuli waren die Teilnehmer mittels Augenbinde blind, um visuelle Effekte auszuschließen. Die Teilnehmer evaluierten die Gerüche bezüglich der oben genannten Qualitäten dann auf einer 7-Punkte Likert Skala, die von Null („überhaupt nicht“) bis Sechs („sehr“) ging.

2.1.9. Auswertung fMRT-Daten

Die Daten wurden mit einem 3T MRT System (Siemens, Erlangen, Germany) mittels echoplanarer Bildgebungssequenz mit Gradienten Echo ermittelt. Die fMRT Daten wurden vorverarbeitet und analysiert mittels einer SPM 12 software (Welcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), welche in Matlab R2010b (The Math Works Inc., Natick, MA) implementiert ist.

Im Rahmen der Vorverarbeitung wurden die ersten fünf Datensätze der funktionellen Zeitserie zur T1 Äquilibration verworfen. Die Bilder wurden bezüglich Kopfbewegungen korrigiert, indem diese koregistriert wurden (Registrierung jedes Einzelbildes im Raum mit genauer Position). Im Realignment (Bewegungskorrektur), welches in zwei Durchläufen stattfand, wurden die Bilder zunächst auf das erste Bild einer Zeitserie (Referenzbild) ausgerichtet, um anschließend auf den Mittelwert der gesamten Bilder angepasst zu werden. Darauf folgte die Normalisierung, wobei individuelle anatomische Unterschiede der EPI-Aufnahmen auf einen standardisierten anatomischen Raum des neurologischen Instituts Montreal (MNI) angepasst wurden mit einer Voxelgröße von 2 x 2 x 2 mm. Hierzu wurden die Normalisierungsparameter mittels Segmentierung der T1-Bilder durch die Nutzung einer default tissue probability map determiniert. Die normalisierten Bilder wurden räumlich geglättet (Smoothing mit einem Filter von 6 mm).

Die Zeitreihen der Rohdaten wurden zu dem durch einen Hochpassfilter (128 s) trendkorrigiert.

Auf dem ersten Level der Analyse wurden Beginn und Dauer folgender 12 Regressoren durch eine Zeitfunktion in Verbindung mit einer hämodynamischen Antwortfunktion abgebildet: „Sport_Neutral“ (PLC), „Stress_Neutral“ (PLC), „Raspberry_Neutral“ (PLC), „Sport_LowFearful“ (PLC), „Stress_LowFearful“ (PLC), „Raspberry_LowFearful“ (PLC), „Sport_MediumFearful“ (PLC), „Stress_MediumFearful“ (PLC), „Raspberry_MediumFearful“ (PLC), „Sport_HighFearful“ (PLC), „Stress_HighFearful“ (PLC), „Raspberry_HighFearful“ (PLC). Dabei war der Versuchsbeginn jeweils definiert als Beginn der Geruchseinspeisung. Die Korrektur für physiologische Artefakte (Respiration) wurde mittels der PhysIO toolbox (Kasper et al., 2017) durchgeführt. Die Bewegungsparameter (Realignment Parameter) und physiologische Regressoren

wurden als Störvariablen in die Designmatrix eingeschlossen. Ein zweistufiger Zufallseffektansatz, basierend auf einem allgemeinen linearen Modell, wie es in SPM12 implementiert ist, wurde für die statistischen Analysen genutzt.

Um herauszufinden, ob Kindheitstraumata einen modulatorischen Effekt auf die chemosensorische Stressverarbeitung haben, wurden Regressionsanalysen der CTQ-Summenwerte bezüglich einer neuronalen Antwort auf chemosensorische Stressfaktoren durchgeführt. Aufgrund des Fehlens emotionsspezifischer neuronaler Effekte wurden chemosensorisch induzierte Reaktionen über alle Intensitätsstufen gemittelt. Die CTQ-Summenwerte dienten als Prädiktorvariable und der unterschiedliche Kontrast zwischen der BOLD-Signalantwort auf Stressgeruch im Verhältnis zu Sportgeruch als Kriteriumsvariable [Stress (PLC)>Sport (PLC)]. Darüber hinaus wurden auch mögliche modulatorische Effekte von Kindheitstraumata auf die neuronale Verarbeitung des nicht-sozialen Geruchs [Himbeere (PLC)] getestet.

Die ROIs wurden anatomisch definiert mittels des Wake Forest University Pick Atlas (Version 3.0). Die *P*-Werte wurden für verschieden Vergleiche (FWE-family-wise error) basierend auf der Größe der ROIs korrigiert und bei einem $P < 0.05$ als signifikant angesehen. Parameterschätzungen wurden aus signifikanten Clustern der BOLD-Signalanalyse extrahiert.

Eine generalisierte psychophysiologische Interaktion (gPPI; <http://www.nitrc.org/projects/gppi>) in SPM12 wurde genutzt, um den Effekt von Kindheitstraumata auf die funktionelle Konnektivität zwischen den ROIs, die in der BOLD-Signalanalyse eine stressspezifische Aktivierung zeigten, zu analysieren. Die generalisierte PPI ermöglicht im Gegensatz zur standard PPI eine effizientere Ermittlung von aufgabenabhängiger Konnektivität zwischen identifizierten Kernregionen und gewählten ROIs, wenn es sich um eine zwei Aufgaben Bedingung handelt (McLaren et al., 2012). Kernregionen wurden als signifikante Cluster der BOLD-Signalanalyse identifiziert. Alle ROIs wurden mittels des Wakeforest Univerity PickAtlas, version 3.0, ermittelt. Im ersten Schritt wurde dabei mit den extrahierten Zeitserien die Entflechtung von der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF Hemodynamic response function) durchgeführt. Die resultierenden Zeitserien wurden mit den psychologischen Variablen multipliziert und dann wieder mit der HRF verknüpft, um die PPI Interaktionsterme zu

erhalten. Zu diesem Zweck wurden die gleichen Antwortregressoren wie in der BOLD-Signalanalyse hinzugezogen. Im zweiten Schritt wurden in Regressionsanalysen die CTQ-Summenwerte auf die funktionelle Konnektivität zwischen Kern- und Zielregionen kontrastiert [Stress (PLC)>Sport (PLC)]. Da funktionelle Konnektivitätsanalysen für minimale Kopfbewegungen von Bild zu Bild anfällig sind, haben wir die mittlere Kopfverschiebung (FD- frame-wise displacement) (Power et al., 2012) für jedes Subjekt in jeder Sitzung berechnet. Es wurde gezeigt, dass das FD eine starke Assoziation mit bewegungsinduzierten Artefakten in der funktionellen Konnektivität aufweist (Ciric et al., 2017). Die Ergebnisse zeigten, dass alle ProbandInnen während des Scannens in beiden Testsitzungen FDs zeigten, die unter dem empfohlenen Schwellenwert für aufgabenbasierte funktionelle Konnektivitätsanalysen von 0.9 mm (Siegel et al., 2014) lagen. Die Ergebnisse wurden als signifikant betrachtet bei einem $P(\text{FWE}) < 0.05$ (peak-level Interferenz) angepasst an die Größe der ROIs.

Für die in der vorliegenden Studie erstmals untersuchte Fragestellung des Einflusses von Kindheitstraumata auf die olfaktorische Wahrnehmung von sozialen Reizen, waren ausschließlich die Ergebnisse der Placebo-Testreihe von Bedeutung.

3. Ergebnisse

3.1. Hauptstudie Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden auf den Teilaspekt der Verarbeitung sozialer Stimuli bei Menschen mit Kindheitstraumata fokussiert, sodass sich auf die Auswertung der Daten der Placeboparameter beschränkt wurde. Alle weiteren Ergebnisse sind in der Studie Maier et al. (2019) enthalten.

3.1.1. Neuropsychologische Ergebnisse und Geruchstestung

Die 58 ProbandInnen (30 Frauen, Mittelwert \pm SA, 24.90 \pm 3.11 Jahre), im Alter zwischen 19 und 31 Jahren, erreichten CTQ Summenwerte (Mittelwert \pm SA, 34.0 \pm 5.7) zwischen 29 und 53. Die Summenwerte sowie die Ausprägungen der Subskalen (siehe Tabelle 2) zeugten von einer minimal bis mäßigen Ausprägung der durchschnittlichen Traumatisierung der ProbandInnen. Da sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in der deskriptiven Statistik zeigten, werden die Geschlechter im Folgenden zusammengefasst.

Aufgeschlüsselt in Subskalen zeigten sich die aus Tabelle 2 entnehmbaren Ergebnisse.

Tab. 2: Ausprägung der Kindheitstraumata der ProbandInnen.

Subskala CTQ	Mittelwert	SA
Emotionaler Missbrauch	6,7	2.2
Körperlicher Missbrauch	8.7	1.2
Sexueller Missbrauch	5.3	1.7
Emotionale Vernachlässigung	7.6	2.7
Körperliche Vernachlässigung	5.9	1.4

Anmerkungen. Zu sehen sind die Ausprägungen der Kindheitstraumata der Stichprobe im Mittel durch den Mittelwert der CTQ-Summenwerte aufgeschlüsselt in die verschiedenen CTQ Subskalen; CTQ=Childhood Trauma Questionnaire.

Weiterhin erzielten die ProbandInnen BDI-Summenwerte zwischen 0 und 12.0 (Mittelwert \pm SA, 2.1 ± 2.7). Keiner der ProbandInnen erreichte einen Testwert, der einen Hinweis für eine Depression darstellte. Auch die abgefragte Angst als Eigenschaft (STAI trait) und der AQ als Messinstrument für Autismus zeigten bei den ProbandInnen im Mittel niedrige Ausprägungen. Der STAI state deutete vor dem Experiment auf eine leicht höhere Anspannung hin als nach dem Experiment. Affektive Veränderungen, ermittelt durch den PANAS, zeigten sich nicht (Tabelle 3).

Tab. 3: Psychometrische Stichprobenmerkmale.

Messinstrument	Mittelwert	SA
BDI-Summenwert	2.1	2.7
STAI trait	31.45	6.82
AQ	13.81	4.95
STAI state prä	33.22	7.43
STAI state post	32.82	7.1
PANAS positiv prä	33.65	5.61
PANAS positiv post	33.36	6.69
PANAS negativ prä	14.86	4.79
PANAS negativ post	14.28	4.44

Anmerkungen. BDI= Beck's Depression Inventar, STAI= State/Trait Anxiety Inventory, AQ= Autism spectrum quotient questionnaire, PANAS= Positive and negative affect schedule. Zu sehen sind die Standardabweichungen und Mittelwerte der Stichprobe der psychometrischen Testungen.

Die Geruchsprüfung per Sniffing Sticks konnte zudem eine Anosmie bei 57 ProbandInnen ausschließen. Es ergaben sich im Diskriminationstest unauffällige Werte zwischen 9 und 16 (Mittelwert \pm SA, 13.1 \pm 1.5). Ein Identifikationstest ergab auch hierhingehend keine höhergradigen Pathologika. Es ergaben sich Werte zwischen 9 und 16 (Mittelwert \pm SA, 13.2 \pm 1.4).

Die Korrelation zwischen CTQ-Summenwerten und den Ergebnissen aus der Geruchstestung erwies sich als nicht signifikant [CTQ_Summe zu Diskrimination ($N = 57$, $P(2\text{-seitig}) = 0.58$, $r = 0.07$), CTQ_Summe zu Identifikation ($N = 57$, $P = 0.54$, $r = 0.08$)].

3.1.2. Behaviorale Ergebnisse

Die Regressionsanalysen zeigten einen Zusammenhang zwischen den CTQ-Summenwerten und einer gesteigerten, stressspezifischen (Stress>Sport) Emotionserkennung von hoch-ängstlichen Gesichtern ($\beta = 0.29$, $P = 0.015$). Hierbei ließen sich 8 % der Varianz durch das Modell aufklären ($R^2 = 0.08$, $F_{(1, 57)} = 5.03$, $P = 0.015$). Es wurde bei der Konfrontation mit Stressschweißgeruch im Verhältnis zur Konfrontation mit Sportschweißgeruch die Angst in Bildern von stark ängstlichen Gesichtern (Morphlevel 20) besser erkannt, je höher der CTQ Summenwert ausfiel (Abbildung 5).

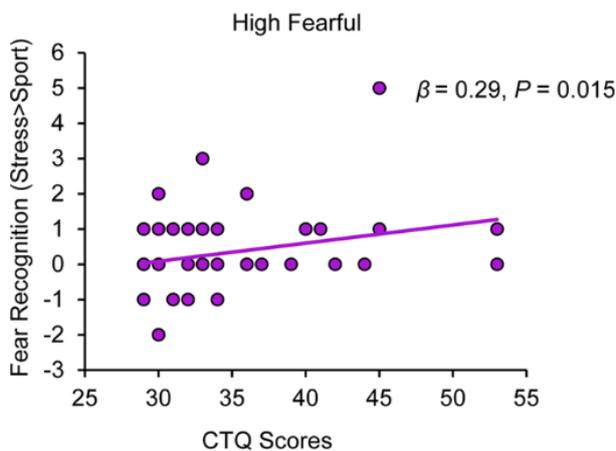


Abb. 5: Der Einfluss von Kindheitstraumata und chemosensorischer sozialer Stressreize auf die Angsterkennung. CTQ=Childhood Trauma Questionnaire. CTQ Summenwerte sind positiv assoziiert mit einer gesteigerten, stressspezifischen (Stress>Sport) Emotionserkennung von hoch-ängstlichen Gesichtern. Entnommen aus Maier et al. (2020b).

Hingegen wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen CTQ-Summenwerten und stressspezifischer (Stress>Sport) Emotionserkennung für neutrale Gesichter, leicht ängstliche Gesichter und mittel ängstliche Gesichter gefunden [neutrale Gesichter (Morphlevel 1, $P > 0.05$), leicht ängstliche Gesichter (Morphlevel 7, $P > 0.05$), mittel ängstliche Gesichter (Morphlevel 9, $P > 0.05$)]. Unter Einspeisung des Himbeergeruchs als nicht-sozialer Kontrollgeruch ließ sich weiterhin bei keiner der Bildbedingungen ein

signifikanter Zusammenhang zwischen CTQ Summenwert und Emotionserkennung erkennen [neutrale Gesichter (Morphlevel 1, $P > 0.05$), leicht ängstliche Gesichter (Morphlevel 7, $P > 0.05$), mittel ängstliche Gesichter (Morphlevel 9, $P > 0.05$) und stark ängstliche Gesichter (Morphlevel 20, $P > 0.05$)].

Weiterhin wurden keine signifikanten Moderations- und Mediationseffekte für eine etwaige Kovariate gefunden. Alle 95 % Konfidenzintervalle indirekter Effekte waren mit Null überlappend und alle potenziellen Interaktionen zwischen Kindheitstrauma und anderen Moderationseffekten erwiesen sich als nicht signifikant (alle $P > 0.05$). Die modulatorischen Effekte von Kindheitstraumata auf Verhalten hatten keinen Zusammenhang zu soziodemographischen Faktoren, Depressions- und Ängstlichkeitslevel.

3.1.3. fMRT-Ergebnisse

Der fMRT-Befund zeigte, dass die Aktivierung der rechten Amygdala bei der Verarbeitung von Stressschweißgeruch im Verhältnis zur Konfrontation mit Sportschweißgeruch signifikant positiv mit den CTQ Summenwerten korrelierte (x, y, z ; 26, -6, -12; $t_{(48)} = 3.51$, $P_{(FWE)} = 0.015$) (Abbildung 6).

Stress_(PLC) > Sport_(PLC)

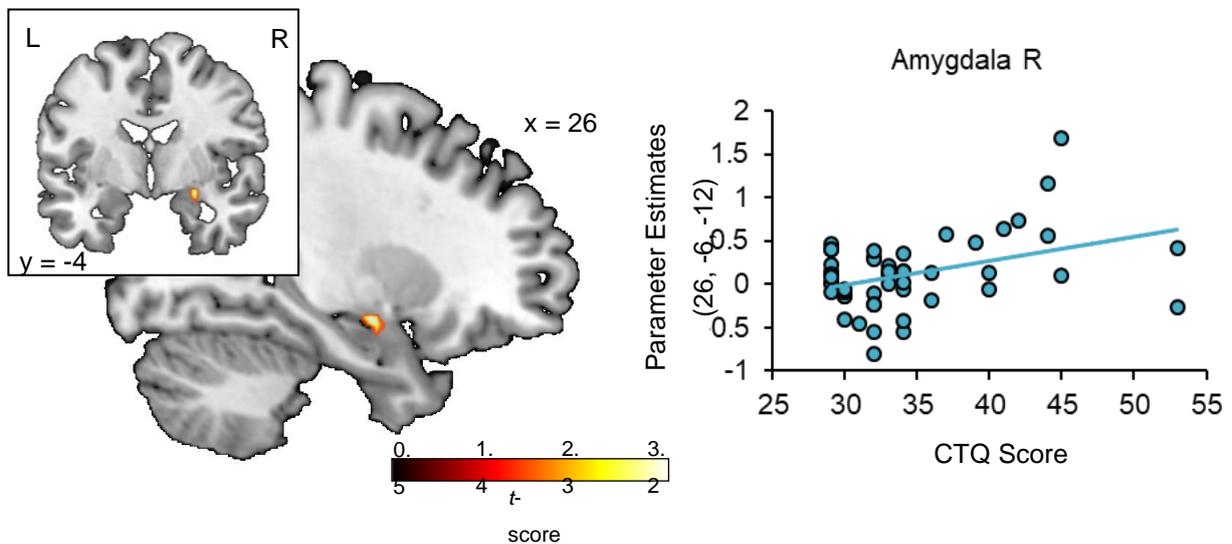


Abb. 6: Der Einfluss von Kindheitstraumata und chemosensorischer sozialer Stressreize auf die Reaktivität der Amygdala. CTQ=Childhood Trauma Questionnaire, PLC=Placebo, L=left hemisphere, R=right hemisphere. CTQ Summenwerte sind positiv assoziiert mit einer stressspezifischen (Stress>Sport) Amygdala-Hyperreaktivität. Entnommen aus Maier et al. (2020b).

Weiterhin ließ sich bei der Konfrontation mit Stressschweißgeruch im Verhältnis zur Konfrontation mit Sportschweißgeruch (Stress>Sport) eine signifikant negative Assoziation zwischen CTQ Summenwert und schwächerer Aktivierung (Hypoaktivität) des linken Hippocampus erkennen ($x, y, z; -30, -40, 0; t_{(48)} = 3.96, P_{(FWE)} = 0.017$) (Abbildung 7).

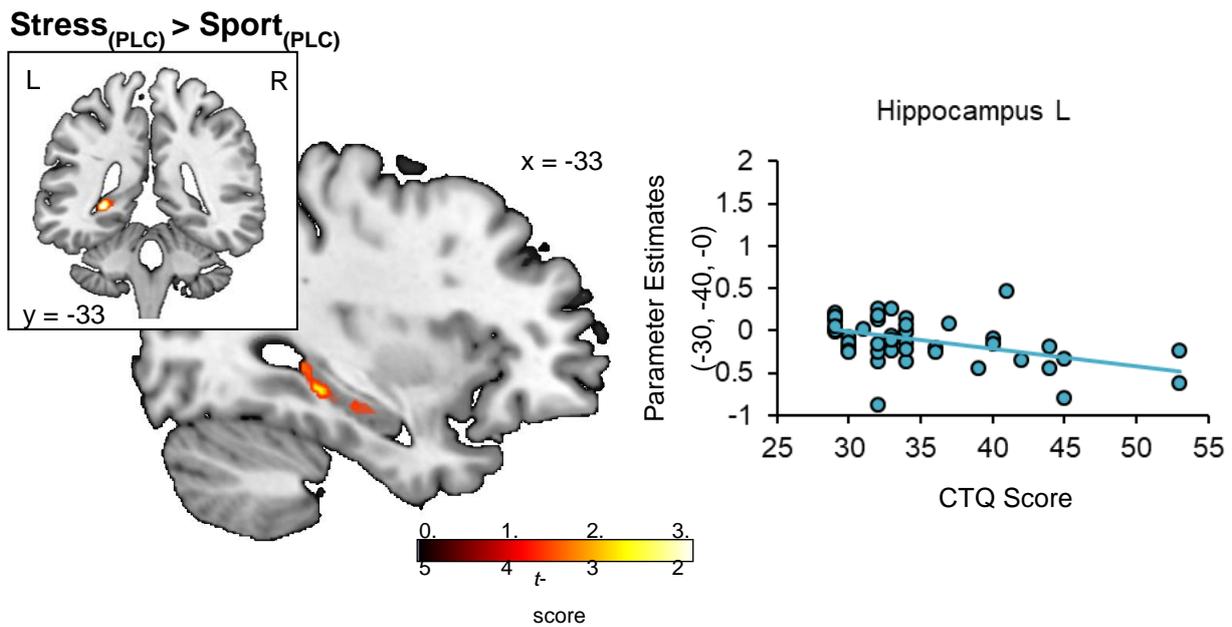


Abb. 7: Der Einfluss von Kindheitstraumata und chemosensorischer sozialer Stressreize auf die Reaktivität des Hippocampus. CTQ=Childhood Trauma Questionnaire, PLC=Placebo, L=left hemisphere, R=right hemisphere. Erhöhte CTQ Summenwerte sind assoziiert mit einer erniedrigten stressspezifischen (Stress>Sport) Hippocampusaktivität. Entnommen aus Maier et al. (2020b).

Aus der Konnektivitätsanalyse der ROIs ergab sich ein stressspezifischer (Stress>Sport) positiver Zusammenhang zwischen dem CTQ Summenwert und der funktionellen Konnektivität zwischen der rechten Amygdala und den drei Regionen linker mOFC ($x, y, z; -6, 40, -14; t_{(48)} = 4.09, P_{(FWE)} = 0.019$), linker ACC ($x, y, z; -10, 36, -8; t_{(48)} = 4.08, P_{(FWE)} = 0.039$) und linker Hippocampus ($x, y, z; -32, -24, -10; t_{(48)} = 3.87, P_{(FWE)} = 0.046$) (Abbildung 8).

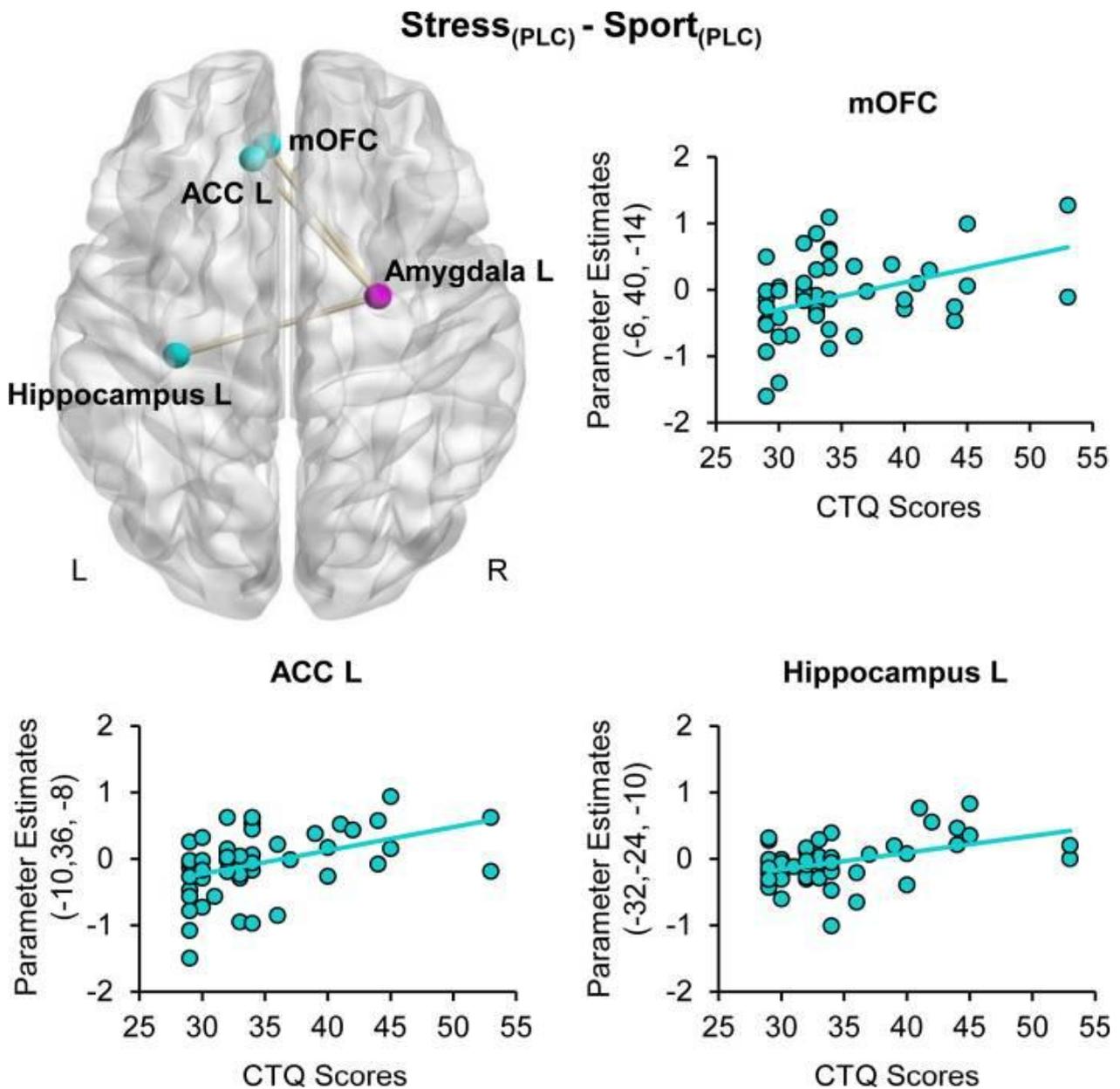


Abb. 8: Der Einfluss von Kindheitstraumata auf die stressspezifische funktionelle Konnektivität. CTQ=Childhood Trauma Questionnaire, PLC=Placebo, L=left hemisphere, R=right hemisphere, ACC=anterior cingulate cortex, mOFC=medial orbitofrontal cortex. Erhöhte CTQ Summenwerte wurden mit einer erhöhten, stressspezifischen (Stress>Sport) funktionellen Konnektivität zwischen der Amygdala und dem medialen orbitofrontalen Kortex (mOFC), dem anterioren cingulären Kortex (ACC) und dem Hippocampus in Verbindung gebracht. Entnommen aus Maier et al. (2020b).

Aus der Analyse der Moderations- und Mediationseffekte wurde ersichtlich, dass die modulierenden Effekte von Kindheitstraumata auf neuronale Prozesse keinen

Zusammenhang zu soziodemographischen Faktoren, Depressions- und Ängstlichkeitslevel hatten.

3.1.4. Ergebnisse Bewertung olfaktorischer Stimuli und Effekte der CTQ Subskalen

Die Assoziation zwischen CTQ Summenwerten und der Bewertung der sozialen und nicht-sozialen olfaktorischen Stimuli (Stressschweiß, Sportschweiß und Himbeere) nach der fMRT Messung bezüglich Vertrautheit, Annehmlichkeit und Intensität erwies sich als nicht signifikant (alle $P > 0.05$). Dies unterstützt den Aspekt der unbewussten Verarbeitung.

Multiple Regressionsanalysen mit den fünf CTQ Subskalen zeigten einen Zusammenhang zwischen emotionaler Vernachlässigung ($\beta = -0.36$, $P = 0.04$) und emotionalem Missbrauch ($\beta = 0.54$, $P = 0.004$) und der stressspezifischen (Stress>Sport) Erkennung hoch ängstlicher Gesichter ($\beta = 0.31$, $P = 0.016$). Stressspezifische Amygdala Hyperreaktivität war mit emotionaler Vernachlässigung ($\beta = 0.53$, $P = 0.002$) und körperlicher Vernachlässigung ($\beta = 0.29$, $P = 0.022$) assoziiert. Bezüglich der hippocampalen Hyperreaktivität gab es keinen Zusammenhang zu spezifischen Subskalen (alle $P > 0.05$). Die stressspezifische funktionelle Konnektivität zwischen Amygdala und Hippocampus war mit emotionalem Missbrauch assoziiert ($\beta = 0.43$, $P = 0.019$). Es gab keine Assoziation der funktionellen Konnektivität zwischen Amygdala und anteriorem Gyrus Cinguli mit einer spezifischen CTQ Subskala. Die stressspezifische funktionelle Konnektivität zwischen Amygdala und mittlerem orbitofrontalen Kortex war mit sexuellem Missbrauch ($\beta = 0.43$, $P = 0.043$) assoziiert. Die Analyse ergab zudem, dass die Subskala emotionale Vernachlässigung stark mit emotionalem Missbrauch ($r = 0.64$, $P < 0.001$) und moderat mit körperlicher Vernachlässigung ($r = 0.3$, $P = 0.023$) korrelierte.

3.1.5. Ergebnisse Hormonbestimmung im Blut/Speichel

Die folgende Tabelle 4 stellt die gemessenen endokrinen Faktoren der Hauptstudie dar. Desweiteren enthält sie die Ergebnisse des unmittelbar vor der Testung durchgeführten

wiederholten Geruchsschwellentests, durch welchen eine Anosmie oder eine akute Geruchsbeeinträchtigung ausgeschlossen werden sollten.

Tab. 4: Endokrine Faktoren und Geruchsschwellenwerte der Stichprobe.

Messung endokriner Faktoren und der Geruchsschwelle vor dem Experiment	Mittelwert	SA
Frauen (n=30)		
Baseline Oxytocinspiegel(pg/ml)	1.41	0.58
Post MRT Oxytocin (pg/ml)	2.26	0.93
Estradiol (pg/ml)	96.37	66.73
FSH (U/l)	4.37	1.81
LH (U/l)	7.41	6.04
Progesteron (ng/ml)	3.90	4.28
Testosteron	0.30	0.18
Geruchsschwelle	11.99	2.22

Männer (n=28)				
Baseline			1.00	0.68
Oxytocinspiegel(pg/ml)				
Post MRT Oxytocin			1.27	0.85
(pg/ml)				
Estradiol (pg/ml)			27.79	5.53
FSH (U/l)			3.62	2.15
LH (U/l)			4.95	2.29
Progesteron (ng/ml)			0.21	0.1
Testosteron (pg/ml)			3.85	0.97
Geruchsschwelle			11.92	3.13

Anmerkungen. FSH=follicle-stimulating hormone, LH=luteinizing hormone. Zu sehen sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der endokrinen Faktoren und Geruchsschwellenwerte der ProbandInnen, aufgeteilt in Männer und Frauen. Entnommen aus (Maier et al., 2019).

3.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Messungen der Vorstudie ergaben, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der endokrinen Antwort auf die Stressbedingung und die Sportbedingung vorlag. Es wurden durch die Stressbedingung im Vergleich zur Sportbedingung höhere Cortisolwerte im Speichel als Indikator für die Aktivierung der HHN-Achse und als biologischer Marker von psychologischem Stress erreicht (Dickerson und Kemeny, 2004; Foley und Kirschbaum, 2010; Hellhammer et al., 2009). Dieser Effekt bestand auch weiterhin 10 Minuten nach der jeweiligen Stressorbedingung. Es zeigte sich zudem eine signifikant höhere körperliche Erschöpfung nach der Sportbedingung. Genannte Ergebnisse wurden auch durch höhere Ängstlichkeitslevel und subjektiv evaluierte höhere

Stresslevel unter der Stressbedingung bestätigt. Es erfolgte somit eine suffiziente Induktion psychischen Stresses.

Bei der Bewertung der olfaktorischen Stimuli in der Vorstudie zeigten sich keine endokrinen signifikanten Veränderungen. Dies bedeutet, dass das Bewerten des Stressschweißes keine messbare emotionale oder anderweitige Stressreaktion hervorrief. Eine einfache Geruchsunterscheidung als Erklärung für die behavioralen und neuronalen Befunde konnte ebenfalls ausgeschlossen werden.

Als Hauptverhaltensbefund zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den CTQ-Summenwerten und einer gesteigerten, stressspezifischen (Stress>Sport) Emotionserkennung von hoch-ängstlichen Gesichtern bei psychopathologisch unauffälligen ProbandInnen. Besonders hervorzuheben ist hierbei ein Zusammenhang mit emotionaler Vernachlässigung und emotionalem Missbrauch.

In den fMRT Ergebnissen ließ sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen CTQ Summenwerten und stärkerer Aktivität der rechten Amygdala erkennen, besonders bei emotionaler und körperlicher Vernachlässigung, sowie ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen CTQ Summenwerten und der Aktivität des linken Hippocampus. Weiterhin zeigte sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen den CTQ Summenwerten und der stressspezifischen Konnektivität zwischen rechter Amygdala und den drei Regionen linker Hippocampus, linker mOFC und linker ACC. Hierbei war die stressspezifische Konnektivität zwischen Amygdala und mOFC mit sexuellem Missbrauch assoziiert und zwischen Amygdala und Hippocampus mit emotionalem Missbrauch assoziiert.

Unter den Subskalen lagen Korrelationen von emotionaler Vernachlässigung mit emotionalem Missbrauch und körperlicher Vernachlässigung vor.

Zusammenfassend zeigen diese Befunde Auswirkungen von Kindheitstraumata auf die neuronale Verarbeitung sozialer olfaktorischer Reize.

4. Diskussion

In den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigte sich als Hauptverhaltensbefund ein Zusammenhang zwischen den CTQ-Summenwerten und einer gesteigerten, stressspezifischen (Stress>Sport) Emotionserkennung von hoch-ängstlichen Gesichtern bei psychopathologisch unauffälligen ProbandInnen. Dieses Ergebnis bestätigt in Teilen die Hypothese, dass bei der Konfrontation mit Stressschweißgeruch im Verhältnis zu der Konfrontation mit Sportschweißgeruch die Bewertung des Ängstlichkeitslevels der präsentierten Gesichter höher ausfällt, je höher der CTQ Summenwert ausfällt.

Die Ergebnisse der funktionellen Bildgebung ergaben einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen CTQ Summenwerten und stärkerer Aktivität der rechten Amygdala sowie einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen CTQ Summenwerten und der Aktivität des linken Hippocampus. Weiterhin zeigte sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen den CTQ Summenwerten und der stressspezifischen Konnektivität zwischen rechter Amygdala und den drei Regionen linker Hippocampus, linker medialer orbitaler präfrontaler Kortex und linker ACC. Dies bestätigt die Hypothese eines modulatorischen Effektes von Kindheitstraumata auf die neuronale Verarbeitung sozialer olfaktorischer bedrohungsassoziierter Reize.

Menschen mit Kindheitstraumata zeigen eine veränderte Verarbeitung sozialer Reize, welche sich in einer Hypersensitivität gegenüber diesen Reizen manifestiert. Diesbezüglich bereits gut erforscht und daher zu benennen, sind eine erhöhte neuronale Reaktivität und Erkennungssensitivität gegenüber bedrohungsassozierten Gesichtern (McCrary et al., 2011; Pollak und Sinha, 2002; Gibb et al., 2009), eine Hypersensitivität auf interpersonelle Berührung sowie die Bevorzugung größerer interpersoneller Distanz (Maier et al., 2020a). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass diesen Erkenntnissen eine stressspezifische neuronale Verarbeitung sozialer olfaktorischer Reize von Menschen mit Kindheitstraumata hinzugefügt werden kann. Der Zusammenhang zwischen den CTQ-Summenwerten und einer gesteigerten, stressspezifischen (Stress>Sport) Emotionserkennung von hoch-ängstlichen Gesichtern bei psychopathologisch unauffälligen ProbandInnen drückt sich in dieser Studie vor

allem darin aus, dass Stressschweißgeruch, als sozialer olfaktorischer Reiz, bei Kindheitstraumavorgeschichte eine genauere visuelle Wahrnehmung von bedrohungsassoziierten Emotionen in Gesichtern erzeugt, während beim Sportschweißgeruch selbige Gesichter als weniger ängstlich wahrgenommen werden, als sie tatsächlich sind. Bedeutender Faktor hierbei scheint die Sensitivierung zu sein. Soziale bedrohungsassoziierte Reize in Form von Bildern von stark ängstlichen Gesichtern in Verbindung mit Stressschweiß erzeugen, je stärker die traumatischen Kindheitserfahrungen ausgeprägt sind, beim vorgeprägten Individuum eher die Erkenntnis, dass ihm ein Alarmstatus mitgeteilt wird. Somit kann diese Studie Indizien liefern, dass minimale bis mäßige Ausprägungen von Kindheitstraumata bei psychisch gesunden Menschen eine Sensitivierung bezüglich der Verarbeitung von sozialen olfaktorischen bedrohungsassoziierten Reizen bedingen. Dieser Verhaltensbefund, der sich ausschließlich auf die Bewertung von hochängstlichen Gesichtern bezieht, erscheint plausibel, da die Verarbeitung von traumaassoziierten Stimuli in emotionsverarbeitenden Arealen verstärkt stattfindet, während neutrale Stimuli vermindert wahrgenommen werden (Javanbakht et al., 2011). Bei stark ängstlichen Gesichtern könnte es sich um traumaassoziierte Stimuli handeln, während alle anderen Gesichtsausdrücke unbewusst nicht traumaassoziiert erscheinen. Die Sensitivierung bezüglich dieser Gefahrensignale in der Umgebung, kann sowohl als Schutzmechanismus (Resilienzfaktor) vor weiteren traumatischen Ereignissen und damit zukünftigen Psychopathologien gesehen werden, als auch als Risikofaktor für Folgepsychopathologien (McLaughlin und Lambert, 2017a).

Desweiteren zeigt sich hierbei eine besondere Rolle von emotionaler Vernachlässigung und emotionalem Missbrauch bezüglich des zuvor beschriebenen Verhaltens. Dies erscheint nicht verwunderlich, da ambivalente Beziehungen die Entwicklung einer emotionalen Stabilität unterminieren. Die Aufrechterhaltung oder Ausbildung wichtiger sozialer Kontakte wird im Rahmen eines Traumas und dessen Folgen stark in Mitleidenschaft gezogen. Insbesondere ein Trauma in der Kindheit nimmt den Betroffenen das Gefühl von Sicherheit. Wenn die ausführende Person ein Elternteil darstellt, bilden die betroffenen Kinder eine ambivalente pathologische Beziehung zu diesem aus, da die Bezugsperson sowohl als Quelle des Traumas, als auch als Quelle des Trosts und des emotionalen Rückhalts gesehen wird (Charuvastra und Cloitre,

2008). Es kommt oft zu einem Verlust des Gefühls von Sicherheit und im Zuge dessen auch zu einem Vertrauensverlust in die Umwelt, dem Verlust von Affekt und dem Gefühl sozial verbunden zu sein. Auch sexuelle Funktionsstörungen ausgelöst durch ein Trauma bedingen soziale Problematiken (Yehuda et al., 2015b). Dies kann zur sozialen Isolation führen und der typische Verlust von sozialen familiären Verbindungen nimmt vielen Betroffenen diesen wichtigen Resilienzfaktor (Hobfoll, 1991). Es konnte eine Assoziation zwischen sozialer Funktionalität und psychischer Resilienz im Bezug auf PTBS festgestellt werden (Wingo et al., 2017). Diese sozialen Funktionsstörungen haben ihren Ursprung in veränderten neuronalen Prozessen, die durch Traumata auftreten, wie in der hier herausgestellten stressspezifischen neuronalen Verarbeitung sozialer, olfaktorischer Reize. Sensitivierung und Konditionierung von Angst sind entscheidend bei dieser Entwicklung (McFarlane, 2010). Die enge Verschaltung zwischen Amygdala und olfaktorischem Epithel scheint ein Grund zu sein, warum im Vergleich zu auditorischen und visuellen Stimuli olfaktorische Stimuli eine noch stärkere emotionale Komponente vorweisen (Royet et al., 2000). So kann schnell eine Sensitivierung bezüglich traumatischer Gerüche entstehen (Cortese et al., 2015). In den fMRT Ergebnissen ließ sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Ausprägung des Kindheitstraumas und stärkerer Aktivität der rechten Amygdala erkennen, besonders bei emotionaler und körperlicher Vernachlässigung, sowie ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen CTQ Summenwerten und der Aktivität des linken Hippocampus.

Weiterhin zeigte sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen den CTQ Summenwerten und der stressspezifischen Konnektivität zwischen rechter Amygdala und den drei Regionen linker Hippocampus, linker mOFC und linker ACC. Hierbei war die stressspezifische Konnektivität zwischen Amygdala und mOFC mit sexuellem Missbrauch assoziiert und zwischen Amygdala und Hippocampus mit emotionalem Missbrauch assoziiert. Insgesamt deckt sich die Hyperaktivität der Amygdala bei Traumavorgeschichte mit dem bisherigen Wissensstand. Bei PTBS PatientInnen konnte eine Hyperaktivierung der Inselrinde und der Amygdala und eine Hypoaktivierung des dorsalen und rostralen anterioren Gyrus Cinguli und des ventromedialen Kortex nachgewiesen werden (Etkin und Wager, 2007). Es besteht also ein hochsensibles negatives Emotionserleben mit Regulationsverlust, welches zu einem Hyperarousal

führt. In einer Studie von Dannlowski et al. (2012) wurden bei ProbandInnen mit Misshandlungserfahrungen in der Kindheit starke strukturelle und funktionelle Veränderungen in genannten Regionen festgestellt. Es kam unter anderem zu einer stark ausgeprägten Amygdalareaktivität bei der Präsentation von bedrohlichen Gesichtsausdrücken (Dannlowski et al., 2012; Armony et al., 2005). Auch bei Jugendlichen mit interpersonellem Trauma, die nicht ausreichend Symptome für eine PTBS-Diagnose aufwiesen, konnte bei der emotionalen Evaluation von Gesichtsausdrücken eine Hyperaktivität im Bereich der Amygdala festgestellt werden (Garrett et al., 2012).

Laut bisheriger Forschungslage zeigte sich die linke Amygdala eher bei unangenehmen Gerüchen aktiv, während die rechte Amygdala eher bei angenehmen Gerüchen aktiv war. Es konnte zudem bei sozialen speziellen olfaktorischen Stimuli wie Schweiß und anderen bedrohlichen sozialen Stimuli eine Aktivierung der linken Amygdala ermittelt werden. Simultan zur Amygdalaaktivierung war meist eine Aktivierung im orbitofrontalen Kortex, im piriformen Kortex und in der Inselrinde zusehen. Dies unterstrich die starken neuronalen Verbindungen dieser Regionen (Patin und Pause, 2015). Diese Erkenntnisse decken sich nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, da in dieser Studie eine Hyperaktivität der rechten Amygdala vorzuweisen war. Der Stressschweiß wurde auch nicht als unangenehm evaluiert. Dies könnte ebenfalls ein Indiz für die funktionellen und strukturellen neurologischen Veränderungen frühtraumatisierter Menschen sein, welche eine Veränderung der unbewussten Wahrnehmung bzw. Bewertung einschließen.

Wie bereits im theoretischen Teil ausführlicher beschrieben, gehören zu den Funktionen des Hippocampus die Angstregulation, die Gedächtnisbildung sowie die Autoassoziation (Zola-Morgan und Squire, 1990; Ji und Maren, 2007; Rolls, 2010). Die in der vorliegenden Studie herausgestellte Hypoaktivität des Hippocampus spricht für eine verminderte Angstregulation durch den Hippocampus, was auch in Zusammenschau mit dem Verhaltensbefund plausibel erscheint, werden doch stark ängstliche Gesichter bei Konfrontation mit Stressschweißgeruch im Vergleich zur Konfrontation mit Sportschweißgeruch ungehemmt als ängstlicher verarbeitet, je höher der CTQ Summenwert ausfällt. Durch Kindheitstraumata ausgelöster Stress und die damit

verbundene Glucocorticoidausschüttung können den Hippocampus in seiner Funktionalität geschädigt haben (McEwen et al., 1986; Ji und Maren, 2007; Sapolsky et al., 1990; Bremner, 1999). Einige Studien bestätigen die Hippocampus-Hypoaktivierung als Reaktion auf psychosoziale Bedrohungsreize (Grimm et al., 2014; Felmingham et al., 2010), in anderen Studien konnte jedoch eine Hyperaktivierung des Hippocampus beobachtet werden (Maheu et al., 2010; Garrett et al., 2012) Aufgrund von Operationalisierungsunterschieden sowie fehlender Berücksichtigung psychischer Komorbiditäten sind diese Studien jedoch nicht direkt vergleichbar. Die assoziative Funktion und die Gedächtnisbildung erscheinen in der vorliegenden Studie eher als untergeordnete Funktionen, sind aber vermutlich unter diesen Umständen ebenfalls herabgesetzt, was als resiliente Funktionsstörung bezüglich des Wiedererlebens von traumatischen Inhalten und der Verarbeitung neuer hinzukommender traumatischer Erfahrungen gesehen werden kann. Dies führt aber auch zu einer Funktionseinschränkung des sozialen Gedächtnisses und der sozialen Interaktion und kann je nach Ausprägung Psychopathologien bedingen (Moreno-López et al., 2020; Maren et al., 2013; Rubin et al., 2014). Diskordant zu den bisherigen Ausführungen, konnte eine weitere Studie bezüglich Frauen mit Kindheitstraumata zeigen, dass bei frühtraumatisierten Frauen im Gegensatz zur Kontrollgruppe angenehme und neutrale olfaktorische Stimuli eine vermehrte Aktivierung im präzentralen Frontallappen, im mittleren Temporallappen, im posterioren Parietallappen, im Okzipitallappen und im posterioren Gyrus Cinguli auslösen. Im primären olfaktorischen Kortex gab es keinen Unterschied. Verminderte Aktivierung war im anterioren Gyrus Cinguli, im Hippocampus und im orbitofrontalen Kortex auszumachen. Da die aktiven Areale motorische, sensorische und assoziative Funktionen verbinden, scheint es so zu sein, dass auch ein neutraler olfaktorischer Stimulus bei Kindheitstraumata eine erhöhte assoziative Aktivität verursacht (Croy et al., 2010a). In der vorliegenden Studie zeigten sich hierzu keine Hinweise. Die Hypoaktivität des Hippocampus bzw. die Hyperaktivität der Amygdala zeigten sich nur im Verhältnis der Konfrontation mit Stressschweißgeruch zur Konfrontation mit Sportschweißgeruch. Dies könnte auf die besondere Rolle bedrohungsassoziierter sozialer olfaktorischer Reize hinweisen.

In der vorliegenden Studie gingen Kindheitstraumata-bezogene neuronale Reaktionen auf soziale olfaktorische Bedrohungssignale einher mit einer erhöhten Erkennung hoch-

ängstlicher Gesichter. Es ist ausreichend erwiesen, dass Amygdala, Hippocampus, ACC und präfrontaler Kortex entscheidend für eine suffiziente Angstregulation sind (Shin, 2010). ACC und OFC können über Regulation der Aufmerksamkeit und kontextbezogenen Verarbeitung Einfluss auf limbische und endokrine Systeme nehmen und darüber Einfluss auf die Angstregulation nehmen (Maren et al., 2013). Aus den vorliegenden Ergebnissen dieser Studie lässt sich ableiten, dass die sensorische Integration visueller und olfaktorischer bedrohungsassoziiierter Reize und die damit verbundene Angstkonditionierung durch Kindheitstraumata moduliert wird. Frühere Studien konnten zeigen, dass eine effektive olfaktorische und visuelle Emotionsintegration zu einer erhöhten Erkennung von Angst führt, welche einhergeht mit einer erhöhten Reaktionsfähigkeit der Amygdala sowie einer erhöhten funktionellen Konnektivität zwischen der Amygdala und dem OFC (Novak et al., 2015). Die physiologisch erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen Amygdala, OFC und ACC bei bedrohungsinduzierter Angst bei gesunden Menschen (Gold et al., 2015) erscheint bei Kindheitstraumata mit einer Vorgeschichte der Angstkonditionierung, wie aus der vorliegenden Studie ersichtlich, erhöht. Hinweise für eine damit verbundene Schwierigkeit der Regulation emotionaler Konflikte liefert eine Studie, die nachweisen konnte, dass bei traumatisierten Jugendlichen eine erhöhte Konnektivität zwischen Amygdala und ACC mit einer verminderten Fähigkeit zur Regulierung emotionaler Konflikte einhergeht (Marusak et al., 2015). In den Hauptnervenfaserbahnen des Gehirns (Corpus Callosum, Fasciculus Longitudinalis Superior, Fasciculus Uncinatus, Gyrus Cinguli) und sensorischer stressverarbeitender Systeme scheint es bei Menschen mit traumatischen Kindheitserfahrungen insgesamt eine erhöhte funktionelle Konnektivität zu geben. Bei ihnen wurden augmentierte Amygdalareaktionen auf bedrohliche Stimuli, eine verminderte Antwort auf Belohnung im ventralen Striatum, eine verminderte Konnektivität zwischen Amygdala und präfrontalem Kortex, ein erhöhtes Volumen und eine Netzwerkzentralisierung des Precuneus festgestellt. Interessant ist zudem, dass sich bestimmte Hirnveränderung bei besonders resilienten Menschen und bei von Kindheitstraumata Betroffenen gleichen. Es scheint so zu sein, dass einige der Hirnveränderungen als Adaptation und Kompensation für andere Hirnveränderungen in Frage kommen. Entsprechend führt eine weniger zentralisierte Stellung des ACC bei traumatischen Kindheitserfahrungen zu weniger Emotionsregulation (Teicher et al.,

2016). In Zusammenschau dieser Erkenntnisse zeigt die vermehrte Konnektivität der vier genannten Hirnregionen also am ehesten eine Resilienzentwicklung zur verbesserten Emotionsregulation bei Sensitivierung auf bestimmte soziale Reize an (Moreno-López et al., 2020; Ioannidis et al., 2020). Diese Adaptation scheint bei den Teilnehmern dieser Studie ausreichend und funktional vorhanden zu sein, da sich keine Psychopathologien daraus gebildet haben. Bei nicht ausreichender Adaptation oder nicht funktionaler Adaptation scheinen diese Veränderungen aber auch einen Vulnerabilitätsfaktor darzustellen, da sie auch bei Betroffenen von Traumafolgerkrankungen nachweisbar sind (Herrington et al., 2016).

Dass sexueller Missbrauch mit einer erhöhten Konnektivität zwischen mOFC und Amygdala zusammenhängt, weist daraufhin, dass bei derlei Erfahrungen eine Regulation der Emotionen am ehesten vom mOFC ausgeht. Die Ambivalenz der Empfindung von Sexualität als Belohnung oder Bestrafung könnte hier eine Rolle spielen. Dass emotionaler Missbrauch mit erhöhter Konnektivität zwischen Hippocampus und Amygdala einhergeht, weist wiederum daraufhin, dass bei derlei Erfahrungen eine Regulation der Emotionen am ehesten vom Hippocampus ausgeht. Nach bisherigem Kenntnisstand führt sexueller Missbrauch zu einer Verarmung des somatosensorischen Kortex und emotionaler Missbrauch zu einem verkleinertem linken Gyrus Cinguli und bilateralem Precuneus (Teicher et al., 2016).

Die Ergebnisse der Hauptstudie, die vor allem die Unterschiede zwischen der Wahrnehmung bei Stress- bzw. Sportschweiß aufzeigen, lassen erkennen, dass unbewusst eine Wahrnehmung des Stressschweißes bzw. des Sportschweißes stattfindet und dies Unterschiede in der Wahrnehmung von Reizen, in der neuronalen Prozession und im Verhalten hervorruft. Dies lässt den Schluss zu, dass der Stressschweiß eine andere Zusammenstellung als der Sportschweiß haben muss, um wahrnehmbar zu sein. Welcher Art der Unterschied der Zusammenstellung ist, kann in dieser Studie nicht geklärt werden. Es deutet jedoch vieles auf ein bestimmtes Schema an Molekülen hin, die durch das olfaktorische Hauptsystem bei fehlendem funktionalem vomeronasalen Organ erkannt werden (Bhutta, 2007; Groot et al., 2017). Da es sich bei den hier untersuchten neuronalen Strukturen nur um höhere Hirnareale handelt und lediglich die Amygdala zum „primär olfaktorischen Kortex“ zählt und damit

monosynaptisch mit dem Bulbus Olfactorius verbunden ist, kann über sensorische Unterschiede und eine diesbezügliche Top-Down-Regulation keine Aussage getroffen werden.

Zusammenfassend deuten die Erkenntnisse der vorliegenden Studie daraufhin, dass bereits geringe traumatische Kindheitserfahrungen die soziale Wahrnehmung verändern. Ein bedeutender Faktor hierbei scheint die Sensitivierung zu sein. Soziale Alarmsignale in Form von Bildern von stark ängstlichen Gesichtern in Verbindung mit olfaktorischen sozialen Bedrohungsreizen erzeugen, je stärker die negativen Kindheitserfahrungen ausgeprägt sind, beim Individuum eher die Erkenntnis, dass ihm ein Alarmstatus mitgeteilt wird. Dies bildet sich auch in einer Veränderung der Funktionalität neuronaler Strukturen ab. Die Amygdala, als angstassoziierte Region, reagiert aktiver und der Hippocampus, als Regulator, reagiert passiver. Insgesamt erscheint das regulatorische System, in diesem Fall linker Hippocampus, linker mOFC und linker ACC, mit der Amygdala besser konnektiert, was am ehesten als Resilienzfaktor zur Vermeidung einer Dekompensation der Angst gesehen werden kann.

Kritisch zu beleuchten und in zukünftigen Forschungen veränderbar ist an dieser Stelle, dass die Ausprägung der Traumatisierung bei den gesunden ProbandInnen dieser Studie lediglich im niedrigen bis moderaten Bereich einzuordnen ist und somit auch das Spectrum der Traumatisierung auf diesen Bereich begrenzt ist. Zur besseren Einordnung dieser Erkenntnisse sind daher weitere Studien mit stärker traumatisierten ProbandInnen erforderlich. Ein weiterer Kritikpunkt ist die fehlende Objektivierbarkeit der Erhebung der Kindheitstraumatisierung in der vorliegenden Studie, welche lediglich subjektiv und retrospektiv erfolgte. Dies kann zu Bagatellisierungen oder auch zu Aggravierungen der tatsächlich erlebten Traumata geführt haben. Nicht zuletzt lässt sich ebenfalls kritisieren, dass die veränderten Amygdala- und Hippocampusantworten nur durch das Verhältnis der Konfrontation mit Stressschweiß zur Konfrontation mit Sportschweiß signifikant wurden. So ist es denkbar, dass lediglich eine Veränderung der Reaktion auf den Sportschweißgeruch zur Signifikanz der Ergebnisse führte. Um die Stressspezifität der Reaktion der ProbandInnen näher bestimmen zu können, sollten zukünftige Studien noch weitere, nicht stressbezogene soziale Gerüche mit aufnehmen. Aufgrund der Komplexität und der engen neuronalen Verbindung geruchsverarbeitender

und emotionsverarbeitender zerebraler Regionen sowie der gegenseitigen Regulation und Interaktion, ist die Beobachtung der Strukturen des olfaktorischen Hauptsystems, auf welchen in der vorliegenden Studie kein Hauptaugenmerk lag, für die zukünftige Forschung und insbesondere der weiteren wissenschaftlichen Klärung der rezeptiven Verarbeitung sozialer olfaktorischer Stimuli wichtig.

5. Zusammenfassung

Während das Phänomen der Hypersensitivierung gegenüber sozialen visuellen Bedrohungsreizen als Folge von Kindheitstraumata bereits vielfach untersucht wurde, ist die Frage des Einflusses von Kindheitstraumata auf den olfaktorischen Bereich sozialer Kommunikation noch weitestgehend unerforscht. Die vorliegende Arbeit widmet sich der Forschungsfrage des Einflusses von Kindheitstraumata auf die neuronale Verarbeitung sozialer olfaktorischer Reize im Erwachsenenalter. In einer Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) absolvierten 58 gesunde ProbandInnen (30 Frauen) eine „forced-choice“ Emotionserkennungsaufgabe im fMRT mit Bildern von Gesichtern unterschiedlicher Emotionsintensität (neutral bis angsterfüllt), während sie Schweißgeruch oder einem nicht-sozialen Kontrollgeruch ausgesetzt wurden. Proben von Achselschweiß wurden im Vorfeld im Rahmen einer Vorstudie von 30 gesunden, männlichen Teilnehmern nach einem psychosozialen Stresstest (Stressbedingung) und einem Sporttest durch ein Ergometer Training als sozialer Kontrollgeruch (Sportbedingung) erhoben, als nicht-sozialer Kontrollgeruch diente industriell hergestellter Himbeergeruch. Zur Erfassung von Kindheitstraumata wurde der Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) verwendet. Als Hauptverhaltensbefund bei der Konfrontation mit Stressschweißgeruch im Verhältnis zur Konfrontation mit Sportschweißgeruch zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen CTQ-Summenwerten und einer gesteigerten, stressspezifischen Emotionserkennung von hoch-ängstlichen Gesichtern. In den fMRT Ergebnissen ließ sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen CTQ-Summenwerten und stärkerer Aktivität der rechten Amygdala, sowie ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen CTQ-Summenwerten und der Aktivität des linken Hippocampus erkennen. Weiterhin zeigte sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen den CTQ-Summenwerten und der stressspezifischen Konnektivität zwischen rechter Amygdala und dem linken Hippocampus, linken medialen orbitofrontalen Kortex (mOFC) und linken anterioren cingulären Kortex (ACC). Die Erkenntnisse der vorliegenden Studie weisen daraufhin, dass bereits geringe Kindheitstraumata die neuronale Verarbeitung von sozialen olfaktorischen Reizen verändern. Ein bedeutender Faktor hierbei scheint die

Hypersensitivierung gegenüber sozialen Bedrohungsreizen zu sein. Dies bildet sich auch in einer Veränderung der Funktionalität neuronaler Strukturen ab. Insgesamt erscheint das regulatorische System linker Hippocampus, linker medialer orbitaler präfrontaler Kortex und linker ACC mit der Amygdala besser konnektiert, was als ein Resilienzfaktor zur Vermeidung einer angstassoziierten Psychopathologie gesehen werden kann.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Bewertung chemosensorischer Stimuli der Komplementärstudie.....	57
Tabelle 2 Ausprägung der Kindheitstraumata der ProbandInnen.....	74
Tabelle 3 Psychometrische Stichprobenmerkmale.	75
Tabelle 4 Endokrine Faktoren und Geruchsschwellenwerte der Stichprobe.	82

7. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Messung des Cortisolspiegels im Speichel der Schweißspender	54
Abbildung 2 Psychologische und physiologische Messungen der Schweißspender.....	55
Abbildung 3 Messung des Ängstlichkeitslevels der Schweißspender	56
Abbildung 4 Studiendesign	64
Abbildung 5 Der Einfluss von Kindheitstraumata und chemosensorischer Stressreize auf die Angsterkennung	76
Abbildung 6 Der Einfluss von Kindheitstraumata und chemosensorischer Stressreize auf die Reaktivität der Amygdala	78
Abbildung 7 Der Einfluss von Kindheitstraumata und chemosensorischer Stressreize auf die Reaktivität des Hippocampus.....	79
Abbildung 8 Der Einfluss von Kindheitstraumata auf die stressspezifische funktionelle Konnektivität	80

8. Literaturverzeichnis

Acierno R. Risk factors for rape, physical assault, and posttraumatic stress disorder in women: Examination of differential multivariate relationships. *Journal of anxiety disorders* 1999; 13: 541

Adamec R, Muir C, Grimes M, Pearcey K. Involvement of noradrenergic and corticoid receptors in the consolidation of the lasting anxiogenic effects of predator stress. *Behavioural Brain Research* 2007; 179: 192–207

Adler AB, Wright KM, Bliese PD, Eckford R, Hoge CW. A2 diagnostic criterion for combat-related posttraumatic stress disorder. *Journal of traumatic stress* 2008; 21: 301–308

Afifi TO. The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a review of twin studies. *Clinical psychology review* 2010; 30: 101

Aiken MP, Berry MJ. Posttraumatic stress disorder: possibilities for olfaction and virtual reality exposure therapy. *Virtual Reality* 2015; 19: 95–109

Alkon A, Wolff B, Boyce WT. Poverty, stress, and autonomic reactivity *The Oxford handbook of poverty and child development*, 2012

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub 2013

Andero R, Ressler KJ. Fear extinction and BDNF: translating animal models of PTSD to the clinic. *Genes, Brain and Behavior* 2012; 11: 503–512

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

Aqrabawi AJ, Kim JC. Hippocampal projections to the anterior olfactory nucleus differentially convey spatiotemporal information during episodic odour memory. *Nature communications* 2018; 9

Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of endocrinology* 1999; 160: 1–12

Armony JL, Corbo V, Clément M-H, Brunet A. Amygdala response in patients with acute PTSD to masked and unmasked emotional facial expressions. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162: 1961–1963

Asmundson GJG. Anxiety sensitivity in patients with physically unexplained chronic back pain: a preliminary report. *Behaviour research and therapy* 1995; 33: 771

Asmundson GJG. Role of anxiety sensitivity in pain-related fear and avoidance. *Journal of behavioral medicine* 1996; 19: 577

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

Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta neuropathologica* 2014; 127: 459–475

Avitsur R, Levy S, Goren N, Grinshpahet R. Early adversity, immunity and infectious disease. *Stress* 2015; 18: 289–296

Badura-Brack AS, Becker KM, McDermott TJ, Ryan TJ, Becker MM, Hearley AR, Heinrichs-Graham E, Wilson TW. Decreased somatosensory activity to non-threatening touch in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2015; 233: 194–200

Baker DG, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, Zoumakis E, Dashevsky BA, Chrousos GP, Geraciotti Jr TD. Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation* 2001; 9: 209–217

Bangel KA, Buschbach S, Smit DJA, Mazaheri A, Olf M. Aberrant brain response after auditory deviance in PTSD compared to trauma controls: An EEG study. *Scientific reports* 2017; 7: 16596

Banyard VL, Williams LM, Siegel JA. The long-term mental health consequences of child sexual abuse: an exploratory study of the impact of multiple traumas in a sample of women. *J. Traum. Stress* 2001; 14: 697–715

Barbas H, Saha S, Rempel-Clower N, Ghashghaei T. Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC neuroscience* 2003; 4: 25

Baron RM, Kenny DA. The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of personality and social psychology* 1986; 51: 1173

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of autism and developmental disorders* 2001; 31: 5–17

Barrios FA, Gonzalez L, Favila R, Alonso ME, Salgado PM, Diaz R, Fernandez-Ruiz J. Olfaction and neurodegeneration in HD. *Neuroreport* 2007; 18: 73–76

Bechara A, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cerebral cortex* 1996; 6: 215–225

Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck depression inventory-II*. San Antonio 1996; 78: 490–498

Bellis MD de, Zisk A. The biological effects of childhood trauma. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics* 2014; 23: 185–222

Berens AE, Jensen SKG, Nelson CA. Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. *BMC medicine* 2017; 15: 135

Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child abuse & neglect* 2003; 27: 169–190

Bhutta MF. Sex and the nose: human pheromonal responses. *Journal of the royal society of medicine* 2007; 100: 268–274

Bick J, Nelson CA. Early adverse experiences and the developing brain. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41: 177–196

Biella G, Curtis M de. Olfactory inputs activate the medial entorhinal cortex via the hippocampus. *Journal of neurophysiology* 2000; 83: 1924–1931

Binder EB. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 2008; 299: 1291

Boscarino JA. Posttraumatic Stress Disorder and Physical Illness: Results from Clinical and Epidemiologic Studies. *ANALS of The New York Academy of Science* 2004; 1032: 141–153

Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Newport DJ. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65: 190–200

Braithwaite EC, O'Connor RM, Degli-Esposti M, Luke N, Bowes L. Modifiable predictors of depression following childhood maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry* 2017; 7: e1162-e1162

Breer H, Fleischer J, Strotmann J. The sense of smell: multiple olfactory subsystems. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 1465–1475

Breh DC, Seidler GH. Is peritraumatic dissociation a risk factor for PTSD? *Journal of Trauma & Dissociation* 2007; 8: 53–69

Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biological psychiatry* 1999; 45: 797–805

Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, Capelli S, McCarthy G, Innis RB, Charney DS. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biological psychiatry* 1997; 41: 23–32

Brewin CR. Episodic memory, perceptual memory, and their interaction: foundations for a theory of posttraumatic stress disorder. *Psychological Bulletin* 2014; 140: 69

Brewin CR, Scragg P, Robertson M, Thompson M, d'Ardenne P, Ehlers A. Promoting mental health following the London bombings: A screen and treat approach. *J. Traum. Stress* 2008; 21: 3–8

Brunjes PC, Illig KR, Meyer EA. A field guide to the anterior olfactory nucleus (cortex). *Brain research reviews* 2005; 50: 305–335

Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R. A specific role for the human amygdala in olfactory memory. *Learning & Memory* 2003; 10: 319–325

Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65: 175–187

Burón E, Bulbena A, Bulbena-Cabré A. Olfactory functioning in panic disorder. *Journal of affective disorders* 2015; 175: 292–298

Butler RW, Braff DL, Rausch JL, Jenkins MA, Sprock J, Geyer MA. Physiological evidence of exaggerated startle response in a subgroup of Vietnam veterans with combat-related PTSD. *American Journal of Psychiatry* 1990; 147: 1308–1312

Button KS. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *nature Reviews neuroscience* 2013; 14: 365

Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. β -Adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 1994; 371: 702 EP -

Carriero G, Uva L, Gnatkovsky V, Curtis M de. Distribution of the olfactory fiber input into the olfactory tubercle of the in vitro isolated guinea pig brain. *Journal of neurophysiology* 2009; 101: 1613–1619

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386–389

Chanes L, Wormwood JB, Betz N, Barrett LF. Facial expression predictions as drivers of social perception. *Journal of personality and social psychology* 2018; 114: 380

Charuvastra A, Cloitre M. Social bonds and posttraumatic stress disorder. *Annual Review of Psychology* 2008; 59: 301–328

Choi J, Jeong B, Polcari A, Rohan ML, Teicher MH. Reduced fractional anisotropy in the visual limbic pathway of young adults witnessing domestic violence in childhood. *Neuroimage* 2012; 59: 1071–1079

Choi J, Jeong B, Rohan ML, Polcari AM, Teicher MH. Preliminary evidence for white matter tract abnormalities in young adults exposed to parental verbal abuse. *Biological psychiatry* 2009; 65: 227–234

Ciric R, Wolf DH, Power JD, Roalf DR, Baum GL, Ruparel K, Shinohara RT, Elliott MA, Eickhoff SB, Davatzikos C. Benchmarking of participant-level confound regression strategies for the control of motion artifact in studies of functional connectivity. *Neuroimage* 2017; 154: 174–187

Cohen H, Liberzon I, Richter-Levin G. Exposure to extreme stress impairs contextual odour discrimination in an animal model of PTSD. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009; 12: 291–303

Cohen JA, Mannarino AP, Deblinger E. *Treating trauma and traumatic grief in children and adolescents*: Guilford Publications 2016

Collet S, Grulois V, Bertrand B, Rombaux P. Post-traumatic olfactory dysfunction: a cohort study and update. *B-ENT* 2009; 5: 97–107

Copeland WE, Shanahan L, Hinesley J, Chan RF, Aberg KA, Fairbank JA, van den Oord, Edwin JCG, Costello EJ. Association of childhood trauma exposure with adult psychiatric disorders and functional outcomes. *JAMA network open* 2018; 1: e184493-e184493

Corona C, Porcario C, Martucci F, Iulini B, Manea B, Gallo M, Palmitessa C, Maurella C, Mazza M, Pezzolato M. Olfactory system involvement in natural scrapie disease. *Journal of virology* 2009; 83: 3657–3667

Cortese B. Olfactory Function and Fear-related Odor Cues in Combat Veterans with and without PTSD. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)* 2014; 39: S229

Cortese BM, Leslie K, Uhde TW. Differential odor sensitivity in PTSD: Implications for treatment and future research. *Journal of affective disorders* 2015; 179: 23–30

Cortese BM, Schumann AY, Howell AN, McConnell PA, Yang QX, Uhde TW. Preliminary evidence for differential olfactory and trigeminal processing in combat veterans with and without PTSD. *NeuroImage: Clinical* 2018; 17: 378–387

Courtial E, Neiman M, Fleming G, Teixeira CM, Wilson DA. A specific olfactory cortico-thalamic pathway contributing to sampling performance during odor reversal learning. *Brain Structure and Function* 2018: 1–11

Croy I, Negoias S, Symmank A, Schellong J, Joraschky P, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume in adults with a history of childhood maltreatment. *Chemical senses* 2013; 38: 679–684

Croy I, Schellong J, Gerber J, Joraschky P, Iannilli E, Hummel T. Women with a history of childhood maltreatment exhibit more activation in association areas following non-traumatic olfactory stimuli: a fMRI study. *PLoS ONE* 2010a; 5: e9362

Croy I, Schellong J, Joraschky P, Hummel T. PTSD, but not childhood maltreatment, modifies responses to unpleasant odors. *International Journal of Psychophysiology* 2010b; 75: 326–331

Cumming AG, Matthews NL, Park S. Olfactory identification and preference in bipolar disorder and schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2011; 261: 251–259

Damasio AR. On Some Functions of the Human Prefrontal Cortex a. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995; 769: 241–252

Danese A, Caspi A, Williams B, Ambler A, Sugden K, Mika J, Werts H, Freeman J, Pariante CM, Moffitt TE. Biological embedding of stress through inflammation processes in childhood. *Molecular psychiatry* 2011; 16: 244–246

Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & behavior* 2012; 106: 29–39

Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65: 409–415

Daniels JK, McFarlane AC, Bluhm RL, Moores KA, Clark CR, Shaw ME, Williamson PC, Densmore M, Lanius RA. Switching between executive and default mode networks in posttraumatic stress disorder: alterations in functional connectivity. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2010; 35: 258

Daniels JK, Vermetten E. Odor-induced recall of emotional memories in PTSD—review and new paradigm for research. *Experimental neurology* 2016; 284: 168–180

Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, Domschke K, Hohoff C, Ohrmann P, Bauer J. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biological psychiatry* 2012; 71: 286–293

Daskalakis NP. Recent genetics and epigenetics approaches to PTSD. *Current Psychiatry Reports* 2018; 20: 30

Davidson JRT, Hughes D, Blazer DG, George LK. Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychological Medicine* 1991; 21: 713–721

Davidson RJ, McEwen BS. Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. *Nature neuroscience* 2012; 15: 689

Dawans B von, Kirschbaum C, Heinrichs M. The Trier Social Stress Test for Groups (TSST-G): A new research tool for controlled simultaneous social stress exposure in a group format. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 514–522

Delahanty DL, Nugent NR. Predicting PTSD prospectively based on prior trauma history and immediate biological responses. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 1071: 27–40

Derntl B, Schöpf V, Kollndorfer K, Lanzenberger R. Menstrual cycle phase and duration of oral contraception intake affect olfactory perception. *Chemical senses* 2012; 38: 67–75

Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin* 2004; 130: 355

Dileo JF, Brewer WJ, Hopwood M, Anderson V, Creamer M. Olfactory identification dysfunction, aggression and impulsivity in war veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine* 2008; 38: 523–531

Dillon DG, Holmes AJ, Birk JL, Brooks N, Lyons-Ruth K, Pizzagalli DA. Childhood adversity is associated with left basal ganglia dysfunction during reward anticipation in adulthood. *Biological psychiatry* 2009; 66: 206–213

Ding S-L, van Hoesen GW. Organization and detailed parcellation of human hippocampal head and body regions based on a combined analysis of Cyto-and chemoarchitecture. *Journal of Comparative Neurology* 2015; 523: 2233–2253

Dominique J-F, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 1998; 394: 787

Doty R. Olfaction. *Annual Review of Psychology* 2001; 52: 423–452

Doty RL. The olfactory system and its disorders. In *Seminars in Neurology* © Thieme Medical Publishers 2009; 29: 74–81

Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Archives of neurology* 1997; 54: 1131–1140

Døving KB, Trotier D. Structure and function of the vomeronasal organ. *Journal of Experimental Biology* 1998; 201: 2913–2925

Dube SR, Felitti VJ, Dong M, Giles WH, Anda RF. The impact of adverse childhood experiences on health problems: evidence from four birth cohorts dating back to 1900. *Preventive medicine* 2003; 37: 268–277

Dvir Y, Ford JD, Hill M, Frazier JA. Childhood maltreatment, emotional dysregulation, and psychiatric comorbidities. *Harvard review of psychiatry* 2014; 22: 149

Dziewulska D, Doi H, Fasano A, Erro R, Fatehi F, Fekete R, Gatto EM, Pablos EG, Lehn A, Miyajima H. Olfactory impairment and pathology in neurodegenerative disorders with brain iron accumulation. *Acta neuropathologica* 2013; 126: 151–153

Eisenberg JF, Kleiman DG. Olfactory communication in mammals. *Annual review of Ecology and Systematics* 1972; 3: 1–32

El-Sheikh M, Kouros CD, Erath S, Cummings EM, Keller P, Staton L. Marital conflict and children's externalizing behavior: Pathways involving interactions between parasympathetic and sympathetic nervous system activity. *Monographs of the Society for research in Child Development* 2009; 74: vii

Eraly SA. Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 423

ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, Girolamo G de, Graaf R de, Demyttenaere K. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica scandinavica* 2004; 109: 21–27

Essex MJ, Thomas Boyce W, Hertzman C, Lam LL, Armstrong JM, Neumann SMA, Kobor MS. Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child development* 2013; 84: 58–75

Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry* 2007; 164: 1476–1488

Fagundes CP, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain, behavior, and immunity* 2013; 27: 8–12

Feldner MT. Smoking, traumatic event exposure, and post-traumatic stress: A critical review of the empirical literature. *Clinical psychology review* 2007; 27: 14

Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American journal of preventive medicine* 2019; 56: 774–786

Felmingham K, Williams LM, Kemp AH, Liddell B, Falconer E, Peduto A, Bryant R. Neural responses to masked fear faces: sex differences and trauma exposure in posttraumatic stress disorder. *Journal of abnormal psychology* 2010; 119: 241–247

Foley P, Kirschbaum C. Human hypothalamus–pituitary–adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2010; 35: 91–96

Fonzo GA, Flagan TM, Sullivan S, Allard CB, Grimes EM, Simmons AN, Paulus MP, Stein MB. Neural functional and structural correlates of childhood maltreatment in women with intimate-partner violence-related posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2013; 211: 93–103

Garrett AS, Carrion V, Kletter H, Karchemskiy A, Weems CF, Reiss A. Brain activation to facial expressions in youth with PTSD symptoms. *Depression and anxiety* 2012; 29: 449–459

Gibb BE, Schofield CA, Coles ME. Reported history of childhood abuse and young adults' information-processing biases for facial displays of emotion. *Child maltreatment* 2009; 14: 148–156

Gold AL, Morey RA, McCarthy G. Amygdala–prefrontal cortex functional connectivity during threat-induced anxiety and goal distraction. *Biological psychiatry* 2015; 77: 394–403

Gold AL, Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, Metzger LJ, Dougherty DD, Alpert NM. Decreased regional cerebral blood flow in medial prefrontal cortex during trauma-unrelated stressful imagery in Vietnam veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine* 2011; 41: 2563–2572

Good KP, Sullivan RL. Olfactory function in psychotic disorders: Insights from neuroimaging studies. *World journal of psychiatry* 2015; 5: 210–221

Gottfried JA. Smell: central nervous processing Taste and smell: Karger Publishers, 2006: 44–69

Gottfried JA. Central mechanisms of odour object perception. *nature Reviews neuroscience* 2010; 11: 628

Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience* 2002; 22: 10819–10828

Gottfried JA, Dolan RJ. The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. *Neuron* 2003; 39: 375–386

Griffin MG. A prospective assessment of auditory startle alterations in rape and physical assault survivors. *J. Traum. Stress* 2008; 21: 91–99

Grimm S, Pestke K, Feeser M, Aust S, Weigand A, Wang J, Wingenfeld K, Pruessner JC, La Marca R, Böker H, Bajbouj M. Early life stress modulates oxytocin effects on limbic system during acute psychosocial stress. *Social cognitive and affective neuroscience* 2014; 9: 1828–1835

Groot JHB de, Am Smeets M. Human fear chemosignaling: evidence from a meta-analysis. *Chemical senses* 2017; 42: 663–673

Groot JHB de, Semin GR, Am Smeets M. On the communicative function of body odors: a theoretical integration and review. *Perspectives on Psychological Science* 2017; 12: 306–324

Gupta MA. Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder. *International Review of Psychiatry* 2013; 25: 86–99

Haberly LB, Price JL. Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat. I. Systems originating in the piriform cortex and adjacent areas. *Journal of Comparative Neurology* 1978; 178: 711–740

Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser M-B, Moser EI. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 2005; 436: 801

Hammamieh R, Chakraborty N, Gautam A, Muhie S, Yang R, Donohue D, Kumar R, Daigle Jr BJ, Zhang Y, Amara DA. Whole-genome DNA methylation status associated with clinical PTSD measures of OIF/OEF veterans. *Translational Psychiatry* 2017; 7: e1169

Hayes AF. *Introduction to mediation: A regression-based approach*: Guilford press 2013

Hayes JP. Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder. *Biology of Mood & Anxiety Disorders* 2012a; 2: 9

Hayes JP. Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder. *Biology of Mood & Anxiety Disorders* 2012b; 2: 9

Heijmans BT. Commentary: The seven plagues of epigenetic epidemiology. *International journal of epidemiology* 2012; 41: 74

Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological psychiatry* 2001; 49: 1023–1039

Heim CM, Mayberg HS, Mletzko T, Nemeroff CB, Pruessner JC. Decreased cortical representation of genital somatosensory field after childhood sexual abuse. *American Journal of Psychiatry* 2013; 170: 616–623

Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 163–171

Henningsson S, Hovey D, Vass K, Walum H, Sandnabba K, Santtila P, Jern P, Westberg L. A missense polymorphism in the putative pheromone receptor gene VN1R1 is associated with sociosexual behavior. *Translational Psychiatry* 2017; 7: e1102

Herrington RJ, Burghy CA, Stodola DE, Fox ME, Davidson RJ, Essex MJ. Enhanced prefrontal-amygdala connectivity following childhood adversity as a protective mechanism against internalizing in adolescence. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016; 1: 326–334

Hertzman C. Putting the concept of biological embedding in historical perspective. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012; 109: 17160–17167

Hillis S, Mercy J, Amobi A, Kress H. Global prevalence of past-year violence against children: a systematic review and minimum estimates. *Pediatrics* 2016; 137: e20154079

Hobfoll SE. Traumatic stress: A theory based on rapid loss of resources. *Anxiety Research* 1991; 4: 187–197

Hoenen M, Wolf OT, Pause BM. The Impact of Stress on Odor Perception. *Perception* 2017; 46: 366–376

Hough WG. PTSD and olfaction: the aetiology of PTSD and the bidirectional relationship between trauma and sensitisation

Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the “Sniffin’Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2007; 264: 237–243

Iffland B, Brähler E, Neuner F, Häuser W, Glaesmer H. Frequency of child maltreatment in a representative sample of the German population. *BMC public health* 2013; 13: 980

Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain research reviews* 2007; 56: 27–78

Ioannidis K, Askelund AD, Kievit RA, van Harmelen A-L. The complex neurobiology of resilient functioning after childhood maltreatment. *BMC medicine* 2020; 18: 32

Jacobsen LK. Substance use disorders in patients with posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 1184

Javanbakht A, Liberzon I, Amirsadri A, Gjini K, Boutros NN. Event-related potential studies of post-traumatic stress disorder: a critical review and synthesis. *Biology of Mood & Anxiety Disorders* 2011; 1: 5

Jedd K, Hunt RH, Cicchetti D, Hunt E, Cowell R, Rogosch F, Toth S, Thomas KM. Long-term consequences of childhood maltreatment: Altered amygdala functional connectivity. *Development and psychopathology* 2015; 27: 1577

Ji J, Maren S. Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus* 2007; 17: 749–758

Johnson DMG, Illig KR, Behan M, Haberly LB. New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells suggest that “primary” olfactory cortex functions like “association” cortex in other sensory systems. *Journal of Neuroscience* 2000; 20: 6974–6982

Jovanovic T, Norrholm SD, Blanding NQ, Davis M, Duncan E, Bradley B, Ressler KJ. Impaired fear inhibition is a biomarker of PTSD but not depression. *Depression and anxiety* 2010; 27: 244–251

Jovanovic T, Ressler KJ. How the neurocircuitry and genetics of fear inhibition may inform our understanding of PTSD. *American Journal of Psychiatry* 2010; 167: 648–662

Kadohisa M, Wilson DA. Olfactory cortical adaptation facilitates detection of odors against background. *Journal of neurophysiology* 2006; 95: 1888–1896

Kamath V, Paksarian D, Cui L, Moberg PJ, Turetsky BI, Merikangas KR. Olfactory processing in bipolar disorder, major depression, and anxiety. *Bipolar disorders* 2018; 20: 547–555

Kambere MB, Lane RP. Co-regulation of a large and rapidly evolving repertoire of odorant receptor genes. *BMC neuroscience* 2007; 8: S2

Kanat M, Heinrichs M, Domes G. Oxytocin and the social brain: neural mechanisms and perspectives in human research. *Brain Research* 2014; 1580: 160–171

Karam EG, Friedman MJ, Hill ED, Kessler RC, McLaughlin KA, Petukhova M, Sampson L, Shahly V, Angermeyer MC, Bromet EJ. Cumulative traumas and risk thresholds: 12-month PTSD in the World Mental Health (WMH) surveys. *Depression and anxiety* 2014; 31: 130–142

Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry* 2011; 68: 444–454

Karlson P, Lüscher M. 'Pheromones': a new term for a class of biologically active substances. *Nature* 1959; 183: 55

Kasper L, Bollmann S, Diaconescu AO, Hutton C, Heinzle J, Iglesias S, Hauser TU, Sebold M, Manjaly Z-M, Pruessmann KP. The PhysIO toolbox for modeling physiological noise in fMRI data. *Journal of neuroscience methods* 2017; 276: 56–72

Kawasaki H, Tsuchiya N, Kovach CK, Nourski KV, Oya H, Howard MA, Adolphs R. Processing of facial emotion in the human fusiform gyrus. *Journal of cognitive neuroscience* 2012; 24: 1358–1370

Kay LM, Freeman WJ. Bidirectional processing in the olfactory-limbic axis during olfactory behavior. *Behavioral neuroscience* 1998; 112: 541

Kazour F, Richa S, Desmidt T, Lemaire M, Atanasova B, El Hage W. Olfactory and gustatory functions in bipolar disorders: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2017; 80: 69–79

Kesner RP, Rolls ET. A computational theory of hippocampal function, and tests of the theory: new developments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015; 48: 92–147

Kessler RC. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62: 593

Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry* 1995; 52: 1048–1060

Kikusui T, Takigami S, Takeuchi Y, Mori Y. Alarm pheromone enhances stress-induced hyperthermia in rats. *Physiology & behavior* 2001; 72: 45–50

Kirschbaum C, Pirke K-M, Hellhammer DH. The ‘Trier Social Stress Test’—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993; 28: 76–81

Klengel T. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions. *Nature neuroscience* 2013; 16: 33

Klinitzke G, Romppel M, Häuser W, Brähler E, Glaesmer H. The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): psychometric characteristics in a representative sample of the general population. *PPmP-Psychotherapie-Psychosomatik· Medizinische Psychologie* 2012; 62: 47–51

Knierim JJ, Neunuebel JP, Deshmukh SS. Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local–global reference frames. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2014; 369: 20130369

Kolb DA. *Experiential learning: Experience as the source of learning and development*: FT press 2014

Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *nature Reviews neuroscience* 2005; 6: 691

Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in neurobiology* 2004; 72: 341–372

Kuan PF, Waszczuk MA, Kotov R, Marsit CJ, Guffanti G, Gonzalez A, Yang X, Koenen K, Bromet E, Luft BJ. An epigenome-wide DNA methylation study of PTSD and depression in World Trade Center responders. *Translational Psychiatry* 2017; 7: e1158

LaBar KS, Crupain MJ, Voyvodic JT, McCarthy G. Dynamic perception of facial affect and identity in the human brain. *Cerebral cortex* 2003; 13: 1023–1033

Lanius RA, Bluhm R, Lanius U, Pain C. A review of neuroimaging studies in PTSD: heterogeneity of response to symptom provocation. *Journal of psychiatric research* 2006; 40: 709–729

Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ, Brand B, Schmahl C, Bremner JD, Spiegel D. Emotion modulation in PTSD: Clinical and neurobiological evidence for a dissociative subtype. *American Journal of Psychiatry* 2010; 167: 640–647

Lanius RA, Williamson PC, Hopper J, Densmore M, Boksman K, Gupta MA, Neufeld RWJ, Gati JS, Menon RS. Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation. *Biological psychiatry* 2003; 53: 204–210

Lansford JE, Dodge KA, Pettit GS, Bates JE, Crozier J, Kaplow J. A 12-Year Prospective Study of the Long-term Effects of Early Child Physical Maltreatment on Psychological, Behavioral, and Academic Problems in Adolescence. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2002; 156: 824–830

Laska M, Distel H, Hudson R. Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chemical senses* 1997; 22: 447–456

Lee YH, Simmons MM, Hawkins SAC, Spencer YI, Webb P, Stack MJ, Wells GAH. Detection of pathologic prion protein in the olfactory bulb of natural and experimental

bovine spongiform encephalopathy affected cattle in Great Britain. *Veterinary pathology* 2009; 46: 59–62

Lehrner A, Yehuda R. Biomarkers of PTSD: military applications and considerations. *European Journal of Psychotraumatology* 2014; 5

Lemieux A, Coe CL, Carnes M. Symptom severity predicts degree of T cell activation in adult women following childhood maltreatment. *Brain, behavior, and immunity* 2008; 22: 994–1003

Lenartowicz A, Simpson GV, Haber CM, Cohen MS. Neurophysiological signals of ignoring and attending are separable and related to performance during sustained intersensory attention. *Journal of cognitive neuroscience* 2014; 26: 2055–2069

Lenochová P, Roberts SC, Havlicek J. Methods in body odour sampling: The effect of sampling length. *Chemical senses* 2009; 34: 127–138

Leon-Sarmiento FE, Bayona EA, Bayona-Prieto J, Osman A, Doty RL. Profound olfactory dysfunction in myasthenia gravis. *PLoS ONE* 2012; 7: e45544

Li H, Yuan J, Lin C. The neural mechanism underlying the female advantage in identifying negative emotions: an event-related potential study. *Neuroimage* 2008; 40: 1921–1929

Li W. Learning to smell danger: acquired associative representation of threat in the olfactory cortex. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2014; 8: 98

Li W, Lopez L, Osher J, Howard JD, Parrish TB, Gottfried JA. Right orbitofrontal cortex mediates conscious olfactory perception. *Psychological science* 2010; 21: 1454–1463

Liberles SD. Mammalian pheromones. *Annual review of physiology* 2014; 76: 151–175

Linster C, Henry L, Kadohisa M, Wilson DA. Synaptic adaptation and odor-background segmentation. *Neurobiology of learning and memory* 2007; 87: 352–360

Lippmann M, Bress A, Nemeroff CB, Plotsky PM, Monteggia LM. Long-term behavioural and molecular alterations associated with maternal separation in rats. *European Journal of Neuroscience* 2007; 25: 3091–3098

Livermore A, Hummel T. The influence of training on chemosensory event-related potentials and interactions between the olfactory and trigeminal systems. *Chemical senses* 2004; 29: 41–51

Logue MW. The Psychiatric Genomics Consortium Posttraumatic Stress Disorder Workgroup: posttraumatic stress disorder enters the age of large-scale genomic collaboration. *Neuropsychopharmacology* (New York, N.Y.) 2015; 40: 2287

London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Annals of neurology* 2008; 63: 159–166

Lovallo WR. Early life adversity reduces stress reactivity and enhances impulsive behavior: Implications for health behaviors. *International Journal of Psychophysiology* 2013; 90: 8–16

Luders E, Thompson PM, Toga AW. The development of the corpus callosum in the healthy human brain. *Journal of Neuroscience* 2010; 30: 10985–10990

Lundström JN, Boyle JA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. Functional neuronal processing of body odors differs from that of similar common odors. *Cerebral cortex* 2007; 18: 1466–1474

Lundström JN, Olsson MJ. Functional neuronal processing of human body odors. *Vitamins & Hormones: Elsevier*, 2010: 1–23

Maercker A, Forstmeier S, Wagner B, Glaesmer H, Brähler E. Posttraumatische Belastungsstörungen in Deutschland. *Der Nervenarzt* 2008; 79: 577

Maheu FS, Dozier M, Guyer AE, Mandell D, Peloso E, Poeth K, Jenness J, Lau JYF, Ackerman JP, Pine DS, Ernst M. A preliminary study of medial temporal lobe function in youths with a history of caregiver deprivation and emotional neglect. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 2010; 10: 34–49

Maier A, Gieling C, Heinen-Ludwig L, Stefan V, Schultz J, Güntürkün O, Becker B, Hurlemann R, Scheele D. Association of Childhood Maltreatment With Interpersonal Distance and Social Touch Preferences in Adulthood. *American Journal of Psychiatry* 2020a; 177: 37–46

Maier A, Heinen-Ludwig L, Güntürkün O, Hurlemann R, Scheele D. Childhood Maltreatment Alters the Neural Processing of Chemosensory Stress Signals. *Frontiers in psychiatry* 2020b; 11: 783

Maier A, Scheele D, Spengler FB, Menba T, Mohr F, Güntürkün O, Stoffel-Wagner B, Kinfe TM, Maier W, Khalsa SS, Hurlemann R. Oxytocin reduces a chemosensory-induced stress bias in social perception. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44: 281–288

Maker AH. Child sexual abuse, peer sexual abuse, and sexual assault in adulthood: A multi-risk model of revictimization. *Journal of traumatic stress* 2001; 14: 351

Maniam J, Antoniadis C, Morris MJ. Early-life stress, HPA axis adaptation, and mechanisms contributing to later health outcomes. *Frontiers in endocrinology* 2014; 5: 73

Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *nature Reviews neuroscience* 2013; 14: 417–428

Marusak HA, Martin KR, Etkin A, Thomason ME. Childhood trauma exposure disrupts the automatic regulation of emotional processing. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 1250–1258

Masten AS, Obradovic J. Disaster preparation and recovery: Lessons from research on resilience in human development. *Ecology and society* 2008; 13

McCrory EJ, Brito SA de, Sebastian CL, Mechelli A, Bird G, Kelly PA, Viding E. Heightened neural reactivity to threat in child victims of family violence. *Current Biology* 2011; 21: R947-R948

McDonald AJ, Mott DD. Functional neuroanatomy of amygdalohippocampal interconnections and their role in learning and memory. *Journal of neuroscience research* 2017; 95: 797–820

McEwen BS, Kloet ERd, Rostene W. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiological Reviews* 1986; 66: 1121–1188

McFarlane AC. The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences. *World Psychiatry* 2010; 9: 3–10

McLaren DG, Ries ML, Xu G, Johnson SC. A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): a comparison to standard approaches. *Neuroimage* 2012; 61: 1277–1286

McLaughlin KA, Lambert HK. Child trauma exposure and psychopathology: mechanisms of risk and resilience. *Current opinion in psychology* 2017a; 14: 29–34

McLaughlin KA, Lambert HK. Child trauma exposure and psychopathology: mechanisms of risk and resilience. *Current opinion in psychology* 2017b; 14: 29–34

McLaughlin NCR, Westervelt HJ. Odor identification deficits in frontotemporal dementia: a preliminary study. *Archives of clinical neuropsychology* 2008; 23: 119–123

Mehta D, Klengel T, Conneely KN, Smith AK, Altmann A, Pace TW, Rex-Haffner M, Loeschner A, Gonik M, Mercer KB. Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013; 110: 8302–8307

Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP. Human Olfactory Bulb: Aging of Glomeruli and Mitral Cells and a Search for the Accessory Olfactory Bulb a. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 855: 708–715

Melroy-Greif WE, Wilhelmsen KC, Yehuda R, Ehlers CL. Genome-wide association study of post-traumatic stress disorder in two high-risk populations. *Twin Research and Human Genetics* 2017; 20: 197–207

Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in cognitive sciences* 2011; 15: 483–506

Mesulam M-M. From sensation to cognition. *Brain: a journal of neurology* 1998; 121: 1013–1052

Miller GE, Chen E, Parker KJ. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychological Bulletin* 2011; 137: 959

Miller SL, Maner JK. Scent of a woman: Men's testosterone responses to olfactory ovulation cues. *Psychological science* 2010; 21: 276–283

Mills KL. Trauma, PTSD, and substance use disorders: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163: 652

Moreno-López L, Ioannidis K, Askelund AD, Smith AJ, Schueler K, van Harmelen A-L. The Resilient Emotional Brain: A Scoping Review of the Medial Prefrontal Cortex and Limbic Structure and Function in Resilient Adults With a History of Childhood Maltreatment. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 2020; 5: 392–402

Moscovich M, Munhoz RP, Teive HA, Raskin S, J Carvalho M de, Barbosa ER, Ranvaud R, Liu J, McFarland K, Ashizawa T. Olfactory impairment in familial ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 970–974

Mueller-Pfeiffer C, Schick M, Schulte-Vels T, O'Gorman R, Michels L, Martin-Soelch C, Blair JR, Rufer M, Schnyder U, Zeffiro T. Atypical visual processing in posttraumatic stress disorder. *NeuroImage: Clinical* 2013; 3: 531–538

Mujica-Parodi LR, Strey HH, Frederick B, Savoy R, Cox D, Botanov Y, Tolkunov D, Rubin D, Weber J. Chemosensory cues to conspecific emotional stress activate amygdala in humans. *PLoS ONE* 2009; 4: e6415

Myers AJ, Williams L, Gatt JM, McAuley-Clark EZ, Dobson-Stone C, Schofield PR, Nemeroff CB. Variation in the oxytocin receptor gene is associated with increased risk for anxiety, stress and depression in individuals with a history of exposure to early life stress. *Journal of psychiatric research* 2014; 59: 93–100

Nemeroff CB. Paradise lost: the neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect. *Neuron* 2016; 89: 892–909

Nicholson AA. The dissociative subtype of posttraumatic stress disorder: unique resting-state functional connectivity of basolateral and centromedial amygdala complexes. *Neuropsychopharmacology* (New York, N.Y.) 2015; 40: 2317

Novak LR, Gitelman DR, Schuyler B, Li W. Olfactory-visual integration facilitates perception of subthreshold negative emotion. *Neuropsychologia* 2015; 77: 288–297

Nugent NR. Genetics of post-traumatic stress disorder: Informing clinical conceptualizations and promoting future research. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2008; 148: 127

Nwulia EA, Rai N, Sartip K, Hipolito MMS, McLean CK, Flanagan K, Hamilton F, Lambert S, Le H-N, VanMeter J. A Pilot Study of Reduced Olfactory Bulb Volume as a Marker of PTSD in Childhood Trauma-Exposed Adult HIV-Infected Patients. *J. Traum. Stress* 2017; 30: 537–544

O'donovan A, Slavich GM, Epel ES, Neylan TC. Exaggerated neurobiological sensitivity to threat as a mechanism linking anxiety with increased risk for diseases of aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013; 37: 96–108

O'Donnell T, Hegadoren KM, Coupland NC. Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 273–283

Pacak K, Palkovits M, Kopin IJ, Goldstein DS. Stress-induced norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and pituitary-adrenocortical and sympathoadrenal activity: in vivo microdialysis studies. *Frontiers in neuroendocrinology* 1995; 16: 89–150

Pace TWW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim CM. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163: 1630–1633

Patel R, Spreng RN, Shin LM, Girard TA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2012; 36: 2130–2142

Patel RM, Pinto JM. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clinical anatomy* 2014; 27: 54–60

Patin A, Pause BM. Human amygdala activations during nasal chemoreception. *Neuropsychologia* 2015; 78: 171–194

Pause BM. Processing of body odor signals by the human brain. *Chemosensory perception* 2012; 5: 55–63

Pause BM, Lübke K, Laudien JH, Ferstl R. Intensified neuronal investment in the processing of chemosensory anxiety signals in non-socially anxious and socially anxious individuals. *PLoS ONE* 2010; 5: e10342

Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmann A, Nicastro R, Guillaume S, Mouthon D, Stouder C, Dieben K. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry* 2011; 1: e59-e59

Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, Milad MR, Liberzon I. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *nature Reviews neuroscience* 2012; 13: 769

Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA. Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *Journal of Neuroscience* 2008; 28: 5257–5267

Plotsky PM, Thrivikraman KV, Nemeroff CB, Caldji C, Sharma S, Meaney MJ. Long-term consequences of neonatal rearing on central corticotropin-releasing factor systems in adult male rat offspring. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2192–2204

Pollak SD, Sinha P. Effects of early experience on children's recognition of facial displays of emotion. *Developmental psychology* 2002; 38: 784

Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage* 2012; 59: 2142–2154

Prehn A, Ohrt A, Sojka B, Ferstl R, Pause BM. Chemosensory anxiety signals augment the startle reflex in humans. *Neuroscience letters* 2006; 394: 127–130

Prehn-Kristensen A, Wiesner C, Bergmann TO, Wolff S, Jansen O, Mehdorn HM, Ferstl R, Pause BM. Induction of empathy by the smell of anxiety. *PLoS ONE* 2009; 4: e5987

Proverbio AM, Zani A, Adorni R. Neural markers of a greater female responsiveness to social stimuli. *BMC neuroscience* 2008; 9: 56

Putnam KT, Harris WW, Putnam FW. Synergistic childhood adversities and complex adult psychopathology. *J. Traum. Stress* 2013; 26: 435–442

Quervain DJ-F de. Glucocorticoid-Induced Inhibition of Memory Retrieval. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 1071: 216–220

Quervain DJ-F de, Henke K, Aerni A, Treyer V, McGaugh JL, Berthold T, Nitsch RM, Buck A, Roozendaal B, Hock C. Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *European Journal of Neuroscience* 2003; 17: 1296–1302

Rabe S. Cardiovascular correlates of motor vehicle accident related posttraumatic stress disorder and its successful treatment. *Applied psychophysiology and biofeedback* 2006; 31: 315

Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan III CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biological psychiatry* 2000; 47: 526–539

Ratanatharathorn A, Boks MP, Maihofer AX, Aiello AE, Amstadter AB, Ashley-Koch AE, Baker DG, Beckham JC, Bromet E, Dennis M. Epigenome-wide association of Ptsd from heterogeneous cohorts with a common multi-site analysis pipeline. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2017; 174: 619–630

Rolls ET. A computational theory of episodic memory formation in the hippocampus. *Behavioural Brain Research* 2010; 215: 180–196

Rolls ET. Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and the control of appetite. *Proceedings of the Nutrition Society* 2012; 71: 488–501

Roosendaal B, Okuda S, Quervain D-F de, McGaugh JL. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience* 2006; 138: 901–910

Royet J-P, Zald D, Versace R, Costes N, Lavenne F, Koenig O, Gervais R. Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience* 2000; 20: 7752–7759

Rubin RD, Watson PD, Duff MC, Cohen NJ. The role of the hippocampus in flexible cognition and social behavior. *Frontiers in human neuroscience* 2014; 8: 742

Russell MJ. Human olfactory communication. *Nature* 1976; 260: 520

Rutten BPF, Vermetten E, Vinkers CH, Ursini G, Daskalakis NP, Pishva E, Nijs L de, Houtepen LC, Eijssen L, Jaffe AE, Kenis G, Viechtbauer W, van den Hove D, Schraut KG, Lesch K-P, Kleinman JE, Hyde TM, Weinberger DR, Schalkwyk L, Lunnon K, Mill J, Cohen H, Yehuda R, Baker DG, Maihofer AX, Nievergelt CM, Geuze E, Boks MPM. Longitudinal analyses of the DNA methylome in deployed military servicemen identify susceptibility loci for post-traumatic stress disorder. *Molecular psychiatry* 2017; 23: 1145 EP -

Sah P, Faber EL, Lopez de Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiological Reviews* 2003; 83: 803–834

Sánchez MM, Noble PM, Lyon CK, Plotsky PM, Davis M, Nemeroff CB, Winslow JT. Alterations in diurnal cortisol rhythm and acoustic startle response in nonhuman primates with adverse rearing. *Biological psychiatry* 2005; 57: 373–381

Sandi C. Glucocorticoids act on glutamatergic pathways to affect memory processes. *Trends in neurosciences (Regular ed.)* 2011; 34: 165

Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *Journal of Neuroscience* 1990; 10: 2897–2902

Sartor CE. Common heritable contributions to low-risk trauma, high-risk trauma, posttraumatic stress disorder, and major depression. *Archives of General Psychiatry* 2012; 69: 293

Sartor CE, McCutcheon VV, Pommer NE, Nelson EC, Grant JD, Duncan Ae&e, al, Waldron M, Bucholz KK, Madden PAF, Heath AC. Common genetic and environmental contributions to post-traumatic stress disorder and alcohol dependence in young women. *Psychological Medicine* 2011; 41: 1497–1505

Sartory G. In search of the trauma memory: a meta-analysis of functional neuroimaging studies of symptom provocation in posttraumatic stress disorder (PTSD). *PLoS ONE* 2013; 8: e58150

Savic I, Hedén-Blomqvist E, Berglund H. Pheromone signal transduction in humans: What can be learned from olfactory loss. *Human Brain Mapping* 2009; 30: 3057–3065

Saxton TK, Lyndon A, Little AC, Roberts SC. Evidence that androstadienone, a putative human chemosignal, modulates women's attributions of men's attractiveness. *Hormones and behavior* 2008; 54: 597–601

Schablitzky S, Pause BM. Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression. *Frontiers in psychology* 2014; 5: 45

Schecklmann M, Schwenck C, Taurines R, Freitag C, Warnke A, Gerlach M, Romanos M. A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders. *Journal of Neural Transmission* 2013; 120: 121–130

Segalàs C, Labad J, Alonso P, Real E, Subirà M, Bueno B, Jiménez-Murcia S, Menchón JM. Olfactory identification and discrimination in obsessive-compulsive disorder. *Depression and anxiety* 2011; 28: 932–940

Shalev AY, Peri T, Brandes D, Freedman S, Orr SP, Pitman RK. Auditory startle response in trauma survivors with posttraumatic stress disorder: a prospective study. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 255–261

Shalev I, Moffitt TE, Sugden K, Williams B, Houts RM, Danese A, Mill J, Arseneault L, Caspi A. Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study. *Molecular psychiatry* 2013; 18: 576–581

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry* 1998

Shepherd GM. The human sense of smell: are we better than we think? *PLoS biology* 2004; 2: e146

Shin LM. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)* 2010; 35: 169

Shirtcliff EA, Coe CL, Pollak SD. Early childhood stress is associated with elevated antibody levels to herpes simplex virus type 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106: 2963–2967

Siegel JS, Power JD, Dubis JW, Vogel AC, Church JA, Schlaggar BL, Petersen SE. Statistical improvements in functional magnetic resonance imaging analyses produced by censoring high-motion data points. *Human Brain Mapping* 2014; 35: 1981–1996

Slep AMS, Heyman RE, Foran HM. Child maltreatment in DSM-5 and ICD-11. *Family process* 2015; 54: 17–32

Sliger M, Lander T, Murphy C. Effects of the ApoE ϵ 4 allele on olfactory function in Down syndrome. *Journal of Alzheimer's Disease* 2004; 6: 397–402

Slopen N, McLaughlin KA, Dunn EC, Koenen KC. Childhood adversity and cell-mediated immunity in young adulthood: Does type and timing matter? *Brain, behavior, and immunity* 2013; 28: 63–71

Smid GE, Mooren TTM, van der Mast, Roos C, Gersons BPR, Kleber RJ. Delayed posttraumatic stress disorder: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of prospective studies. *The Journal of clinical psychiatry* 2009; 70: 1572–1582

Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, Mercer KB, Weiss TE, Bradley B, Tang Y, Gillespie CF, Cubells JF, Ressler KJ. Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2011; 156: 700–708

Smith GE. Natural subdivision of the cerebral hemisphere. *Journal of anatomy and physiology* 1901; 35: 431

Spengler FB, Schultz J, Scheele D, Essel M, Maier W, Heinrichs M, Hurlemann R. Kinetics and dose dependency of intranasal oxytocin effects on amygdala reactivity. *Biological psychiatry* 2017; 82: 885–894

Spielberger CD. STAI manual for the state-trait anxiety inventory. *Self-Evaluation Questionnaire* 1970: 1–24

Sripada RK, King AP, Welsh RC, Garfinkel SN, Wang X, Sripada CS, Liberzon I. Neural dysregulation in posttraumatic stress disorder: evidence for disrupted equilibrium between salience and default mode brain networks. *Psychosomatic medicine* 2012; 74: 904

Stein DJ, McLaughlin KA, Koenen KC, Atwoli L, Friedman MJ, Hill ED, Maercker A, Petukhova M, Shahly V, van Ommeren M, Alonso J, Borges G, Girolamo G de, Jonge P de, Demyttenaere K, Florescu S, Karam EG, Kawakami N, Matschinger H, Okoliyski M, Posada-Villa J, Scott KM, Viana MC, Kessler RC. DSM-5 and ICD-11 definitions of posttraumatic stress disorder: investigating "narrow" and "broad" approaches. *Depression and anxiety* 2014; 31: 494–505

Stein MB. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 1675

Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chemical senses* 2009; 35: 3–20

Strowbridge BW. Role of cortical feedback in regulating inhibitory microcircuits. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1170: 270–274

Sugai T, Yoshimura H, Onoda N. Functional reciprocal connections between olfactory and gustatory pathways. *Chemical senses* 2005; 30: i166-i167

Suzuki N, Bekkers JM. Inhibitory interneurons in the piriform cortex. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007; 34: 1064–1069

Taalman H, Wallace C, Milev R. Olfactory functioning and depression: a systematic review. *Frontiers in psychiatry* 2017; 8: 190

Takahashi T, Nakamura M, Sasabayashi D, Komori Y, Higuchi Y, Nishikawa Y, Nishiyama S, Itoh H, Masaoka Y, Suzuki M. Olfactory deficits in individuals at risk for psychosis and patients with schizophrenia: relationship with socio-cognitive functions and symptom severity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2018; 268: 689–698

Taylor S. How does anxiety sensitivity vary across the anxiety disorders? *Journal of anxiety disorders* 1992; 6: 249

Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *nature Reviews neuroscience* 2016; 17: 652

Terr LC. Family anxiety after traumatic events. *The Journal of clinical psychiatry* 1989; 50: 15–19

Tjälve H, Henriksson J. Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. *Neurotoxicology* 1999; 20: 181–195

Tomoda A, Navalta CP, Polcari A, Sadato N, Teicher MH. Childhood sexual abuse is associated with reduced gray matter volume in visual cortex of young women. *Biological psychiatry* 2009; 66: 642–648

Tomoda A, Polcari A, Anderson CM, Teicher MH. Reduced visual cortex gray matter volume and thickness in young adults who witnessed domestic violence during childhood. *PLoS ONE* 2012; 7: e52528

Tomoda A, Sheu Y-S, Rabi K, Suzuki H, Navalta CP, Polcari A, Teicher MH. Exposure to parental verbal abuse is associated with increased gray matter volume in superior temporal gyrus. *Neuroimage* 2011; 54: S280-S286

Trotier D. Vomeronasal organ and human pheromones. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 2011; 128: 184–190

Trotier D, Eloit C, Wassef M, Talmain G, Bensimon J-L, Døving KB, Ferrand J. The vomeronasal cavity in adult humans. *Chemical senses* 2000; 25: 369–380

True WR, Rice J, Eisen SA, Heath AC, Goldberg J, Lyons MJ, Nowak J. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Archives of General Psychiatry* 1993; 50: 257–264

Turetsky BI, Moberg PJ, Owzar K, Johnson SC, Doty RL, Gur RE. Physiologic impairment of olfactory stimulus processing in schizophrenia. *Biological psychiatry* 2003; 53: 403–411

Tursich M, Ros T, Frewen PA, Kluetsch RC, Calhoun VD, Lanius RA. Distinct intrinsic network connectivity patterns of post-traumatic stress disorder symptom clusters. *Acta psychiatrica scandinavica* 2015; 132: 29–38

Tyrka AR, Price LH, Gelernter J, Schepker C, Anderson GM, Carpenter LL. Interaction of childhood maltreatment with the corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity. *Biological psychiatry* 2009; 66: 681–685

Tyrka AR, Price LH, Kao H-T, Porton B, Marsella SA, Carpenter LL. Childhood maltreatment and telomere shortening: preliminary support for an effect of early stress on cellular aging. *Biological psychiatry* 2010; 67: 531–534

Uddin M, Aiello AE, Wildman DE, Koenen KC, Pawelec G, Los Santos R de, Goldmann E, Galea S. Epigenetic and immune function profiles associated with

posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107: 9470–9475

van Zuiden M, Geuze E, Willemsen HL, Vermetten E, Maas M, Heijnen CJ, Kavelaars A. Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment. *American Journal of Psychiatry* 2011; 168: 89–96

Vasterling JJ, Brailey K, Sutker PB. Olfactory identification in combat-related posttraumatic stress disorder. *J. Traum. Stress* 2000; 13: 241–253

Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of neurology* 2008; 255: 1121–1126

Vermetten E, Baker D, Yehuda R. New findings from prospective studies. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 441–443

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

Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 2007; 45: 174–194

Wallace P. Individual discrimination of humans by odor. *Physiology & behavior* 1977; 19: 577–579

Wallrabenstein I, Gerber J, Rasche S, Croy I, Kurtenbach S, Hummel T, Hatt H. The smelling of Hedione results in sex-differentiated human brain activity. *Neuroimage* 2015; 113: 365–373

Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of personality and social psychology* 1988; 54: 1063

Weathers FW, Blake DD, Schnurr PP, Kaloupek DG, Marx BP, Keane TM. The clinician-administered PTSD scale for DSM-5 (CAPS-5). Interview available from the National Center for PTSD at www.ptsd.va.gov 2013

Wilson D, Kadohisa M, Fletcher ML. Cortical contributions to olfaction: Plasticity and perception. *Seminars in cell & developmental biology* 2006; 17: 462–470

Wilson DA, Stevenson RJ. The fundamental role of memory in olfactory perception. *Trends in neurosciences (Regular ed.)* 2003; 26: 243–247

Wilson DA, Sullivan RM. Cortical processing of odor objects. *Neuron* 2011; 72: 506–519

Wilson RI, Mainen ZF. Early events in olfactory processing. *Annu. Rev. Neurosci.* 2006; 29: 163–201

Wingo AP, Briscione M, Norrholm SD, Jovanovic T, McCullough SA, Skelton K, Bradley B. Psychological resilience is associated with more intact social functioning in veterans with post-traumatic stress disorder and depression. *Psychiatry research* 2017; 249: 206–211

Winston JS, Gottfried JA, Kilner JM, Dolan RJ. Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *Journal of Neuroscience* 2005; 25: 8903–8907

Witoonpanich P, Cash DM, Shakespeare TJ, Yong KXX, Nicholas JM, Omar R, Crutch SJ, Rossor MN, Warren JD. Olfactory impairment in posterior cortical atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013: [jnnp-2012-304497](https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304497)

Wittchen H-U, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M. SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I 1997

Wolf EJ. Combat exposure severity as a moderator of genetic and environmental liability to post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine* 2014; 44: 1499

World Health Organization. Report of the consultation on child abuse prevention. Geneva 29-31 März 1999

World Health Organization. Adverse childhood experiences international questionnaire (ACE-IQ). Geneva 2015

Wudarczyk OA, Kohn N, Bergs R, Goerlich KS, Gur RE, Turetsky B, Schneider F, Habel U. Chemosensory anxiety cues enhance the perception of fearful faces—An fMRI study. *Neuroimage* 2016; 143: 214–222

Wyatt TD. Pheromones and animal behaviour: communication by smell and taste: Cambridge University Press 2003

Wysocki CJ, Preti G. Facts, fallacies, fears, and frustrations with human pheromones. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology: An Official Publication of the American Association of Anatomists* 2004; 281: 1201–1211

Yang X-D, Liao X-M, Uribe-Marino A, Liu R, Xie X-M, Jia J, Su Y-A, Li J-T, Schmidt MV, Wang X-D. Stress during a critical postnatal period induces region-specific structural abnormalities and dysfunction of the prefrontal cortex via CRF 1. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 1203–1215

Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *New England journal of medicine* 2002; 346: 108–114

Yehuda R, Halligan SL, Grossman R. Childhood trauma and risk for PTSD: relationship to intergenerational effects of trauma, parental PTSD, and cortisol excretion. *Development and psychopathology* 2001; 13: 733–753

Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, Hobfoll SE, Koenen KC, Neylan TC, Hyman SE. Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2015a; 1: 15057

Yehuda R, Lehrner A, Rosenbaum TY. PTSD and sexual dysfunction in men and women. *The journal of sexual medicine* 2015b; 12: 1107–1119

Yehuda R, Morris A, Labinsky E, Zelman S, Schmeidler J. Ten-year follow-up study of cortisol levels in aging holocaust survivors with and without PTSD. *J. Traum. Stress* 2007; 20: 757–761

Zald DH, Pardo JV. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997; 94: 4119–4124

Zannas AS. Epigenetics of posttraumatic stress disorder: current evidence, challenges, and future directions. *Biological psychiatry* 2015; 78: 327

Zhou W, Chen D. Fear-related chemosignals modulate recognition of fear in ambiguous facial expressions. *Psychological science* 2009; 20: 177–183

Zivadinov R, Zorzon M, Bragadin LM, Pagliaro G, Cazzato G. Olfactory loss in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 1999; 168: 127–130

Zola-Morgan SM, Squire LR. The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science* 1990; 250: 288–290