



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



ESTUDI SOBRE LA **FUNCIÓ** **OLFACTÒRIA** EN EL TRASTORN **D'ANGOIXA**

Tesi Doctoral

Emma Burón Masó

Tesi dirigida pel Dr. Antonio Bulbena Vilarrasa

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal - Doctorat en Psiquiatria
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, 2018



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Facultat de Medicina

Programa de Doctorat en Psiquiatria

ESTUDI SOBRE LA FUNCIO OLFACTORIA EN EL TRASTORN D'ANGOIXA

Tesi doctoral presentada per Emma Burón Masó

Director: Dr. Antonio Bulbena Vilarrasa

Barcelona, 2018

“... we might fairly gauge the future of biological science, centuries ahead, by estimating the time it will take to reach a complete, comprehensive understanding of odor. It may not seem a profound enough problem to dominate all the life sciences, but it contains, piece by piece all the mysteries.”

(Lewis Thomas, 1980, pp. 731-733)

Als meus pares

AGRAÏMENTS

A la meva família: la meva encantadora mare, Maria Neus, que un dia fa molt de temps em va suggerir de fer el doctorat. En aquells moments, ni tu ni jo sabíem tot l'esforç i energia que això suposaria! Als meus germans, Maria Dolors i David, als meus nebots, Marc, Èric, Laura, Noe i Mariona i a la meva cunyada, Yolanda. Gràcies pel vostre afecte, suport i ajuda incondicional. Sens dubte, sou el millor que tinc. I també al meu pare Antonio que, tot i no ser-hi, continua essent per mi un referent de lluita, constància, estimació i coratge.

Al Dr. Antonio Bulbena, el meu mestre i company de viatge en la que ha estat aquesta aventura del doctorat. Gràcies per transmetre'm i compartir la teva passió, il·lusió i entusiasme per la ciència i, en especial, per aquest projecte. Gràcies també pels teus savis consells no només sobre recerca sinó també sobre la vida. He après tant de tu! I també gràcies per creure en mi i per fer-me sentir que el més important sempre són les persones. Poder comptar amb tu, especialment en els moments difícils, ha estat una gran sort.

A la Dra. Andrea Bulbena, per la seva valuosa participació en la confecció dels articles, tant en la revisió de l'anglès com en les seves aportacions en el contingut.

Al Dr. Antoni Corominas, per la seva acurada revisió d'aquest treball i per les suggerències que ha aportat. Gràcies també per tots aquests anys de privada compartida que han acompanyat el desenvolupament d'aquesta tesi: la teva professionalitat i bon fer m'han ensenyat molt. De la mateixa manera, t'agraeixo molt la generositat i el suport que m'has ofert sempre.

Al Dr. Guillem Pailhez, pels seus consells i temps que em va dedicar en el procés de disseny d'aquest estudi.

A l'Esperança i a la Rosa del departament de psiquiatria, per la seva diligència i amabilitat que han mostrat en tot moment.

A tots els que m'han ajudat en la laboriosa tasca d'aconseguir candidats per l'estudi, des de la Sílvia de la unitat d'ansietat fins als amics i família. En especial, gràcies Blanca, Núria, Sílvia, Lara, Glòria, Marta, Pascual, Lluís, Celi, Lisa, Marc i Laura.

Al Sergi i a la Mariona, pels seus consells sobre estadística.

A la Laura, per la seva creativitat i ajuda en les qüestions gràfiques.

Als meus amics que han seguit de prop el desenvolupament d'aquesta tesi i que s'han interessat i m'han animat a tirar-la endavant i que alhora m'han fet somriure i desconnectar quan tanta falta em feia.

I per últim, a tots els pacients i controls que generosament m'han ofert el seu temps i les seves vivències perquè aquest projecte es pogués fer realitat.

ÍNDEX DE CONTINGUTS

ABREVIATURES	13
LLISTA DE TAULES	15
LLISTA DE FIGURES	17
RESUM / ABSTRACT	19
INTRODUCCIÓ	23
1. El sistema olfatori	23
1.1 L'olfacte i el seu vincle amb l'emoció i la psiquiatria	23
1.2 Dimensions olfactòries	25
1.2.1 Descripció i mètodes d'avaluació	25
1.2.2 Classificació	30
1.3 Anatomia i neurofisiologia de la funció olfactiva	30
2. El trastorn d'angoixa	33
2.1 Aspectes clínics i diagnòstics	33
2.2 Neurobiologia	34
2.2.1 El model neuroanatòmic del trastorn d'angoixa	35
2.2.2 Estudis de neuroimatge	37
2.3 El trastorn d'angoixa i la síndrome d'hiperlaxitud articular	41
2.3.1 Concepte, diagnòstic i bases neurals de la síndrome d'hiperlaxitud articular	41
2.3.2 Estudis sobre la relació entre el trastorn d'angoixa i la síndrome d'hiperlaxitud articular	44
2.3.3 El fenotip neuroconnectiu	45
3. L'olfacte en el trastorn d'angoixa	48
PLANTEJAMENT DEL TREBALL I OBJECTIUS	51
HIPÒTESIS	53
METODOLOGIA I RESULTATS (articles publicats)	55

DISCUSSIÓ	77
1. Troballes principals	77
2. Limitacions	87
3. Línies d'investigació futures	88
CONCLUSIONS	91
REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	93
MATERIAL COMPLEMENTARI	121
ANNEXOS	147

ABREVIATURES

- AIO:** Escala sobre l'impacte afectiu de les olors
- APA:** Associació americana de psiquiatria
- CCA:** Còrtex cingulat anterior
- COF:** Còrtex orbitofrontal
- CPF:** Còrtex prefrontal
- DSM:** Manual diagnòstic i estadístic dels trastorns mentals
- EEG:** Electroencefalograma
- EROL:** Escala relacional sobre l'olfacte
- FEA:** Fenil etil alcohol
- HADS:** Escala hospitalària d'ansietat i depressió
- ITD:** Imatge per tensió de difusió
- LSAS:** Escala d'ansietat social de Liebowitz
- MBV:** Morfometria basada en els vòxels
- MINI:** Mini entrevista neuropsiquiàtrica internacional
- OAS:** Escala de consciència olfactiva
- OELQ:** Qüestionari sobre les olors en la vida quotidiana
- PAS:** Escala de pànic i agorafòbia
- PVM:** Prolapse de la vàlvula mitral
- TEP:** Tomografia per emissió de positrons
- RM:** Ressonància magnètica
- RMf:** Ressonància magnètica funcional
- SHA:** Síndrome d'hiperlaxitud articular
- SoSQ:** Qüestionari d'actituds sobre el sentit de l'olfacte
- SST:** Sniffin' Sticks Test
- SPECT:** Tomografia computeritzada per emissió de fotons simple
- STAI:** Inventari d'ansietat estat tret
- TA:** Trastorn d'angoixa
- TC:** Tomografia computeritzada
- TEP:** Tomografia per emissió de positrons

TEPT: Trastorn per estrès posttraumàtic

TOC: Trastorn obsessiu-compulsiu

UPSIT: Test d'identificació olfactiva de la universitat de Pensilvània

LLISTA DE TAULES

TAULA 1. Comparació de l'anatomia del sistema olfatori, emocional i de les patologies psiquiàtriques.

TAULA 2. Criteris DSM-5 per al trastorn d'angoixa.

TAULA 3. Implicació de les àrees cerebrals en la fisiopatologia del trastorn d'angoixa segons els estudis de neuroimatge.

TAULA 4. Criteris per la síndrome d'hiperlaxitud articular: descripció dels criteris de Beighton, Hospital del Mar i Brighton, amb els punts de tall proposats.

TAULA 5. Estudis sobre la funció olfactiva en el trastorn d'angoixa.

LLISTA DE FIGURES

FIGURA 1. Circuits i àrees cerebrals implicades en l'olfacte.

FIGURA 2. Circuits neuroanatòmics del trastorn d'angoixa segons Gorman i cols. (2000).

FIGURA 3. Diagrama del fenotip neuroconnectiu amb els cinc components envoltant el nucli ansietat-hiperlaxitud.

RESUM

L'olfacte i la seva relació amb la salut mental és una àrea de recerca de creixent interès. Les estructures cerebrals lligades a l'olfacte es solapen parcialment amb les àrees implicades en la fisiopatologia dels trastorns psiquiàtrics. Conseqüentment, l'estudi de la funció olfactiva ens permet avaluar d'una forma no invasiva i efectiva la integritat d'aquestes àrees cerebrals, el que pot contribuir a un millor coneixement dels mecanismes fisiopatològics dels trastorns psiquiàtrics i a una major comprensió de la seva fenomenologia clínica. En aquest context, en les darreres dècades s'han publicat nombrosos estudis sobre l'olfacte en les patologies psiquiàtriques. Tot i així, els trastorns d'ansietat han estat escassament abordats. En aquest treball ens proposem l'objectiu d'estudiar la funció olfactiva en el trastorn d'angoixa (TA), focalitzant-nos en qüestions fins ara no tractades en la literatura científica.

Hem escollit l'ordre dels capítols d'aquesta tesi doctoral per compendi de publicacions seguint l'ordre temporal en què van ser publicats els dos articles que presentem. Es corresponen a un sol estudi que ha estat fragmentat d'acord amb les diverses temàtiques abordades dins del marc general de la funció olfactiva en el TA.

En el primer article, es descriuen els resultats sobre la sensibilitat olfactiva (llindar de detecció), reactivitat a les olors i consciència olfactiva de 41 pacients amb TA i 41 controls sans. L'exploració s'ha dut a terme mitjançant l'avaluació psicofísica de l'olfacte amb el subtest de detecció olfactiva de l'Sniffin' Sticks Test i amb l'administració de qüestionaris que recullen informació sobre les altres variables olfactives (Escala sobre l'impacte afectiu de les olors, Escala relacional sobre l'olfacte i Escala de consciència olfactiva). Tanmateix, s'han obtingut dades sobre l'estat clínic dels participants. Les anàlisis indiquen que els pacients mostren una major sensibilitat olfactiva que els controls així com una major reactivitat a les olors i consciència olfactiva. La severitat del TA està associada positivament amb els qüestionaris olfactivs, però no amb el llindar de

detecció. Les variables olfactives estan interrelacionades en la majoria de casos. Aquestes troballes destaquen la importància de l'olfacte en el TA i les discutim tenint en compte el substrat neural comú entre el processament olfactiv i la fisiopatologia del TA, alhora que les relacionem amb les característiques clíniques d'aquest trastorn.

En el segon article, presentem les dades sobre les mateixes variables olfactives estudiades en el primer treball, però amb una mostra ampliada de 60 pacients amb TA i 60 controls sans i afegint una nova variable: la síndrome d'hiperlaxitud articular (SHA). El TA ha estat consistentment associat a aquesta alteració del col.lagen. En la població general, la SHA s'ha relacionat amb una major sensibilitat i reactivitat en algunes modalitats sensorials. Partint d'aquesta base, aquest article té com a objectiu principal analitzar el possible rol de la SHA en la funció olfactiva en el TA. Els resultats confirmen la major sensibilitat, reactivitat i consciència olfactiva dels pacients versus els controls que ja vam trobar en el primer estudi. Els pacients que pateixen la SHA mostren un funcionament superior en tots els dominis olfactivs avaluats en comparació amb els pacients no hiperlaxos. Per altra banda, la SHA i l'ansietat apareixen com a variables predictores de la funció olfactiva. Aquests resultats donen suport de nou a un major funcionament olfactiv en el TA i subratllen que tant la SHA com l'ansietat determinen les característiques olfactives en aquest trastorn.

A més de les publicacions mencionades, en aquesta tesi també hem inclòs dos estudis publicats que són rellevants per aquest projecte (vegeu l'apartat de material complementari). El primer presenta una escala olfactiva desenvolupada i validada pel nostre grup, que hem administrat als participants d'aquest estudi (Burón, Bulbena, Barrada i Pailhez, 2013). De forma interessant, aquest treball mostra una relació positiva entre les mesures olfactives i d'ansietat en individus sans i en el seu dia va ser un estímul per a estudiar aquesta qüestió en una mostra clínica. I el segon consisteix en una revisió de la funció olfactiva en els trastorns afectius i d'ansietat (Burón i Bulbena, 2013), que fou part de la revisió de la literatura que vam realitzar mentre treballàvem en el disseny de la tesi.

ABSTRACT

Olfaction and its relation to mental health is an area of growing interest. Brain areas linked to olfaction partially overlap with brain areas involved in psychiatric disorders. Consequently, the study of the olfactory function allows us to explore the integrity of these brain areas with a non-invasive and effective method. This may provide information regarding the pathophysiological mechanisms of psychiatric disorders and can help to a better understanding of these clinical phenomena. In this context, many studies on the olfaction in psychiatric disorders have been published in the last decades. However, the anxiety disorders have been scarcely approached. The present study aims to examine the olfactory function in panic disorder (PD) by focusing in questions not addressed until now in the scientific literature.

The articles of this doctoral thesis were organised according to the timing of completion of the two compiled works. They correspond to a single study that has been divided according to the addressed topics within the general context of the olfactory function in PD.

In the first article, we show the results on the olfactory sensitivity (detection threshold), the reactivity to odors and the olfactory awareness of 41 patients with PD and 41 healthy controls. The psychophysical assessment of the olfactory sensitivity was performed by means of the Sniffin' Sticks Test, specifically the detection threshold subtest. Several questionnaires were administered to collect information regarding the other olfactory variables (i.e. The affective impact of odors scale, The relational scale of olfaction and The odor awareness scale). Likewise, clinical symptoms rating scales were concurrently obtained. The analyses showed that PD patients displayed lower olfactory detection thresholds (i.e. higher sensitivity) along with an enhanced reactivity to odors as well as a greater olfactory awareness compared to the healthy controls. The severity of PD was significantly associated with the olfactory questionnaires ratings, but not with the detection ability. Olfactory measures were intercorrelated in most cases.

These findings highlight the importance of the olfactory function in PD and are discussed in the light of the common neural substates involved in the olfactory processing and the pathophysiology of PD, and also related to the clinical features of this disorder.

In the second paper, we present the data on the same olfactory variables examined in the first work, but with an increased sample of 60 patients with PD and 60 healthy controls. Furthermore, we add a new variable in the study: the joint hypermobility syndrome (JHS). PD has been consistently associated to this collagen alteration. In non-clinical samples, JHS has been also related to an enhanced sensitivity and reactivity in some sensorial modalities. Based on this background, the main aim of this paper was to determine the role of JHS in olfactory features. The results confirmed the greater odor sensitivity, reactivity to smells and also the increased odor awareness of patients versus the healthy controls, that we previously found in the first study. Within the patients group, those suffering from JHS displayed higher functioning in all olfactory domains compared to the non-JHS ones. The JHS and anxiety measures emerged as predictor variables of the olfactory function. The present findings support again the increased olfactory function in PD and underline that both, JHS and anxiety, determine the olfactory characteristics in this disorder.

Besides the mentioned publications, two complementary published studies are included in the present thesis for their relevance to the project (see the supplementary material section). The first presents an olfactory scale developed and validated by our group and also used in this study (Burón, Bulbena, Barrada and Pailhez, 2013). Interestingly, this work shows a positive relationship between olfactory and anxiety measures in healthy individuals, and it was an encouragement to study this question in a clinical sample. The second consists of a review of the olfactory function in affective and anxiety disorders (Burón and Bulbena, 2013). It was part of the literature review carried out while working on the design of this thesis.

INTRODUCCIÓ

1. El sistema olfatori

En aquest primer apartat introductori exposarem la importància que el sentit de l'olfacte té des del punt de vista científic, fent èmfasi en el vincle que presenta amb les emocions, i revelarem també la utilitat d'estudiar l'olfacte en les patologies psiquiàtriques. Continuarem amb la descripció, avaluació i classificació de les dimensions olfactòries i, finalment, mostrarem les xarxes anatòmiques i neurofisiologia de la funció olfactiva.

1.1 L'olfacte i el seu vincle amb l'emoció i la psiquiatria

Des del punt de vista científic, l'olfacte s'ha considerat un sentit menys important en comparació amb la vista o audició, però estudis recents ha revelat importants característiques inherents a aquest sentit. Inicialment, fou bàsicament valorat com un sensor químic útil per a rastrejar l'entorn i reconèixer senyals amenaçants o atractius i també per a la identificació d'aliments, *partenaires* i depredadors. Però actualment les dades dels models animals i estudis amb humans mostren nombrosos i complexos efectes del sentit de l'olfacte sobre la conducta, cognició i especialment sobre les emocions (Baron, 1990; Ehrlichman i Bastone, 1992; Fiore, Yah i Yoh, 2000; Hirsch, 1999; Kelly, Wrynn i Leonard, 1997; McNish i Davis, 1997; Song i Leonard, 2005). Aquest fet respon a una doble explicació: per una banda, biològicament parlant, el sistema olfatori és molt primitiu en estructura, tot i que, ha evolucionat donant lloc a una extraordinària capacitat per a diferenciar múltiples olors. A diferència de la majoria dels altres receptors sensorials, els receptors olfactoris són neurones. El nervi olfatori és l'únic nervi sensorial que projecta a la base de cada hemisferi cerebral sense fer sinapsi amb el tàlem, recordant-nos que el prosencèfal humà ha evolucionat a partir de teixit destinat al processament de la informació olfactiva. Per altra banda, existeix un solapament neuroanatòmic entre les àrees cerebrals implicades en l'olfacte i les àrees lligades al processament emocional. Així, els axons de les neurones olfactives receptores estableixen

sinapsis amb el bulb olfactivi, informació que posteriorment és enviada cap a altres zones cerebrals com l'amígdala, el còrtex piriforme, l'hipocamp, el còrtex insular, el còrtex cingulat anterior (CCA) i el còrtex orbitofrontal (COF) (Anderson et al., 2003; Savic, Gulyas, Larsson i Roland, 2000; Sobel et al., 1998; Wiesmann, Kettenmann i Kobal, 2004; Wiesmann et al., 2006; Zatorre, Jones-Gotman, Evans i Meyer, 1992). Aquestes estructures estan, en gran mesura, també implicades en el processament emocional (Phan et al., 2002; Soudry et al., 2011). Per tant, el sistema olfactivi té vincles directes anatòmics i filogenètics amb el sistema límbic, el que fa que aquest sistema sensorial estigui estretament lligat a les parts del cervell que mediatitzen les emocions (vegeu taula 1).

TAULA 1. Comparació de l'anatomia del sistema olfactivi, emocional i de les patologies psiquiàtriques.

	Olfacte	Emoció	T. Afectius	T. Psicòtics	T. Ansietat
Bulb olfactivi	+		+	+	
Amígdala	+	+	+	+	+
Hipocamp		+	+	+	+
Còrtex piriforme	+				
Còrtex entorrinal	+		+		
Còrtex cingulat anterior	+	+	+	+	+
Ínsula	+	+	+	+	+
Còrtex orbitofrontal	+	+	+	+	+
Nuclis grisos centrals			+	+	
Pla temporal				+	
Lòbul temporal superior			+	+	+
Cos callós			+	+	
Còrtex parietal				+	
Còrtex prefrontal	+	+	+	+	+

+ indica evidència que l'àrea cerebral està implicada en el processament olfactivi, emocional o que s'ha relacionat amb la fisiopatologia dels trastorns psiquiàtrics esmentats.

Tenint en compte l'estreta connexió neuroanatòmica entre el processament emocional i olfactivi, s'ha proposat que les olors podrien tenir unes característiques úniques per la investigació de les funcions límbiques (Pause, Miranda, Göder, Aldenhoff, i Ferstl, 2001). Les àrees cerebrals implicades en l'olfacte es solapen parcialment amb les estructures que tenen un funcionament alterat en els trastorns psiquiàtrics, bàsicament estructures límbiques temporals prefrontals (Arnold i Trojanowski, 1996; Drevets, 2007; Engel, Bandelow, Gruber

i Wedekind, 2009; Gorman, Kent, Sullivan i Coplan, 2000) (vegeu taula 1). D'aquesta manera, l'estudi de l'olfacte es converteix en una eina potent, complementària i no invasiva per a l'avaluació de la integritat funcional d'aquestes àrees cerebrals. Així, permet obtenir informació sobre els mecanismes fisiopatològics dels trastorns psiquiàtrics i assolir una millor comprensió de la simptomatologia que presenten els malalts. Per altra banda, si les àrees cerebrals implicades en l'olfacte estan alterades en alguns trastorns psiquiàtrics, és lògicament esperable que aquestes patologies estiguin acompanyades de disfuncions olfactòries o almenys de característiques olfactòries distintives.

Per tot el que hem comentat, en les darreres dècades la funció olfactiva ha estat un focus d'investigació en els trastorns psiquiàtrics. Un cos creixent de recerca documenta la presència de dèficits olfactoris en algunes d'aquestes patologies, especialment en esquizofrènia i depressió (Atanasova et al., 2008; Moberg et al., 1999; Schablitzky i Pause, 2014). En el cas dels trastorns d'ansietat, les dades són escasses i menys concloents (Burón i Bulbena, 2013). Els dèficits que s'han trobat en algunes patologies psiquiàtriques han portat alguns autors a suggerir que les anormalitats olfactives podrien considerar-se potencials marcadors dels trastorns psiquiàtrics (Atanasova i cols., 2008).

1.2 Dimensions olfactives

1.2.1 Descripció i mètodes d'avaluació

En l'estudi de la funció olfactiva en els trastorns psiquiàtrics, principalment s'avaluen tres dimensions: la sensibilitat o agudeses olfactiva (llindar de detecció), la identificació olfactiva i la discriminació olfactiva. Per tal d'obtenir més informació sobre la percepció olfactiva de l'individu i evitar la influència de diverses propietats dels estímuls olfactoris en les respostes del subjecte, podem examinar altres característiques com el reconeixement olfactivi (familiaritat), la intensitat, l'hedonicitat i la memòria olfactiva (Atanasova i cols., 2008). En aquest apartat, inclourem dues dimensions més que fins al moment no han estat avaluades en població psiquiàtrica, però que considerem que són interessants

de mencionar donat que han estat estudiades en el present treball. Es tracta de la reactivitat a les olors i la consciència olfactiva.

A continuació, passem a descriure aquestes dimensions olfactives i la seva exploració, però abans voldríem fer un apunt sobre els mètodes d'avaluació de l'olfacte. En els darrers anys, s'han desenvolupat tests psicofísics i electrofisiològics per tal d'explorar quantitativament la funció olfactiva en el context clínic i també en l'àmbit de la recerca. Aquests tests varien en funcionalitat, anant des de breus tests psicofísics fins a aparells elaborats capaços de quantificar canvis induïts per estímuls olfactivos en l'activitat elèctrica a nivell epitelial (electroolfactograma) i cortical (potencials d'acció olfactivos) (Doty, 2007). En la recerca psiquiàtrica, els tests més utilitzats són els psicofísics per motius bàsicament de cost, practicitat i utilitat. És per això, que en aquest apartat, ens centrarem en l'avaluació psicofísica de l'olfacte.

Sensibilitat o agudesa olfactiva (llindar de detecció)

La sensibilitat o agudesa olfactiva correspon a la mínima concentració d'un estímulo olfactivi requerida per a activar les neurones receptores, resultant en la detecció d'aquella olor (Martzke, Kopala i Good, 1997). Per tal d'avaluar aquesta dimensió, cal aplicar estímuls específics que estimulin només el primer parell cranial (olfactivi) sense irritar el cinquè parell (trigeminal). Es considera que el fenil etil alcohol (FEA) és un estímulo pur i, per tant, ideal per a la mesura del llindar olfactivi (Doty et al., 1978). El mètode d'avaluació més utilitzat és el de l'escalat únic (Doty, Gregor i Settle, 1986; Doty, Shaman i Dann, 1984), descrit a l'apartat de metodologia del primer i segon article d'aquesta tesi. D'entre els instruments més utilitzats, destaca l'Sniffin' Sticks Test (SST: Test dels cartutxos olfactivos) (Hummel, Sekinger, Wolf, Pauli i Kobal, 1997).

Identificació olfactiva

La identificació olfactiva es refereix a l'habilitat que té un individu de percebre i anomenar una olor. Existeixen tres tipus de tasques d'avaluació: 1) la tasca simple en la que l'individu dona el nom de l'olor, 2) la tasca d'identificació sí-no

en la que el subjecte ha de dir si l'olor percebuda es correspon amb la paraula que se li proporciona i 3) la tasca d'elecció múltiple en la que es proporciona una llista de paraules i cal escollir la que encaixa amb l'estímul presentat (Martzke et al., 1997). Per a avaluar aquesta dimensió, disposem d'instruments com el University of Pennsylvania smell identification test (UPSIT: Test d'identificació olfactiva de Pensilvània) (Doty et al., 1984) i l'STT (Hummel et al., 1997).

Discriminació olfactiva

La discriminació olfactiva és la mesura de l'habilitat d'un individu per a diferenciar entre un grup d'olors. El mètode més simple d'avaluació és demanar al subjecte si dues olors són iguals o diferents. Una altra tasca consistiria en indicar quina és l'olor diferent d'entre un grup d'olors que són idèntiques excepte una (Martzke et al., 1997). Per aquesta dimensió, podem utilitzar una versió modificada del test d'UPSIT (Doty et al., 1984) o l'STT (Hummel et al., 1997).

Reconeixement olfactivi (familiaritat)

Aquesta característica és la mesura de la capacitat per a determinar si aquella olor és familiar per a l'individu. La tasca d'avaluació requereix que el subjecte afirmi si ha percebut algun cop a la seva vida aquella olor (Martzke et al., 1997). El reconeixement olfactivi és important perquè influencia la resposta de l'individu en altres paràmetres. Per exemple, s'ha observat una relació positiva entre la familiaritat i la valoració de l'hedonicitat (Jellinek i Köster, 1983; Rabin i Cain, 1989). En la literatura, no apareixen tests estandaritzats que mesurin aquesta dimensió.

Intensitat olfactiva

Podem definir la intensitat olfactiva com la força amb què es percep una olor, la qual depèn de la concentració de l'estímul olfactivi. L'avaluació de la intensitat es pot dur a terme per tal d'assolir dos objectius: el primer seria simplement estudiar la capacitat del subjecte de discriminar entre diferents intensitats d'un estímul olfactivi. El segon té a veure amb l'impacte que la intensitat té en la

resposta de l'individu en altres dimensions com la identificació, discriminació i hedonicitat (Atanasova et al., 2008). De fet, s'ha observat que petites diferències en la intensitat dels estímuls poden influenciar la resposta del subjecte. Per aquest motiu, excepte en l'avaluació del llindar olfactivi, és bàsic presentar les olors estudiades amb la mateixa intensitat. Per citar un exemple, estudis amb individus sans en els que s'ha avaluat la intensitat i l'hedonicitat han indicat que els estímuls més suaus són valorats com a més plaents mentre que a mesura que va augmentat la intensitat de l'olor, les valoracions sobre l'hedonicitat són progressivament més negatives (Gross-Isserof i Lancet, 1988; Laing, Legha, Jinks i Hutchinson, 2003). El mètode més utilitzat per a explorar la intensitat es basa en escales visuals analògiques que van des de gens d'intensitat fins a extrema intensitat (Atanasova et al., 2008; Pause et al., 2001; Schneider et al., 2007). En aquest cas, tampoc apareix cap test estandaritzat a la literatura.

Hedonicitat

Aquesta característica fa referència al component d'agradabilitat i és la característica central de la percepció olfactiva. Diversos estudis mostren que la major part de la variança entre olors es pot explicar per les seves propietats hedòniques (Berglund, Berglund, Engen i Ekman, 1973; Pause et al., 2003). Aquesta dimensió s'avalua habitualment mitjançant una escala visual analògica en la que en un extrem tindriem la valoració del màxim de desagradable i en l'altre, el màxim d'agradable (Doop i Park, 2006; Hudry, Saoud, Amato, Dálery i Royet, 2002; Strauss, Allen, Ross, Duke i Schwartz, 2009). No hem trobat cap test estandaritzat a la literatura.

Memòria olfactiva

La memòria olfactiva és la mesura en la que un estímul olfactivi és presentat a un individu i després d'un període de temps més curt o més llarg, es demana al subjecte que reconegui aquella olor d'entre una sèrie d'olors presentades (Martzke et al., 1997). Igual que en les darreres dimensions, a la literatura no apareixen tests estandaritzats que mesurin aquest paràmetre.

Reactivitat a les olors

Quan parlem d'aquesta dimensió ens referirem a la influència que les olors tenen en les respostes emocionals, conductuals i cognoscitives. Existeixen diferències individuals substancials en aquesta qüestió, que poden dependre de tendències psicobiològiques controlades per determinants genètics, efectes d'exposició individuals, sexe, desenvolupament, salut o a influències més generals lligades a biaixos culturals o a l'experiència (Wysocki, Pierce i Gilbert, 1991). Mesurem aquest impacte a través de qüestionaris que plantegen situacions en què l'individu es pot veure influenciat pels estímuls olfactoris i es recull la resposta amb una escala visual analògica que va des de gens d'intensitat o freqüència fins a la màxima. Disposem d'instruments com The affective impact of odors scale (AIO: Escala sobre l'impacte afectiu de les olors) (Wrzeniewski, McCauley i Rozin, 1999), l'Escala relacional sobre l'olfacte (EROL) (Burón, Bulbena, Barrada i Pailhez, 2013), The attitudes to the sense of smell questionnaire (SoSQ) (Qüestionari d'actituds sobre el sentit de l'olfacte) (Martin, Apena, Chaudry, Mulligan i Nixon, 2001) o The odours in everyday life questionnaire (OELQ) (Qüestionari sobre les olors en la vida quotidiana) (Chupchik, Phillips i Truong, 2005).

Consciència olfactiva

Podem definir la consciència olfactiva com la consciència que l'individu té sobre les sensacions olfactives que percep (Kosslyn i Rosenberg, 2001). Sommerville i Broom (1998) proposen una gradació en la consciència olfactiva que pot ser descrita sota cinc encapçalaments: 1) Inconscient, però receptiu: el sistema nerviós aferent i eferent està intacte, però després de l'exposició a un estímul sensorial no hi ha processament d'alt nivell, 2) Consciència perceptual: la percepció de l'estímul olfactivi resulta en una resposta automàtica que l'individu pot ser o no capaç de modificar voluntàriament, 3) Consciència cognoscitiva: el processament cerebral dels estímuls olfactoris és acompanyat per respostes tant automàtiques com flexibles a aquests estímuls, 4) Consciència d'avaluació: l'individu és capaç d'avaluar i deduir el significat de la situació en la que els estímuls olfactoris estan implicats en relació a ell mateix durant un període de

temps curt, donant lloc a una resposta complexa 5) Consciència executiva: l'individu és capaç d'avaluar, deduir i planificar en relació a un propòsit a llarg termini en el qual els estímuls olfactivos estan involucrats. Això implica deduccions sobre sentiments dels altres, imaginació i construcció mental de seqüències elaborades d'esdeveniments. Els instruments d'avaluació són qüestionaris en què mitjançant una escala visual analògica, que va des de gens d'intensitat o freqüència fins a la màxima, es valora el grau de consciència olfactiva. En aquest sentit, destaca The odor awareness scale (OAS) (Escala de consciència olfactiva) d'Smeets, Schifferstein, Boelema i Lensvelt-Mulders (2008).

1.2.2 Classificació

Històricament, les dimensions olfactives s'han classificat en dos processos jeràrquics i independents. Així, tenim el procés anomenat "perifèric" (sensibilitat o agudeses) i el "central" (identificació, discriminació, reconeixement i memòria olfactiva) (Martzke et al., 1997). S'ha proposat que una sensibilitat olfactiva disminuïda en absència de cap altra disfunció olfactiva estaria associada amb un compromís perifèric (per exemple, algun defecte en els receptors olfactivos), mentre que dèficits en la capacitat d'identificar, discriminar o recordar olors amb una sensibilitat intacta reflectirien alteracions a nivell central (defectes en els processos d'alt nivell, incloent alteracions en el processament en circuits límbics i corticals). Aquesta afirmació està basada en estudis que descriuen habilitats identificatòries alterades amb una sensibilitat preservada en pacients amb lesions del COF (Potter i Butters, 1980), nucli dorsomedial del tàlem (Adams i Víctor, 1985) i escissió del COF (Jones-Gotman i Zatorre, 1988).

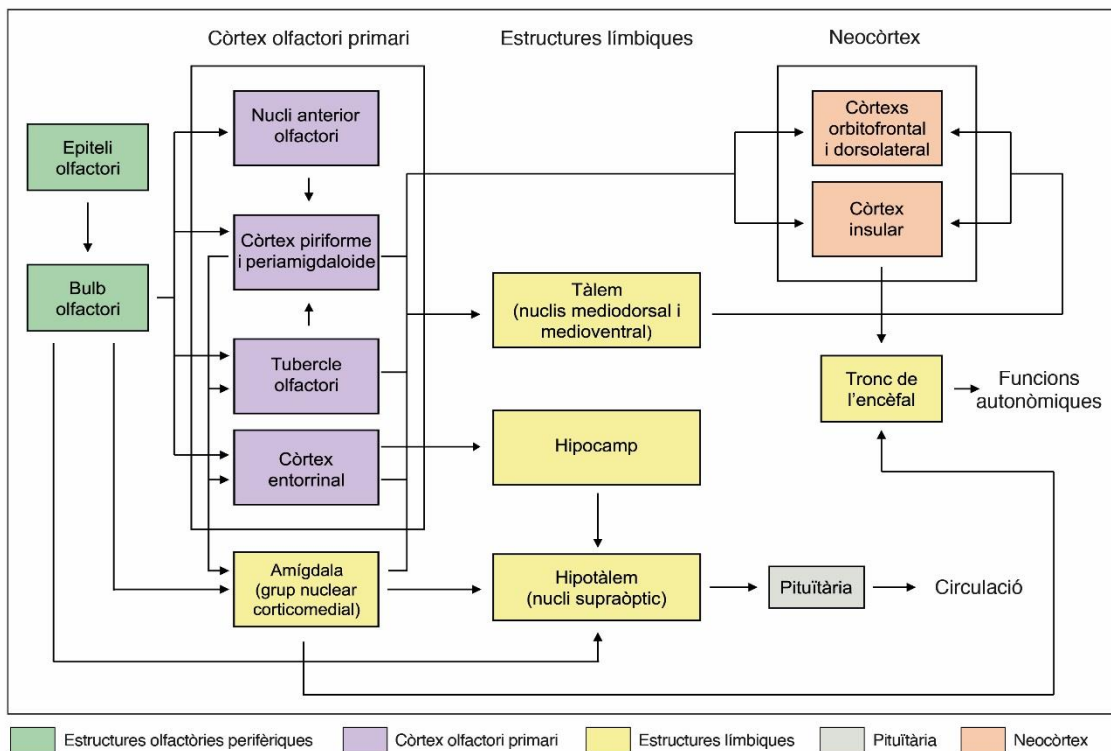
1.3 Anatomia i neurofisiologia de la funció olfactiva

Tenint en compte que el vincle entre l'olfacte i la psiquiatria es basa en la seva connexió neuroanatòmica, dedicarem aquest apartat a descriure les àrees i circuits cerebrals de l'olfacte i també a exposar la neurofisiologia d'aquest sistema sensorial.

L'epiteli olfactori està situat a la part superior de la cavitat nasal i s'estén fins als cornets superiors, abastant la part superior del septum nasal (Doty i Snow, 1987). La percepció olfactiva és resultat de l'estimulació mitjançant substàncies químiques volàtils de neurones bipolars especialitzades localitzades a la mucosa olfactiva. Els axons d'aquestes neurones olfactives primàries travessen la làmina cribosa de l'òs etmoides i fan sinapsi amb el bulb olfactori. Tal com hem indicat anteriorment, el sistema olfactori és l'únic dels sentits que no utilitza el tàlem com a centre de relleu primari cap al còrtex i en el fet que les vies són principalment ipsilaterals (Doty, 1991; Panski i Allen, 1980). L'activitat contralateral també és present però, en general, l'activitat ipsilateral és més intensa i ràpida (Tonoike et al., 1998). Des del bulb olfactori, els axons projecten predominantment cap al còrtex piriforme a través del tracte olfactori lateral. Així mateix, els axons del bulb olfactori també projecten a altres estructures del còrtex olfactori primari i del sistema límbic com el nucli olfactori anterior, còrtex periamigdaloi, tubercle olfactori, còrtex entorrinal i l'amígdala. Des d'aquestes regions, s'estenen àmplies interconnexions amb nombroses àrees com el tàlem, hipotàlem, hipocamp, tronc de l'encèfal i també amb estructures del neocòrtex com el COF, còrtex dorsolateral i còrtex insular (Doty i Snow, 1987; Eslinger, Damasio i Van Hoesen, 1982; Price, 1990) (vegeu figura 1).

Els estudis de neuroimatge mostren que l'amígdala participa en el processament emocional i hedònic dels estímuls olfactivs i en la valoració de la intensitat de les olors (Anderson et al., 2003; Royet, Plailly, Delon-Martin, Kareken i Segebarth, 2003; Winston, Gottfried, Kilner i Dolan, 2005; Zald i Pardo, 1997). També juga un rol en la memòria emocional que evocuen les olors junt amb l'hipocamp, el qual també participa en la contextualització de les olors (Hughes, 2004; Soudry et al., 2011). El còrtex piriforme s'ha implicat en la memòria olfactiva, en els judicis sobre la familiaritat de les olors i també en la representació de la intensitat de les olors (Dade, Zatorre i Jones-Gotman, 2002; Onoda, Sugai i Yoshimura, 2005; Plailly, Amato, Saoud i Royet, 2006; Rolls, Kringelbach i De Araujo, 2003).

FIGURA 1. Circuits i àrees cerebrals implicades en l'olfacte.



Si bé les fibres olfactivatives projecten des de l'amígdala cap als nuclis ventromedial i ventrolateral de l'hipotàlem, no està clar si existeixen rutes directes olfactivohipotàliques en humans, tal com succeeix en altres mamífers. Copyright © Richard L. Doty, 1996, citat a Doty et al., 2008.

El COF s'ha relacionat amb la identificació, discriminació, judici del valor hedònic, memòria i consciència olfactivativa (Keller, 2011; Li et al., 2010; Small, Jones-Gotman, Zatorre, Petrides i Evans, 1997; Wiesmann et al., 2004; Zald, Mattson i Pardo, 2002; Zald i Pardo, 1997). Per la seva banda, l'ínsula participa en el processament hedònic de les olors (Royet et al., 2003; Zald i Pardo, 1997). La sensibilitat olfactivativa s'ha atribuït a l'epiteli olfactivatiu, bulb olfactivatiu i també a regions temporals-medials (Rausch i Serafetinides, 1975). Plailly, Howard, Gitelman i Gottfried (2008) han suggerit que el tàlem mediodorsal està implicat en l'atenció olfactivativa.

2. El trastorn d'angoixa

Dedicarem aquest segon apartat introductori al trastorn que ocupa aquesta tesi. Concretament, començarem amb una descripció dels aspectes clínics i diagnòstics del trastorn d'angoixa (TA) i seguirem amb l'estudi de les seva neurobiologia. A continuació, ens centrarem en el vincle entre el TA i la síndrome d'hiperlaxitud articular (SHA).

2.1 Aspectes clínics i diagnòstics

La característica essencial i distintiva del TA és la presència de crisis d'angoixa inesperades i recidivants. Els criteris diagnòstics actuals de l'APA (Associació americana de psiquiatria) (2013), que queden recollits a la darrera versió del Manual diagnòstic i estadístic dels trastorns mentals (DSM-5), requereixen que les crisis s'acompanyin de qualsevol de les dues característiques següents: 1) preocupació o inquietud persistent per la possibilitat de patir noves crisis o per les seves conseqüències i 2) canvi conductual significatiu i desadaptatiu relacionat amb les crisis. Una part substancial dels pacients amb TA també presenten agorafòbia, ja sigui des des de l'inici del trastorn o bé afegint-se durant el curs de la malaltia (APA, 2013; Bienvenu et al., 2006; Roy-Byrne, Craske i Stein, 2006).

Com a símptomes associats, destaca la sensació constant d'ansietat que no es centra en una situació o esdeveniment específic, hipervigilància, hiperarousal, aprensió en relació a la salut i preocupació per la pèrdua dels éssers estimats o pels resultats de les activitats diàries. Així mateix, també és habitual la poca tolerància als efectes secundaris dels fàrmacs. En els individus mal diagnosticats o que no han rebut tractament, la creença de patir una malaltia de perill vital els pot causar ansietat crònica i debilitant que els conduirà a fer un ús excessiu dels serveis de salut. L'absentisme laboral i acadèmic i la manca de productivitat són habituals també en aquest quadre clínic. Aquest patró simptomàtic sovint dona lloc a una qualitat de vida reduïda i a una morbiditat funcional considerable (APA, 2013; Brown i McNiff, 2009; Roy-Byrne et al., 2006).

A nivell sensorial, diversos estudis indiquen una hipersensibilitat i major reactivitat en aquests pacients pel que fa a les sensacions somàtiques (Domschke, Stevens, Pfeleiderer i Gerlach, 2010; Ogawa et al., 2010), estimulació visual perifèrica (Caldirola et al., 2011), llum (Bossini et al., 2009, 2013), sorolls (Jüris, Andersson, Larsen i Ekselius, 2013), tast (DeMet et al., 1989) i també als fenòmens meteorològics (Bulbena et al., 2005).

Per a concloure aquest apartat, presentem una taula amb els criteris diagnòstics actuals de l'APA (2013) pel TA (vegeu taula 2).

TAULA 2. Criteris DSM-5 per al diagnòstic del trastorn d'angoixa
<p>A. Crisis d'angoixa inesperades i recidivants.</p> <p>B. Almenys una de les crisis ha estat seguida durant 1 mes (o més) d'un o dels dos símptomes següents:</p> <p>(1) Preocupació o inquietud persistent per la possibilitat de patir noves crisis d'angoixa o per les seves conseqüències (ex. perdre el control, patir un infart de miocardi, tornar-se boig).</p> <p>(2) Canvi desadaptatiu significatiu del comportament relacionat amb les crisis (ex. conductes destinades a evitar crisis d'angoixa com evitar fer exercici o situacions no familiars).</p> <p>C. Les crisis d'angoixa no es deuen als efectes fisiològics directes d'una substància (ex. drogues, fàrmacs) o a una malaltia mèdica.</p> <p>D. Les crisis d'angoixa no es poden explicar millor per la presència d'un altre trastorn mental, com, per exemple, la fòbia social (ex. apareix en exposar-se a situacions socials temudes), la fòbia específica (ex. en exposar-se a situacions fòbiques específiques), el trastorn obsessiu-compulsiu (ex. en exposar-se a la brutícia quan l'obsessió tracta sobre el tema de la contaminació), el trastorn per estrès posttraumàtic (ex. en resposta a estímuls associats a situacions altament estressants), o el trastorn per ansietat de separació (ex. en estar lluny de casa o dels éssers estimats).</p>

2.2 Neurobiologia

D'entre tots els trastorns d'ansietat, el TA és un dels que s'ha estudiat amb més profunditat en les darreres dècades, el que ha donat lloc a un increment substancial de coneixements en diverses àrees de recerca, entre elles la neurobiologia. Donat que es tracta d'un camp molt extens, en aquest treball ens centrarem en els elements neurobiològics que són claus pel que fa a la relació entre el TA i l'olfacte. La connexió neuroanatòmica entre les àrees que processen els estímuls olfactoris i les que s'han implicat en la fisiopatologia del

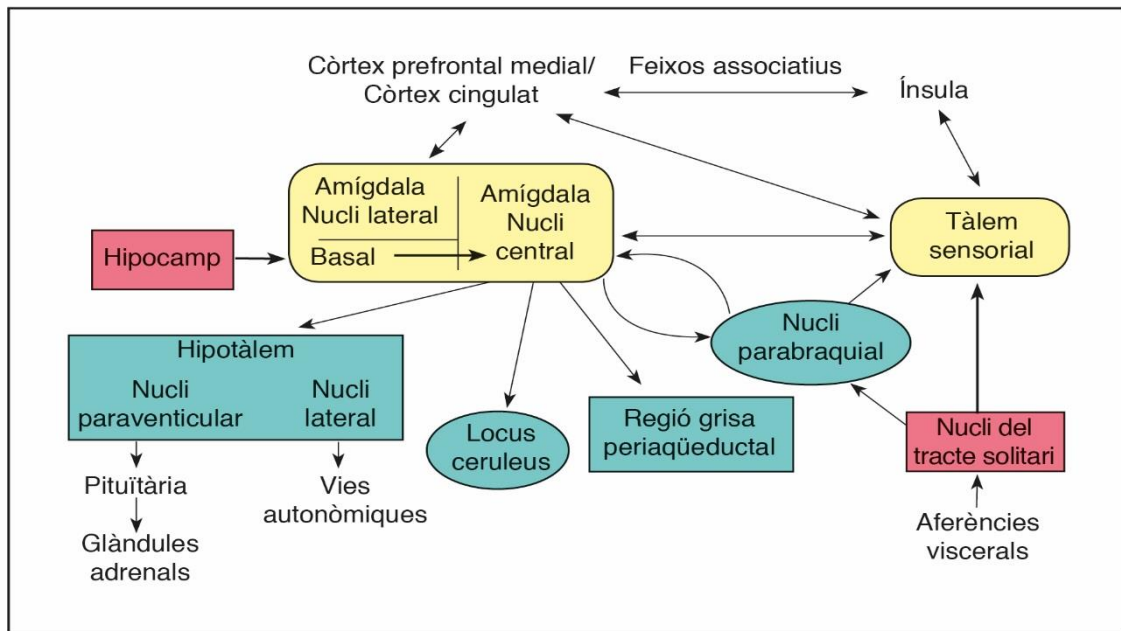
TA justifica l'estudi de l'olfacte en aquesta malaltia. Tenint en compte l'anterior, presentarem el model neuroanatòmic del TA de Gorman et al. (2000) així com les dades sobre els estudis de neuroimatge que resulten crucials per la validació d'aquest tipus de models.

2.2.1 El model neuroanatòmic del trastorn d'angoixa

Els avenços en neurociència i en les tècniques de neuroimatge han contribuït a clarificar els circuits neuroanatòmics responsables dels processos rellevants per la por i ansietat en els humans (Charney, 2003; Kent i Rauch, 2003). En aquest context, s'han proposat models per als trastorns d'ansietat com el recentment descrit per Calhoun i Tye (2015), però nosaltres voldríem destacar i aprofundir en el model neuroanatòmic del TA de Gorman et al. (2000) pel fet que és específic del trastorn que ens ocupa i perquè és un dels models més influents sobre les bases neuroanatòmiques del TA. Es tracta d'un model comprensiu que integra troballes fenomenològiques i neurobiològiques d'aquesta patologia. Concretament, el model postula que el pànic s'origina per mitjà d'una xarxa neural de la por anormalment sensible, amb un rol crucial de l'amígdala, i que també inclou estructures com el còrtex prefrontal (CPF), l'ínsula, el tàlem, l'hipocamp i les projeccions amigdalars cap al tronc de l'encèfal i hipotàlem. Segons aquest model, l'amígdala rebria inputs sensorials directes d'estructures del tronc de l'encèfal i del tàlem sensorial, permetent una resposta ràpida als estímuls potencialment perillosos. Així mateix, el tàlem enviaria la informació sensorial a l'ínsula, CPF medial i còrtex sensorial per a una anàlisi més acurada. L'amígdala rebria aferències de les regions corticals implicades en el processament i avaluació de la informació sensorial. Possiblement, un dèficit neurocognoscitiu en les vies de processament cortical resultaria en una interpretació errònia de la informació sensorial (estímuls corporals), el que es coneix com una característica clau del TA, conduint a una activació inapropiada del circuit de la por a través d'inputs excitatoris erronis cap a l'amígdala. Mitjançant les projeccions eferents de l'amígdala cap a l'hipotàlem medial i nuclis del tronc de l'encèfal, la conducta i les respostes endocrines i autonòmiques pròpies del pànic es posarien en marxa. Per altra banda, les projeccions eferents

de l'hipocamp que contenen informació contextual estimularien l'amígdala. Els autors del model indiquen que si bé encara estem lluny de conèixer amb precisió el rol de l'amígdala en el TA, sembla raonable especular que existeix un dèficit en el relleu i coordinació de la informació sensorial *upstream* (cortical) i *downstream* (tronc de l'encèfal), el que resulta en una activitat amigdalària incrementada amb la conseqüent activació conductual, autonòmica i endocrina. A la figura 2, es reflecteix gràficament aquest model.

FIGURA 2. Circuits neuroanatòmics del TA segons Gorman et al. (2000).



La informació viscerosensorial es condueix a l'amígdala per dues vies principals: *downstream*, des del nucli del tracte solitari via el nucli parabraquial i tàlem sensorial; i *upstream*, des dels còrtexs primaris viscerosensorials i via els relleus corticotalàmics permetent el processament cognoscitiu d'alt nivell i la modulació de la informació sensorial. La informació contextual s'emmagatzema a la memòria en l'hipocamp i es transmet directament cap a l'amígdala. Les principals eferències de l'amígdala rellevants per l'angoixa inclouen les següents estructures: el locus ceruleus (incrementa l'alliberament de norepinefrina, el que contribueix a l'arousal fisiològic i conductual), la regió grisa periaqüeductal (resulta en conductes defensives i bloqueig postural), el nucli hipotalàmic paraventricular (activa l'eix hipotalàmic-pituïtari-adrenal, alliberant adrenocorticoïdes), el nucli hipotalàmic lateral (activa el sistema nerviós simpàtic), i el nucli parabraquial (influeix en la taxa i ritme respiratori). Figura extreta de Gorman et al. (2000).

2.2.2 Estudis de neuroimatge

Quan Gorman et al. (2000) van presentar el seu model neuroanatòmic del TA, la neuroimatge en aquest trastorn estava encara en els seus inicis. La dècada passada ha testimoniat un increment molt considerable en l'ús de la neuroimatge, que ha permès estudiar amb més precisió el rol de les regions cerebrals i circuiteria que pot estar implicada en la fisiopatologia del TA. En aquest apartat, presentarem les troballes de neuroimatge funcional i estructural, centrant-nos en els resultats obtinguts a partir de les tècniques més utilitzades en l'estudi del TA. Avancem que aquestes dades globalment donen suport al model neuroanatòmic de Gorman et al. (2000), però sense donar una importància tan excepcional al rol de l'amígdala i emfasitzant la rellevància d'altres àrees com l'ínsula, el CCA i altres estructures corticals a les que inicialment el model no atribuïa una implicació tan directa.

Neuroimatge estructural

En varis estudis amb tomografia computaritzada (TC), s'han detectat alteracions en pacients amb TA. De totes formes, la majoria de resultats són inespecífics, demostrant allargament ventricular al CPF (Wurthmann et al., 1997), lleu atròfia, ratio cervell/ventricles disminuïda o infarts llacunars (Engel et al., 2009), que no han pogut ser replicats (per exemple, ratio cervell/ventricles normal en l'estudi d'Uhde, Berrettini, Roy-Byrne, Boulenger i Post, 1987). Lepola, Nousiainen, Puranen, Riekkinen i Rimon (1990) van trobar anormalitats estructurals en 6 de 30 pacients amb TA.

Els estudis estructurals amb ressonància magnètica (RM) han permès obtenir conclusions més sòlides en comparació amb les investigacions amb TC. Les primeres investigacions sobre RM qualitatives van indicar un volum reduït del lòbul temporal en els pacients amb TA, predominantment a la banda dreta (Fontaine, Breton, Dery, Fontaine i Elie, 1990; Ontiveros et al., 1989). Amb els abordatges més recents de la morfometria basada en els voxels (MBV), els estudis han mostrat més evidència d'anormalitats en aquestes i altres estructures. S'han trobat volums reduïts del lòbul temporal esquerre (Uchida et

al., 2003) i bilateral (Sobanski et al., 2010; Vythilingam et al., 2000; Yoo et al., 2005), del gir parahipocampal (Lai, 2011; Massana et al., 2003a), de l'amígdala (Asami et al., 2009; Hayano et al., 2009; Massana et al., 2003b), hipocamp (Massana et al., 2003b), CCA (Asami et al., 2008,2009; Protopescu et al., 2006; Uchida et al., 2008), l'ínsula (Asami et al., 2009; Lai i Wu, 2012), estructures frontals i orbitofrontals (Asami et al., 2009; Protopopescu et al., 2006; Roppongi et al., 2010; Sobanski et al., 2010; Yoo et al., 2005), ganglis basals (Yoo et al., 2005) i també de la glàndula pituïtària (Kartalci et al., 2011). Així mateix, s'han trobat volums incrementats al tronc de l'encèfal (Fujiwara et al., 2011; Protopopescu et al., 2006; Uchida et al., 2008), ínsula esquerra (Protopopescu et al., 2006; Uchida et al., 2008), lòbul temporal superior esquerre (Uchida et al., 2008) i hipocamp (Garanaki et al., 2007; Protopopescu et al., 2006).

Pel que fa a la imatge per tensió de difusió (ITD), disposem de pocs estudis. El primer de Han et al., (2008) va trobar un increment en la connectivitat de la matèria blanca en els pacients amb TA en el CCA esquerre i el còrtex cingulat posterior dret en comparació amb els controls. En un segon i més recent estudi, Kim et al., (2013) no van identificar diferències entre pacients i controls a nivell de connectivitat.

Neuroimatge funcional

Diversos estudis amb ressonància magnètica funcional (RMf) han mostrat un increment en l'activació de l'amígdala davant l'estimulació amb paraules amb valència emocional negativa (Van den Heuvel et al., 2005), paraules emocionals no lligades al pànic (Chechko et al., 2009) i imatges de tipus agorafòbic (Wittmann et al., 2011). Alguns estudis han descrit una disminució en l'activació de l'amígdala davant cares amenaçants o ansioses (Ottaviani et al., 2012; Pillay, Gruber, Rogowska, Simpson i Yurgelun-Todd, 2006). Les dades disponibles també mostren la implicació del CCA i del còrtex cingulat posterior ja sigui amb una activació disminuïda davant cares ansioses (Pillay et al., 2006) o un augment de l'activació en resposta a cares neutres (Pillay, Rogowska, Gruber, Simpson i Yurgelun-Todd, 2007), paraules relacionades amb por o amenaça

(Maddock, Buonocore, Kile i Garrett, 2003) i imatges relacionades amb ansietat (Bystritsky et al., 2001). Així mateix, s'ha observat un increment en l'activació de l'hipocamp, COF i el còrtex inferior frontal en pacients amb TA davant imatges relacionades amb ansietat (Bystritsky et al., 2001). L'estudi de Wittmann et al. (2011) indica un augment de l'activació en el gir frontal inferior utilitzant la presentació d'imatges lligades a l'agorafòbia. Durant l'aparició de crisis d'angoixa espontànies, s'ha registrat un increment en l'activació de l'amígdala, l'ínsula, l'àrea parahipocampal i els ganglis basals junt amb una tendència vers una activitat frontal disminuïda (Dresler et al., 2011; Pfliegerer et al., 2007; Spiegelhalder et al., 2009).

El primer estudi de neuroimatge en el TA utilitzant la tomografia per emissió de positrons (TEP) va trobar anormalitats en el flux sanguini cerebral en el gir parahipocampal junt amb una assimetria en aquesta regió (Reiman, Raichle, Butler, Herscovitch i Robins, 1984). Els estudis posteriors amb TEP i tomografia computeritzada per emissió de fotons simple (SPECT) indiquen també assimetries i alteracions en el flux sanguini cerebral i en l'activitat metabòlica en les regions hipocampals i parahipocampals, essent aquesta la troballa més consistent dels estudis de neuroimatge que han utilitzat la TEP i la SPECT (Bisaga et al., 1998; Boshuizen, Ter Horst, Paans, Reinders i den Boer, 2002; De Cristofaro, Sessarego, Pupi, Biondi i Faravelli, 1993; Nordhal et al., 1990, 1998; Reiman et al., 1986; Sakai et al., 2005). Per altra banda, les dades també indiquen anormalitats en altres regions, però ja de forma menys consistent, incloent l'amígdala, àrees frontals, l'ínsula, el lòbul temporal superior, el tàlem, hipotàlem, el CCA, el COF, el tronc de l'encèfal i el cerebel (Boshuizen et al., 2002; Nordhal et al., 1990, Reiman et al., 1989; Sakai et al., 2005).

L'espectroscopia per RM ha descrit alteracions de varis neurotransmissors i metabolits en el TA, incloent una disminució en els nivells de creatina al lòbul temporal medial dret (Massana et al., 2002), una resposta incrementada del lactat en el còrtex occipital (Maddock, Buonocore, Copeland i Richards, 2009), un decrement de l'àcid gamma-aminobutíric al CCA i al CPF (Long et al., 2013)

i una disminució de l'N-acetilaspargat i creatina a l'hipocamp esquerre (Trezniak et al., 2010).

Amb la tècnica de l'espectroscopia infraroja, Akiyoshi, Hieda, Aoki i Nagayama (2003) van observar que els pacients amb TA mostraven una oxigenació disminuïda del CPF esquerre en resposta a estímuls emocionals, però no als neutres. Els autors van concloure que l'activitat cortical frontal esquerra podria estar inhibida en aquests pacients davant de material emocional. En tasques cognoscitives, diversos estudis han mostrat de forma consistent una activació disminuïda al CPF en individus amb TA (Nishimura et al., 2007, 2009; Ohta et al., 2008; Tanii et al., 2010).

Per a finalitzar aquest apartat, presentem una taula resum on consten les àrees cerebrals i el seu grau d'implicació en la fisiopatologia del TA segons els estudis de neuroimatge (vegeu taula 3).

TAULA 3. Implicació de les àrees cerebrals en la fisiopatologia del TA segons els estudis de neuroimatge.	
Amígdala	+ + + + +
Ínsula	+ + + + +
Còrtex cingulat anterior	+ + + + +
Còrtex prefrontal	+ + + + +
Hipocamp	+ + + +
Àrea parahipocampal	+ + + +
Còrtex orbitofrontal	+ + +
Tàlem	+ + +
Hipotàlem	+ + +
Tronc de l'encèfal	+ +
Ganglis basals	+
Lòbul temporal	+
Còrtex cingulat posterior	+
Cerebel	+
Còrtex frontal	+
Còrtex occipital	+
Altres	+

+ indica el grau d'evidència en què l'àrea cerebral està implicada en el TA.

2.3 El trastorn d'angoixa i la síndrome d'hiperlaxitud articular

Nombrosos estudis han mostrat una associació robusta entre el TA i la síndrome d'hiperlaxitud articular (SHA). Dedicarem aquest apartat a descriure el concepte, diagnosi i bases neurals de la SHA, revisarem els estudis que tracten la relació entre les dues entitats clíniques i finalment presentarem el model del fenotip neuroconnectiu, que té com a element nuclear l'associació entre els trastorns d'ansietat (incloent el TA) i la SHA.

2.3.1 Concepte, diagnòstic i bases neurals de la síndrome d'hiperlaxitud articular

Concepte

Aquesta entitat clínica (també coneguda com a síndrome d'Ehlers-Danlos de tipus III o Ehlers-Danlos de tipus hiper mòbil) va ser descrita per primera vegada fa uns 60 anys de la mà de Rotés-Querol i Argany (1957), quan va ser identificada i associada amb patologia del sistema musculoesquelètic. Actualment, podem definir la SHA com una alteració benigna i hereditària del col·lagen, caracteritzada per una laxitud incrementada de les articulacions, el que resulta en una distensió augmentada de les articulacions en els moviments passius i hiper mobilitat en els moviments actius en absència de cap altre trastorn reumatològic. Els trets clínics de la SHA poden ser tant articulars com extrarticulars i estan sempre relacionats amb el teixit connectiu. Artràlgia, lumbàlgia, reumatisme dels teixits tous (per ex., epicondilitis, bursitis, ...), dislocacions recurrents, escoliosi o artiritis reumatoide són algunes de les manifestacions articulars més freqüents (Bravo i Wolff, 2006; Kerr i Grahame, 2003). Per altra banda, hèrnies, varius, equimosi, cicatrius hipertròfiques i queloides, prolapse rectal o uterí, pneumotòrax espontani, fibromiàlgia, disautonomia, asma, prolapse de la vàlvula mitral, disfunció tiroïdal o síndrome del còlon irritable són algunes de les característiques extrarticulars més conegudes de la SHA (Mishra et al., 1996; Ker i Grahame, 2003). Alguns estudis han valorat les característiques sensorials d'aquesta població en mostres no psiquiàtriques. Excepte per la propiocepció, que sembla estar reduïda (Smith et al., 2013), la recerca en altres modalitats com la intercepció, la nocicepció i visió

mostra un increment en la sensibilitat i reactivitat en els individus hiperlaxos (Grahame, 2000; Eccles et al., 2012; Mallorquí-Bagué et al., 2014, 2015).

Diagnòstic

El diagnòstic de la SHA és ara per ara clínic i es determina mitjançant uns criteris clínics definits. Existeixen diversos grups de criteris, mostrant tots ells mínimes variacions respecte la descripció original de la SHA de Rotés-Querol i reflectint un alt grau d'acord (Bulbena et al., 1992). De totes formes, el grup més utilitzat és el de Beighton, el qual consisteix en una escala de nou punts en la que una puntuació ≥ 4 és considerada com indicativa de SHA. S'examinen cinc articulacions: cinquè dit de la mà, dit polze, colze, genoll i tronc (Beighton, Solomon i Soskolne, 1973). Bulbena et al. (1992) van realitzar un estudi en el que van fer una anàlisi dels criteris existents per clústers i a partir d'aquí van proposar una ampliació dels criteris de Beighton, desenvolupant una escala de 10 ítems, especialment útil per a establir el diagnòstic de la SHA segons edat i sexe. L'any 2000, Grahame, Bird i Child van desenvolupar els criteris de Brighton per tal de reemplaçar els de Beighton. La diagnosi de la síndrome es fa tenint en compte la puntuació de Beighton i altres manifestacions clíniques associades a la hipermobilitat. La taula 4 mostra els principals criteris per diagnosticar la SHA. Val a dir que en els darrers anys també han aparegut qüestionaris autoadministrats com el de Hakim i Graham (2003) i el de Bulbena et al. (2014) que faciliten el diagnòstic de la SHA.

Bases neurals

Disposem de pocs estudis que hagin investigat les bases neurals de la SHA. En aquest sentit voldríem destacar les troballes de neuroimatge, que han identificat anomalies estructurals i funcionals en individus amb la SHA. Concretament, s'ha trobat un major volum amigdalari bilateral (Eccles et al., 2012) i una major reactivitat neural a l'estimulació visual afectiva en àrees com l'ínsula, el tàlem, l'hipocamp, el COF i el CCA (Mallorquí-Bagué et al., 2014, 2015). De forma interessant, aquestes àrees cerebrals s'han implicat també en els circuits de l'ansietat (Calhoun i Tye, 2015; Dresler et al., 2013; Charney, 2003).

TAULA 4. Criteris per la SHA: descripció dels criteris de Beighton, Hospital del Mar i Brighton, amb els punts de tall proposats.

Criteris de Beighton

1. Dorsiflexió passiva del dit petit de la mà més enllà de 90°.
2. Aposició passiva del dit polze a la cara flexora de l'avantbraç.
3. Hiperextensió del colze més enllà de 10°.
4. Hiperextensió del genoll més enllà de 10°.
5. Flexió endavant del tronc amb els genolls completament estirats de manera que els palmells de les mans toquin a terra.

En la pràctica clínica, es proposa una puntuació general de 4/5 en el sistema de Beighton com a punt de tall per al diagnòstic de la SHA.

Criteris de l'Hospital del Mar

1. Aposició passiva del dit polze a la cara flexora de l'avantbraç a una distància inferior a 21mm.
2. Dorsiflexió passiva del dit petit de la mà igual o superior a 90°.
3. Hiperextensió activa del colze igual o superior a 10°.
4. Rotació externa de l'espatlla superior o igual a 85°.
5. Abducció passiva del maluc fins a un angle igual o superior a 85°.
6. Hipermobilitat de la ròtula.
7. Hipermobilitat del turmell.
8. Flexió dorsal del dit gros del peu igual o superior a 90°.
9. Hiperflexió del genoll.
10. Equimosi.

Bulbena i cols. (1992) van proposar com a possibles casos de SHA en homes puntuacions de 3/4 i en dones, de 4/5. Per edats, es va suggerir que els individus amb 40 anys o més amb puntuacions de 3/4 eren probables casos de SHA, mentre que els que tenien menys de 40 anys havien de presentar puntuacions de 4/5. Una puntuació general de 3/4 en el sistema de l'Hospital del Mar és proposada com el punt de tall habitual en la pràctica clínica.

Criteris de Brighton

Criteris majors

1. Puntuació de Beighton de 4 sobre 9 o més (ja sigui actualment o anterior).
2. Artràlgia durant més de 3 mesos en 4 o més articulacions.

Criteris menors

1. Puntuació de Beighton d'1,2 ó 3 (0,1,2 ó 3 si l'individu té 50 anys o més).
2. Artràlgia en 1-3 articulacions, lumbàlgia durant més de 3 mesos, espondilosi o espondilolisi/espondilolistesi.
3. Dislocació/subluxació en més d'una articulació o en una articulació en més d'una ocasió.
4. Reumatisme del teixit tou en 3 o més lesions (p.ex., epicondilitis, tenosinovitis, bursitis).
5. Hàbit marfanoide (alt, prim, ratio envergadura/pes > 1.03, ratio segment superior/inferior < 0.89, aracnodactília).
6. Pell anormal: estries, hiperextensibilitat, pell prima o cicatrius papiràcees.
7. Signes oculars: parpelles caigudes o plec antimongòlic.
8. Venes varicoses, hèrnia o prolapse uterí/rectal.

La SHA és diagnosticada si l'individu presenta 2 criteris majors, un major i 2 menors, o 4 menors. 2 criteris menors són suficients si existeix un familiar de primer grau que està clarament diagnosticat de la SHA. La presència de la síndrome de Marfan o Ehlers-Danlos exclou el diagnòstic de SHA. El primer criteri major i el primer menor s'exclouen entre ells, així com el segon major i el segon menor.

2.3.2 Estudis sobre la relació entre el trastorn d'angoixa i la síndrome d'hiperlaxitud articular

L'associació entre l'ansietat i la SHA va ser una troballa inesperada que es va descriure per primera vegada el 1988 a l'Hospital del Mar. Des d'aleshores, nombrosos estudis clínics i en la població general s'han dut a terme per tal d'obtenir una major evidència científica sobre la relació entre l'ansietat i la SHA. En aquest treball, exposarem aquests estudis però limitant-nos a les dades que fan referència al tema que ens ocupa, és a dir, a la relació entre el TA i la SHA.

El primer estudi clínic de cas-control va ser publicat l'any 1993 per Bulbena et al. En pacients reumatològics, van trobar una elevada prevalença de trastorns d'ansietat en el grup d'individus amb la SHA (70%) en comparació amb el grup control (20%). El TA/agorafòbia (OR 4.12) i la fòbia simple (OR 3.03) van mostrar les correlacions més significatives amb la SHA. Posteriorment, el mateix grup d'investigadors va dur a terme un estudi de cas-control però a l'inrevés, és a dir, es va determinar el grau d'hiperlaxitud en pacients amb ansietat i es va comparar amb el dels controls (Martín-Santos et al., 1998). La prevalença de SHA va ser significativament més elevada en el grup amb TA/agorafòbia (70%) en relació als controls psiquiàtrics (10%) i mèdics (12%). A més, els pacients amb la SHA van mostrar una major severitat clínica en comparació amb els no hiperlaxos. García-Campayo et al. (2010) van confirmar l'alta prevalença de SHA en els pacients amb TA (61.8%) comparat amb pacients amb altres diagnòstics psiquiàtrics, fibromiàlgia i controls sans. Un grup de recerca de Turquia (Gülsun et al., 2007) va estudiar la relació entre la deformitat del tòrax, l'ansietat i la SHA. Els resultats van indicar que un 40% dels casos complien criteris per la SHA i aquests individus presentaven uns nivells d'ansietat més elevats, concretament en les escales que mesuraven el TA.

De totes formes, val a dir que no tots els estudis clínics han trobat correlacions significatives entre el TA i l'alteració del col·lagen. Benjamin et al. (2001) van reportar que l'índex d'hiperlaxitud no diferia entre casos amb TA i els controls. Així mateix, Gulpek et al. (2004) van dissenyar un estudi per a testar l'associació

entre la SHA i el TA i alhora determinar si el prolapse de la vàlvula mitral (PVM) explicava o modificava aquesta associació. No van constatar diferències significatives a nivell de prevalença o severitat de la hiperlaxitud entre els tres grups: pacients amb TA i PVM (59.5%), pacients amb TA sense PVM (42.9%) i, per últim, pacients amb PVM sense diagnòstic psiquiàtric (52.6%). Donat que la prevalença de la SHA era superior en el primer grup esmentat (59.5%), els autors van suggerir que el PVM podria afectar la prevalença de la SHA en el TA.

Per altra banda, a nivell no clínic també s'ha constatat l'estreta relació entre el trastorn que ens ocupa i la SHA. Bulbena et al. (2004) van estudiar 1.305 subjectes de la població general i van trobar que els individus afectats per la SHA tenien més probabilitats de patir TA (OR 8.19) i agorafòbia (OR 5.89). Uns anys més tard, el mateix grup (Bulbena et al., 2011) va dissenyar el primer estudi d'incidència per avaluar si la SHA és un factor de risc per a desenvolupar trastorns ansietat. Després de 15 anys de seguiment, les dades indicaven una major incidència acumulativa de TA/agorafòbia en el grup amb SHA (41.4%) en comparació amb el grup control (1.9%), representant un risc relatiu de 22.3.

Aquesta associació entre el TA i la SHA també ha quedat recollida en les revisions sistemàtiques sobre aquesta qüestió (García-Campayo et al., 2011; Sanches, Osório, Udina, Martín-Santos i Crippa, 2012; Smith et al., 2014; Bulbena et al., 2015). En aquest sentit, voldríem destacar la metaanàlisi de Smith et al. (2014), els resultats de la qual indiquen que els individus amb SHA tenen una clara major probabilitat de presentar TA (OR 6.72) que aquells sense la SHA.

2.3.3. El fenotip neuroconnectiu

Si bé existeix una creixent evidència sobre la comorbiditat somàtica en els trastorns psiquiàtrics majors, les classificacions psiquiàtriques actuals no inclouen malalties psiquiàtriques específiques associades a condicions mèdiques exceptuant les demències orgàniques i les patologies psiquiàtriques secundàries. Disposem d'exemples d'aquesta comorbiditat com la diabetis i

l'esquizofrènia (Lin i Shuldiner, 2010), però sens dubte la condició comòrbida més estudiada i desenvolupada és la de la SHA en els pacients amb ansietat (Bulbena et al., 2015; Bulbena, 2016). Partint de la necessitat de plantejar fenotips clínics que contemplin característiques psicopatològiques i somàtiques i, fins i tot, malalties psiquiàtriques i somàtiques en el camp de l'ansietat, Bulbena et al. (2015) han desenvolupat un fenotip psicósomàtic anomenat "fenotip neuroconnectiu" (vegeu figura 3).

FIGURA 3. Diagrama del fenotip neuroconnectiu amb els cinc components envoltant el nucli ansietat-hiperlaxitud.

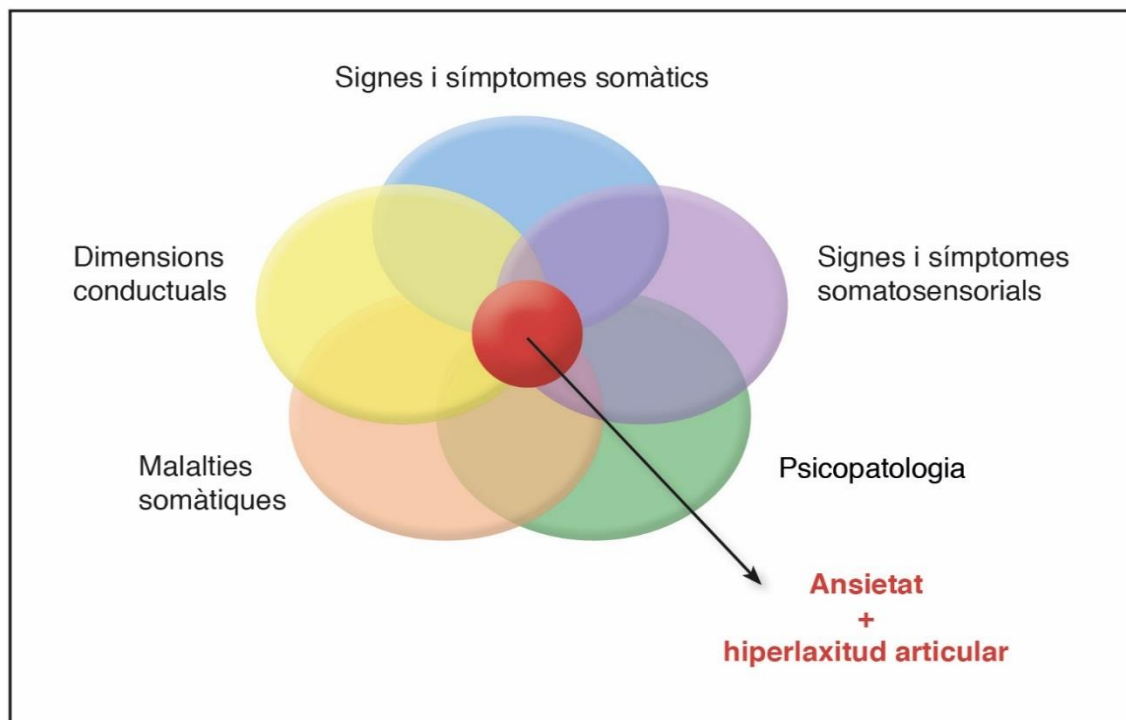


Figura extreta de Bulbena et al. (2017).

L'esmentat fenotip es construeix al voltant del nucli de l'associació entre els trastorns d'ansietat i la SHA. Aquests trastorns inclouen el TA, l'agorafòbia, la fòbia social i la fòbia específica. L'ansietat generalitzada es considera només quan assoleix una severitat clínica intensa o quan és una manifestació residual dels trastorns anteriors.

Basant-se en les troballes genètiques, neurofisiològiques, de neuroimatge i clíniques, els autors del model descriuen cinc dimensions en les que el fenotip

neuroconnectiu queda organitzat. Aquestes dimensions que envolten el nucli contemplen característiques que poden aparèixer en diferents graus i amb variacions individuals. A continuació, passem a descriure-les.

- *Dimensions conductuals*: es tracta de mecanismes defensius que sovint són identificables en els extrems d'un eix continu. Comprenen fugida o lluita activa (hipervisibilitat), fugida o lluita passiva (hipovisibilitat), tropotropisme (increment de la gana, son, retraïment social i descans), ergotropisme (disminució de la gana i pes, però augment de l'activitat i agressivitat), control excessiu (ritualisme i compulsions), addiccions (alcohol i altres addiccions no químiques), restriccions (evitació d'espais, persones, activitats o procastrinació) i dependència (de persones, espais i activitats).
- *Signes i símptomes somàtics*: inclouen disautonomia (hipotensió ortostàtica, tendència a la fatiga, debilitat, síncope, intolerància al fred i a la calor, sudoració i acrocianosi), somatotipus astènic, escleròtides blaves o fosques, equimosi (especialment en les dones), èczemes, disquinèsia esofàgica, esquinços i dislocacions, visceroptosi, prolapses, al·lèrgies, disparèunia i cicatrius hipertròfiques o queloides.
- *Símptomes somatosensorials*: impliquen major sensibilitat olfactiva (especialment per les olors desagradables), auditiva, interoceptiva i als estímuls lluminosos, però menor propiocepció. També inclouen dificultats en el contacte ocular, mareig (inestabilitat), major necessitat de sospirar, dispnea, disfàgia o ennuigament, palpitations, dolor articular (especialment cervical o lumbar), així com major sensibilitat a les condicions meteorològiques, fàrmacs (especialment psicotròpics), productes químics, fred o calor.
- *Psicopatologia*: comprèn la despersonalització, alta vulnerabilitat a les pèrdues (especialment de figures d'autoritat o que representen seguretat), ansietat anticipatòria, gran capacitat d'afrontament de situacions de conflicte real, por a l'aniquilació o neutralització, por al rebuig o abandonament, evitació i exageració o amplificació. Aquesta dimensió també inclou pors i fòbies vers la medicació (efectes secundaris o addicció), hipocondriasi i trastorns afectius (estats depressius i hipomaníacs).

- *Trastorns somàtics*: inclou còlon irritable, esòfag disfuncional, sensibilitat química múltiple, mareig o inestabilitat (patró vestibular central), fatiga crònica, fibromiàlgia, glossodínia, vulvodínia, hipotiroïdisme, asma, migranyes, disfunció temporomandibular i intoleràncies alimentàries i als fàrmacs.

3. L'olfacte en el trastorn d'angoixa

Tal com hem indicat en apartats anteriors, Gorman et al. (2000) van hipotetitzar un model neuroanatòmic del TA en el qual el pànic deriva d'una xarxa neural de la por anormalment sensible i que inclou estructures com l'amígdala, el tàlem, el tronc de l'encèfal, l'hipotàlem, l'hipocamp i àrees corticals com l'ínsula, el CCA, i el CPF medial. Els estudis de neuroimatge globalment donen suport a aquest model, indicant anomalies estructurals i funcionals en aquestes àrees en els pacients amb TA (Dresler et al., 2013; Engel et al., 2009; Pannekoek, van der Werff, Stein i van der Wee, 2013). Un nombre important d'aquestes regions (circuitos frontals i temporals límbics) també estan implicades en el processament olfactivi (Savic et al., 2000; Soudry et al., 2011; Zald i Pardo, 2000).

Degut a aquest solapament neuroanatòmic entre les estructures que processen la informació olfactiva i les que estan implicades en circuit del pànic, l'estudi de la funció olfactiva en el TA permet obtenir coneixements sobre la fisiopatologia d'aquest trastorn i també millorar la comprensió d'aquest fenomen clínic. Partint d'aquesta base, alguns investigadors han conduït estudis sobre el sentit de l'olfacte en el TA. De totes formes, una revisió acurada de la literatura mostra que, a diferència del que succeeix en altres entitats clíniques com l'esquizofrènia o el trastorn depressiu, la recerca olfactiva en el TA és escassa (Atanasova et al., 2008; Burón i Bulbena, 2013). Kopala i Good (1996) van reportar una execució intacta en tasques d'identificació olfactiva en els pacients amb TA. L'estudi amb RMf de Wintermann, Donix, Joraschky, Gerber i Petrowski (2013) va descriure un processament neuronal alterat dels estímuls olfactivs en aquests pacients. Tant les olors artificials com les olors corporals relacionades amb l'estrès activaven de forma anòmla àrees específiques dels circuits

neurals de la por, el que estava associat amb una major severitat clínica. En aquesta investigació, l'habilitat identificatòria i les valoracions de la intensitat i hedonicitat dels pacients eren comparables a les del grup control. Locatelli, Bellodi, Perna i Scarone (1993) van realitzar un estudi amb electroencefalograma (EEG) en pacients amb TA. Les dades van mostrar que els individus que presentaven característiques de despersonalització o desrealització manifestaven un patró d'activitat alterat al lòbul temporal quan s'exposaven a l'estimulació olfactiva, mentre que els que no presentaven aquestes característiques mostraven l'alteració independentment de l'exposició a les olors. Finalment, Clepce, Reich, Gossler, Kornhuber i Thuerauf (2012) van indicar anormalitats olfactives en una mostra de pacients que presentaven trastorns d'ansietat, incloent el TA. Concretament, van trobar que els pacients mostraven un rendiment reduït en el domini de la discriminació mentre que les valoracions sobre la intensitat i les estimacions del rang hedònic eren superiors als dels controls. El llindar olfactivi i l'habilitat d'identificació estaven intactes. De totes formes, val a dir que no podem treure conclusions clares d'aquest estudi donat que els autors no van realitzar una anàlisi de cada categoria diagnòstica per separat, obtenint així resultats globals de tota la mostra. A continuació, presentem una taula sobre els estudis olfactivs en el TA (vegeu taula 5).

TAULA 5. Estudis sobre la funció olfactiva en el TA.

Estudi	Mostra	Dimensions o mesures olfactivas	Severitat clínica	Tests o estímuls olfactivas	Resultats principals
Kopala i Good, 1996	10 TA 10 C	Identificació	EEAG: 64.0 ± 6.7	UPSIT	P=C
Wintermann et al., 2013	13 TA 13 C	Identificació Intensitat Hedonicitat RMf	PAS: 16.32 ± 12.91	SST, olors de sudoració lligades a l'estrès, olors artificials (préssec i sudoració) i olors no corporals no amenaçants	P=C P=C P=C RMf: alteració en resposta a olors artificials i a les olors corporals lligades a l'estrès en els P
Locatelli et al., 1993	TA+D/D TA-D/D	EEG (lòbul temporal)	i.i.	i.i.	TA+D/D: patró d'activitat alterat al lòbul temporal en resposta als estímuls olfactivas TA-D/D: patró d'activitat alterat al lòbul temporal independentment dels estímuls olfactivas
Clepece et al., 2012	17 P (TAG, FS, TA, TA+AG) 17 C	Detecció Identificació Discriminació Intensitat Hedonicitat	BAI: i.i.	SST	P=C P=C P<C P>C P>C

BAI= Escala d'ansietat de Beck, C= controls, EEAG=Escala d'avaluació de l'activitat global, EEG=Electroencefalograma, FS=Fòbia social, i.i.= Informació incompleta, P= Pacients, PAS=Escala de pànic i agorafòbia, RMf=Ressonància magnètica funcional, SST=Sniffin' Sticks Test, TA= trastorn d'angoixa, TAG=trastorn d'ansietat generalitzada, TA+AG=trastorn d'angoixa amb agorafòbia, TA+D/D=trastorn d'angoixa amb despersonalització o desrealització, TA-D/D=trastorn d'angoixa sense despersonalització ni desrealització i UPSIT=Test d'identificació olfactiva de la universitat de Pensilvània. En els resultats, P=C indica rendiment comparable entre pacients i controls, P<C indica rendiment inferior en pacients i P>C indica major intensitat i rang hedònic en els pacients.

PLANTEJAMENT DEL TREBALL I OBJECTIUS

Plantejament del treball

Tal com s'ha reflectit a l'apartat introductori, la recerca sobre la funció olfactiva en el TA és escassa. Disposem de pocs estudis sobre aquesta qüestió i nombrosos dominis olfactivos no han estat encara explorats. Diverses investigacions han trobat una major sensibilitat i reactivitat als estímuls sensorials somàtics, visuals, auditius, gustatoris i als fenòmens meteorològics en individus afectats pel TA. Tenint en compte aquestes troballes, és lògic plantejar-nos si els pacients amb TA també mostren una major sensibilitat i reactivitat davant els estímuls olfactivos. Per altra banda, tampoc s'ha valorat la influència que poden tenir alguns factors com la SHA en la funció olfactiva en la patologia que ens ocupa. De fet, alguns estudis amb mostres no psiquiàtriques han descrit un increment en la sensibilitat i reactivitat a nivell interoceptiu, nociceptiu i visual en els individus hiperlaxos. Per tant, és plausible plantejar-se que aquesta alteració del col·lagen pugui jugar un rol en la funció olfactiva en el TA.

Fins al moment, no s'ha dissenyat cap investigació que estudiï la sensibilitat olfactiva, la reactivitat a les olors ni la consciència olfactiva en el TA, com tampoc la possible influència de la SHA en aquestes dimensions olfactives. La recerca en aquesta direcció podria ajudar-nos a millorar la comprensió sobre la fisiopatologia i les característiques clíniques del TA. Per altra banda, l'estudi de les modalitats sensorials (en aquest cas l'olfactiva) en els individus amb TA i SHA és important per dos motius: en primer lloc, els pacients amb aquesta alteració del col·lagen mostren una major severitat clínica i això podria estar relacionat amb la percepció i processament sensorial. I, en segon lloc, l'estudi de la funció olfactiva en pacients amb aquest fenotip podria contribuir a aclarir els mecanismes neurobiològics subjacents a aquesta associació (i.e. TA i SHA).

Objectius

D'acord amb el plantejament anteriorment exposat i amb l'objectiu general d'estudiar la funció olfactiva en el TA, els objectius específics que ens plantegem en aquest treball són els següents:

1. Estudiar la sensibilitat olfactiva dels pacients amb TA (lindar de detecció).
2. Estudiar la reactivitat a les olors, és a dir, la influència que les olors poden tenir en les emocions, cognició i conducta en el TA.
3. Estudiar la consciència olfactiva en el TA.
4. Determinar la possible implicació de la SHA en la funció olfactiva (sensibilitat, reactivitat i consciència olfactiva) en el TA.
5. Estudiar la relació entre la funció olfactiva (sensibilitat, reactivitat i consciència olfactiva) i l'estat clínic (síntomes d'ansietat i de depressió).
6. Estudiar la relació entre les variables olfactives (sensibilitat, reactivitat i consciència olfactiva).

HIPÒTESIS

Les hipòtesis que formulem en relació als objectius d'aquest treball són els següents:

1. L'angoixa influeix en la funció olfactiva en el sentit que la incrementa, per tant, els pacients amb TA mostraran una major sensibilitat olfactiva que el grup control així com una major reactivitat i consciència olfactiva.
2. La SHA per si mateixa també podria contribuir a augmentar la funció olfactiva, per tant, en els pacients amb la SHA, el patró anterior podria ser encara més accentuat que en els que no presenten la SHA.
3. Trobarem una associació positiva entre la funció olfactiva (sensibilitat, reactivitat i consciència olfactiva) i la severitat clínica (síntomes d'ansietat).
4. Observarem una relació positiva entre les variables olfactives (sensibilitat, reactivitat i consciència olfactiva).

METODOLOGIA I RESULTATS (articles publicats)

Aquesta tesi està formada per dos articles de recerca publicats en revistes indexades i amb factor d'impacte. Aquests treballs tenen com a focus l'estudi de la funció olfactiva en el TA i es centren en els objectius i les hipòtesis anteriorment esmentades.

La descripció detallada de les característiques de la mostra, de les mesures sociodemogràfiques, clíniques i olfactives així com el procediment i anàlisi estadística es troba recollida en cadascun dels articles. Voldríem aclarir que s'ha utilitzat la mateixa mostra pels dos treballs, ampliada a mesura que progressava l'estudi. Així, hem analitzat una sèrie de qüestions olfactives i clíniques amb un grup de 82 individus (article I) i després hem ampliat aquest grup fins a 120 subjectes per tal d'estudiar altres aspectes que requerien una major grandària mostral (article II).

Article I:

Burón, E., Bulbena, A., & Bulbena-Cabré, A. (2015). Olfactory functioning in panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 175, 292-298.

Article II:

Burón, E., Bulbena, A., Bulbena-Cabré, A., Rosado, S., & Pailhez, G. (2017). Both anxiety and joint laxity determine the olfactory features in panic disorder. *Psychiatry Research*, doi: 10.1016/j.psychres.2017.09.018.

Article I. Burón, E., Bulbena, A., & Bulbena-Cabré, A. (2015). Olfactory functioning in panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 175, 292-298.



Research report

Olfactory functioning in panic disorder

Emma Burón^{a,*}, Antonio Bulbena^{a,b}, Andrea Bulbena-Cabr e^{a,c}^a Autonomous University of Barcelona, Department of Psychiatry and Forensic Medicine (UAB), Bellaterra, Spain^b Mar Health Park, Neuropsychiatry and Drug Addiction Institute (INAD), Barcelona, Spain^c Department of Psychiatry, Metropolitan Hospital Center, New York Medical College, New York, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 September 2014

Received in revised form

19 January 2015

Accepted 19 January 2015

Available online 29 January 2015

Keywords:

Panic disorder

Olfactory threshold

Olfactory reactivity

Odor awareness

ABSTRACT

Background: The olfactory function in panic disorder (PD) has been scarcely approached in the literature. The purpose of this paper is to study this question by focusing on the olfactory sensitivity (i.e. detection threshold), the reactivity to odors, and the odor awareness in patients suffering from PD.

Methods: 41 patients with PD and 41 healthy controls performed Sniffin' Sticks Test (threshold subtest) and completed the Affective Impact of Odors scale (AIO), the Relational Scale of Olfaction (EROL) and the Odor Awareness Scale (OAS). Clinical symptoms rating scales were concurrently obtained.

Results: PD patients showed lower olfactory detection thresholds (i.e. higher sensitivity) along with an enhanced reactivity to odors as well as a greater olfactory awareness compared to the healthy controls. The severity of PD was significantly associated with the olfactory questionnaires ratings, but not with the detection ability. Olfactory measures were intercorrelated in most cases.

Limitations: i) The results of the olfactory sensitivity are limited to one odorant (phenyl ethyl alcohol) and thus may not be generalizable to other odorants. ii) As comorbid Axis II disorders were not screened, it is not possible to exclude the influence of personality traits in our results. iii) The involvement of the medications in some olfactory outcomes cannot be ruled out.

Conclusion: The current findings highlight the importance of the olfactory function in PD as patients appeared to be highly sensitive, reactive and aware of odors. These results are discussed in the light of the common neural substrates involved in the olfactory processing and in the pathophysiology of PD, and also related to the clinical features of this disorder.

  2015 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Panic disorder (PD) is a prevalent and debilitating condition characterized by sudden and repeated panic attacks that include severe somatic and psychic anxiety symptoms. Agoraphobia may be present from the beginning or it can develop throughout the course of the disorder along with anticipatory anxiety (American Psychiatric Association, 1994). Gorman et al. (2000) hypothesized a neuroanatomical model of PD in which panic derives from an abnormally sensitive fear network that includes the amygdala, the thalamic and brainstem nuclei, the hypothalamus, the hippocampus, and cortical areas such as the cingulate cortex, the medial prefrontal cortex and the insula. Interestingly enough, a number of regions implicated in the pathophysiology of PD such as the frontal and the temporal limbic circuits are at the same time involved in the olfactory processing

(Gorman et al., 2000; Zald and Pardo, 2000; Savic, 2002). Given this neuroanatomical overlap between olfactory and fear structures, the study of olfactory function in PD may provide information regarding the pathophysiological mechanisms of PD and can help to a better understanding of this clinical phenomena. However, a review of the literature shows that research on this topic is sparse. Kopala and Good (1996) reported intact olfactory identification performance in PD patients. A recent fMRI study by Wintermann et al. (2013) showed an altered neuronal processing of the olfactory stimuli in PD patients that was associated with an increased severity of the psychopathology. In this study, intensity and valence ratings were comparable to the control group (Wintermann et al., 2013). Locatelli et al. (1993) conducted an EEG study in PD patients under olfactory stimulation and they found a disrupted activity pattern in the temporal lobe. Finally, Clepce et al. (2012) found olfactory abnormalities in a sample of patients suffering from anxiety disorders, including PD. Specifically, they reported a reduced performance in the discrimination domain in the anxiety group while intensity ratings and the range of hedonic estimates were higher in the cases group. Olfactory thresholds and the identification ability were undisturbed. However, clear conclusions

* Correspondence to: Parc de Salut Mar, Passeig Mar tim 25-29, 08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 667 715 303; fax: +34 93 1434849.

E-mail address: emmaburon@gmail.com (E. Bur n).

could not be drawn since authors did not perform a separate analysis on each anxiety diagnostic category.

To date, no study has addressed the olfactory sensitivity (i.e. detection threshold) and the reactivity to odors in PD. Interestingly, several reports on other sensorial modalities have found a hypersensitivity and a high reactivity in patients suffering from PD to somatic sensations (Domschke et al., 2010; Ogawa et al., 2010), visual peripheral stimulation (Caldirola et al., 2011), light (Bossini et al., 2009, 2013), sounds (Jüris et al., 2013), taste (DeMet et al., 1989), and also to meteorological phenomena (Bulbena et al., 2005). These findings are consistent with the heightened arousal and hypervigilance often seen in these types of patients (Brown and McNiff, 2009). Considering this background, one may wonder if the olfactory functioning in PD patients is in line with the other sensory systems.

Earlier reports in healthy individuals demonstrated that better olfactory abilities and higher reactivity to smells are associated with odor awareness. For example, Smeets et al. (2008) found that people who are extremely aware of odors in their environment are also better at perceiving smells in the odor perception test battery. In the same line, Arshamian et al. (2011) reported that individuals with high odor awareness excelled in several olfactory tasks such as odor memory and identification, but not in detection measurements. Our research group have found odor awareness positively associated with the impact of odors on emotions, cognition and behavior (Burón et al., 2011, 2013). Of interest, a positive association emerged between the reactivity to odors and anxiety ratings (Burón et al., 2013). To our knowledge, odor awareness and its relationship with other olfactory measures have not been previously assessed in PD.

Considering this background, the present study aims to examine the olfactory sensitivity, the reactivity to odors and the olfactory awareness in panic disorder. The relationship between these olfactory measurements will be also assessed. Olfactory data will be analyzed in regard to psychiatric symptoms, drug intake and smoking habits. We expect that panic disorder patients would be more sensitive, reactive and aware of odors compared to the control group.

2. Methods

2.1. Subjects

Forty-one patients who met DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) criteria for panic disorder with or without agoraphobia and forty-one healthy controls were included in the study. If DSM-5 criteria were adopted, the inclusion criteria would be suffering from panic disorder with or without the additional diagnostic of agoraphobia (American Psychiatric Association, 2013). Patients were recruited from the outpatient anxiety clinic at Parc de Salut Mar in Barcelona, between 2011 and 2013. Psychiatric diagnosis was established by two trained clinicians using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998) along with a review of medical records. The MINI is a structured interview with good psychometric properties that allows the clinician to perform a standardized categorical assessment of the main psychiatric disorders according to Axis I of the DSM-IV. When the study started, 20 patients were receiving pharmacological treatment: 14 were on SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor), one on TCA (tricyclic antidepressant), one on NaSSA (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant), one on SNRI (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor), and three on benzodiazepines as needed. Twelve patients were both on antidepressants and benzodiazepines. All these medications remained unchanged for at least four weeks prior to the beginning of the study for all the patients.

The control group was healthy subjects with no history of mental illness and they were matched for age and gender with PD patients. They were recruited voluntarily from local community.

The exclusion criteria of the study included neurological disorders; head injury with loss of consciousness; systemic disturbances of metabolism and medications that could affect the olfactory function; age less than 18 or greater than 50; current toxic chemical or industrial agent exposure; pregnancy or breastfeeding; anosmia; current smoking habit of more than 10 cigarettes per day; and other conditions known to affect the olfactory functioning such as common cold, influenza, nasal allergies, nasal injury or sinus disease. Another concomitant psychiatric diagnosis on Axis I other than PD was also an exclusion factor. Written informed consent was obtained from each subject after study procedures had been fully explained. The study was reviewed and approved by the Ethics Committee of Clinical Investigation (CEIC) of the hospital. The participants did not receive any financial reward.

2.2. Sociodemographic and clinical measures

Sociodemographic variables such as gender, age, and educational level were collected through direct interview. Smoking habit was assessed in terms of the mean of cigarettes smoked per day.

Concerning clinical variables, the severity of PD with and without agoraphobia was assessed using the Panic and Agoraphobia Scale (PAS) (Bandelow, 1995; Bobes et al., 2004). Depressive and anxious symptoms were measured with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith, 1983; Herrero et al., 2003). For the social anxiety evaluation, the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) (Liebowitz, 1987; Bobes et al., 1999) was used. The extent of state and trait anxiety was assessed using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al., 1983, 2008).

2.3. Olfactory measures

2.3.1. Questionnaires

The reactivity to odors was measured with the Affective Impact of Odors scale (AIO) (Wrzesniewski et al., 1999; Burón et al., 2011) and the Relational Scale of Olfaction (EROL) (Burón et al., 2013). The AIO is an 8-item questionnaire that measures the impact of liked and disliked smells in determining liking new foods, places, cosmetic/health products and people. The AIO score is calculated taking the mean of all the items where higher scores indicate more impact of odors on liking the aforementioned topics (ranging from 0 to 3). The EROL questionnaire evaluates the influence of odors on several emotional, cognitive and behavioral issues such as mating behavior, safety and attractiveness of odors, and the influence of the smell on space perception. The score is obtained by adding the ratings of the 11 items (range from 0 to 36), with higher scores showing more influence of odors on the mentioned topics.

The Odor Awareness Scale (OAS) (Smeets et al., 2008; Burón et al., 2011) was used to assess the olfactory awareness. The OAS is a 32-item scale designed to capture a person's tendency to notice, pay attention to or attach importance to odors in the environment, covering topics such as food and drink, civilization, nature, and man. The OAS is calculated by the addition of the items (range from 32 to 158). Higher scores indicate higher odor awareness.

2.3.2. Psychophysical testing

The olfactory sensitivity was tested using the extended version of Sniffin' Sticks Test (Hummel et al., 1997). This is a widely used research and clinical tool based on pen-like odor dispensing devices. Each subject was required to wear a sleeping mask to prevent visual identification of the pens. Detection threshold for phenyl ethyl alcohol (PEA) was assessed using a single staircase, and three odor dispensing pens were presented in a randomized order, 2 cm below each nostril. Two pens contained deionized water and the third pen, one of the 16 concentrations of PEA. Each

Table 1
Sociodemographic and clinical characteristics of the sample.

Variables	PD group (95% CI)	Control group (95% CI)	Analysis		
			Test value	df	P
Sex					
Male (N–%)	13–31.7% (17.46–45.94%)	13–31.7% (17.46–45.94%)	$\chi^2=0.000$	1	1.0
Female (N–%)	28–68.3% (54.06–82.54%)	28–68.3% (54.06–82.54%)	$\chi^2=0.000$	1	1.0
Age (years) ^a	35.41 ± 8.05 (19.63–51.19)	35.05 ± 6.47 (22.37–47.73)	$t=0.23$	80	0.821
Education (years) ^a	13.10 ± 2.47 (8.26–17.94)	14.24 ± 2.24 (9.85–18.63)	$t=2.20$	80	0.031
HADS ^a	12.61 ± 6.74 (0–25.82)	5.51 ± 3.29 (0–11.96)	$t=6.06$	58	< 0.001
HADS-A ^a	9.10 ± 4.05 (1.16–17.04)	3.93 ± 2.28 (0–8.40)	$t=7.11$	63	< 0.001
HADS-D ^a	3.51 ± 3.28 (0–9.94)	1.59 ± 1.63 (0–4.78)	$t=3.34$	58	0.001
STAI-S ^a	12.56 ± 7.63 (0–27.51)	7.39 ± 4.05 (0–15.33)	$t=3.83$	60	< 0.001
STAI-T ^a	24.59 ± 12.04 (0.99–48.19)	11.05 ± 5.89 (0–22.59)	$t=6.47$	58	< 0.001
PAS ^a	13.37 ± 9.87 (0–32.72)	–	–	–	–
LSAS ^a	32.66 ± 24.15 (0–79.99)	20.44 ± 11.93 (0–43.82)	$t=2.91$	58	0.005
Number of cigarettes/day ^a	2.87 ± 4.37 (0–11.44)	0.48 ± 1.82 (0–4.05)	$t=3.23$	53	0.002

PD: panic disorder, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety subscale, HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression subscale, STAI-S: State-Trait Anxiety Inventory-State, STAI-T: State-Trait Anxiety Inventory-Trait, PAS: Panic and Agoraphobia Scale, LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale, and CI: Confidence interval.

^a Mean ± SD.

participant had to identify the pen with the odorant. The scores ranged from 1 to 16, being the higher score the lower threshold (i.e. better sensitivity). The results of the most sensitive nostril were used for the statistical analysis.

2.4. Procedure

All participants completed the protocol study in the same order: HADS, STAI, PAS, LSAS, OAS, AIO and EROL. After this, they were invited to take the odor threshold test for PEA. Separate tests of right and left nostril were conducted, while the other nostril was occluded with a small piece of Microfoam™ tape (3 M Corporation). The sequence of testing was counterbalanced across subjects.

All subjects were instructed to neither eat nor drink anything but water and to refrain from smoking at least 30 min before the beginning of the testing. They were also advised to avoid wearing scented products the day of the testing.

2.5. Statistical analysis

Data were analyzed using IBM SPSS for Windows™ version 21. We tested for normal distribution of the data employing the Kolmogorov–Smirnov test. Differences between the PD and the control group in sociodemographic, clinical and olfactory measures were assessed by comparing means for independent samples with the Student *t* test for quantitative variables and χ^2 for qualitative variables. Pearson correlation analysis was performed to study the relationship between quantitative clinical and olfactory variables. The analyses were determined with 95% confidence interval. Data were not corrected for sociodemographic factors. Statistical tests were two-sided and the significance level was set at *P* value ≤ 0.05.

3. Results

3.1. Sociodemographic and clinical measures

Table 1 shows the distribution of the demographic and clinical characteristics of the sample. The groups were similar with regards the age and gender. However, significant differences were found for education status that was higher in the control group

(*P* = 0.031), and also for clinical ratings and the smoking habit, with higher scores in PD patients (*P* ≤ 0.005).

3.2. Olfactory measures

Olfactory thresholds and the scores of the olfactory questionnaires for both groups are shown in Table 2. PD patients scored significantly higher than controls in all the olfactory measures; they showed a lower threshold (better sensitivity) (*P* < 0.001), a higher reactivity to odors (AIO, *P* = 0.001; EROL, *P* = 0.008) and also an enhanced olfactory awareness (OAS, *P* < 0.001).

Within the PD patients, no significant differences in any olfactory measures were observed concerning smoking status (Sniffin' Sticks Test: *t*(39) = 0.650, *P* = 0.520; AIO: *t*(39) = 0.760, *P* = 0.452; EROL: *t*(39) = 0.617, *P* = 0.541; OAS: *t*(39) = -0.748, *P* = 0.459). However, medicated patients scored higher on the olfactory questionnaires compared to the non-medicated patients (Sniffin' Sticks Test: *t*(39) = -0.197, *P* = 0.845; AIO: *t*(39) = 3.20, *P* = 0.003; EROL: *t*(39) = 2.449, *P* = 0.019; OAS: *t*(39) = 3.22, *P* = 0.003). The medicated subjects showed a greater clinical severity of PD as shown in the PAS scale (*t*(39) = 4.491, *P* < 0.001) and higher scores in HADS scale (*t*(39) = 2.336, *P* = 0.025).

3.3. Correlation analysis

The scores of the clinical rating scales were not significantly correlated with the detection threshold value in PD group. By contrast, significant and positive associations were found between olfactory questionnaires and the severity of PD that was assessed by the PAS, the HADS and the STAI-T (*P* < 0.05, *P* < 0.01). In the HADS scale, the relationship was stronger for anxiety than for depression ratings. In the control group, clinical and olfactory measures were not significantly correlated in any case (*P* > 0.05). See Table 3.

The relationship between detection threshold and the olfactory questionnaires was positive and significant for the AIO and the EROL scales (*P* < 0.05), but not for the OAS (*P* > 0.05) in PD patients. Regarding the control group, a significant and positive association was observed between all the questionnaires and the detection threshold (*P* < 0.05). Olfactory questionnaires were significantly intercorrelated in both patients and controls (*P* < 0.01). See Table 4.

Table 2
Olfactory scores for the PD and control groups.

Variables	PD group	Control group	Analysis		
	Mean \pm SD (95% CI)	Mean \pm SD (95% CI)	Test value	df	P
SST: threshold	10.62 \pm 2.84 (5.05–16.19)	7.51 \pm 2.97 (1.69–13.33)	$t=4.84$	80	<0.001
AIO	2.19 \pm 0.42 (1.37–3.01)	1.79 \pm 0.63 (0.56–3.02)	$t=3.32$	80	0.001
EROL	18.56 \pm 5.52 (7.74–29.38)	15.29 \pm 5.40 (4.71–25.87)	$t=2.71$	80	0.008
OAS	122.31 \pm 14.95 (93.01–151.61)	109.00 \pm 17.44 (74.82–143.18)	$t=3.71$	80	<0.001

SST: Sniffin' Sticks Test, AIO: Affective Impact of Odors scale, EROL: Relational Scale of Olfaction, OAS: Odor Awareness Scale, and CI: Confidence interval.

Table 3
Correlational analysis between clinical and olfactory variables for the PD and control groups.

Variable	SST: threshold (95% CI)	AIO (95% CI)	EROL (95% CI)	OAS (95% CI)
PD group				
HADS	0.230 (–0.078 to 0.481)	0.331* (0.031–0.567)	0.444** (0.153–0.644)	0.369* (0.081–0.609)
HADS-A	0.303 (0.024–0.510)	0.319* (–0.028 to 0.576)	0.475** (0.155–0.689)	0.343* (0.012–0.615)
HADS-D	0.098 (–0.247 to 0.457)	0.285 (0.050–0.485)	0.325** (0.084–0.530)	0.335* (0.067–0.533)
STAI-S	0.099 (–0.226 to 0.406)	0.269 (0.013–0.513)	0.287 (0.085–0.501)	0.233 (–0.160 to 0.493)
STAI-T	0.279 (–0.052 to 0.546)	0.296 (–0.023 to 0.546)	0.455** (0.214–0.660)	0.317* (–0.030 to 0.582)
PAS	0.018 (–0.345 to 0.305)	0.431** (0.204–0.623)	0.338* (0.002–0.584)	0.407** (0.100–0.633)
LSAS	0.152 (–0.146 to 0.436)	0.062 (–0.368 to 0.222)	0.081 (–0.197 to 0.361)	0.121 (–0.192 to 0.383)
Control group				
HADS	0.198 (–0.141 to 0.487)	0.055 (–0.373 to 0.249)	0.068 (–0.377 to 0.232)	0.043 (–0.225 to 0.280)
HADS-A	0.131 (–0.196 to 0.438)	0.097 (–0.208 to 0.406)	0.045 (–0.348 to 0.241)	0.018 (–0.195 to 0.222)
HADS-D	0.216 (–0.204 to 0.566)	0.025 (–0.326 to 0.332)	0.074 (–0.278 to 0.411)	0.061 (–0.298 to 0.385)
STAI-S	0.148 (–0.267 to 0.466)	0.022 (–0.434 to 0.404)	0.012 (–0.429 to 0.432)	0.020 (–0.422 to 0.360)
STAI-T	0.174 (–0.125 to 0.451)	0.127 (–0.145 to 0.394)	0.002 (–0.302 to 0.285)	0.106 (–0.244 to 0.386)
PAS	–	–	–	–
LSAS	0.172 (–0.142 to 0.505)	0.144 (–0.286 to 0.493)	0.024 (–0.352 to 0.361)	0.001 (–0.354 to 0.341)

PD: panic disorder, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety subscale, HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression subscale, STAI-S: State-Trait Anxiety Inventory-State, STAI-T: State-Trait Anxiety Inventory-Trait, PAS: Panic and Agoraphobia Scale, LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale, SST: Sniffin' Sticks Test, AIO: Affective Impact of Odors scale, EROL: Relational Scale of Olfaction, OAS: Odor Awareness Scale, and CI: Confidence interval.

* $P < 0.05$.

** $P < 0.01$.

Table 4
Correlational analysis between olfactory scores for the PD and control groups.

Variable	SST: threshold (95% CI)	AIO (95% CI)	EROL (95% CI)
PD group			
AIO	0.329* (–0.015 to 0.580)	–	–
EROL	0.340* (–0.034 to 0.560)	0.573** (0.274–0.780)	–
OAS	0.176 (–0.187 to 0.458)	0.706** (0.547–0.832)	0.618** (0.368–0.796)
Control group			
AIO	0.387* (0.123–0.653)	–	–
EROL	0.348* (0.021–0.622)	0.639** (0.322–0.812)	–
OAS	0.363* (0.001–0.649)	0.611** (0.197–0.811)	0.722** (0.526–0.838)

PD: panic disorder, SST: Sniffin' Sticks Test, AIO: Affective Impact of Odors scale, EROL: Relational Scale of Olfaction, OAS: Odor Awareness Scale, and CI: Confidence interval.

* $P < 0.05$.

** $P < 0.01$.

4. Discussion

4.1. Main findings

Confirming our hypotheses, PD patients exhibited a higher olfactory sensitivity, a greater reactivity to odors, and also an enhanced olfactory awareness compared to the control group.

These findings are consistent with the body of research showing a hypersensitivity and a high reactivity in sensorial modalities in PD (Domschke et al., 2010; Ogawa et al., 2010; Caldirola et al., 2011; Bossini et al., 2009, 2013; Jüris et al., 2013; DeMet et al., 1989; Bulbena et al., 2005). On the other hand, our study did not confirm the results of a prior study that found no differences between anxiety

patients and controls in olfactory acuity (Clepce et al., 2012). However, the lack of a separate analysis on each anxiety diagnostic category makes the studies noncomparable.

From a clinical perspective, the findings of the present study are consistent with the hyperarousal and hypervigilance often seen in PD (Brown and McNiff, 2009). We surmise that the amygdala has a crucial involvement in the higher olfactory sensitivity noticed in the patients of our study. The amygdala plays a key role in the pathophysiology of PD as it evaluates the incoming sensory stimuli in regards to the potential threat (Gorman et al., 2000; Ledoux, 2003; Kim et al., 2012). It has been considered as an integral component of the continuous vigilance system (Davis and Whalen, 2001; Whalen, 1998). As reviewed extensively by Whalen (1998),

the amygdala may be especially involved in increasing the vigilance by lowering the neuronal thresholds in the sensory systems. Specifically, the amygdala may activate the cholinergic neurons in the basal forebrain that lower the response thresholds of widespread sensory cortical areas through the release of acetylcholine (Whalen, 1998; Metherate and Ashe, 1991; Sillitto and Kemp, 1983; Weinberger et al., 1990; Chiba et al., 1995; Bucci et al., 1998; Everitt and Robbins, 1997; Robbins et al., 1989). This cholinergic activation may lead to an increased vigilance and superior stimuli detection. As PD individuals are prone to experience chronic hypervigilance (Brown and McNiff, 2009), the line of reasoning proposed by Whalen could account for the results of a higher olfactory sensitivity that we observed in these patients and could give support to the involvement of the amygdala in these outcomes.

The olfactory questionnaires showed that patients had an enhanced reactivity to odors compared to the control group. A review of the pathophysiology of PD provided evidence about the amygdalar hyperreactivity over a variety of stimuli, although the findings are not consistent (Kim et al., 2012; Shin and Liberzon, 2009). Accordingly, previous studies found a higher reactivity in this area in response to panic-related words (Van den Heuvel et al., 2005), agoraphobia-specific pictures (Wittmann et al., 2011), and to non-panic related emotional stimuli (Chechko et al., 2009). It is plausible that the increased responsiveness of the amygdala partly accounts for the higher reactivity to odors that our participants reported. However, besides the amygdala, other fronto-limbic structures involved in the olfactory and the emotional processing may be necessary to explain the results of the present study.

Another observation of this report is that patients with PD displayed an increased odor awareness. Previous investigations highlighted the critical role of the orbitofrontal cortex (OFC) in subserving the human olfactory awareness (Li et al., 2010; Keller, 2011). Despite the fact that OFC is not a critical component of the fear network (Gorman et al., 2000), it shares abundant reciprocal connections with the amygdala and other areas involved in this network (Davidson, 2002; Milad and Rauch, 2007). Interestingly, Krusemark et al. (2013) demonstrated a strengthening of the connectivity amongst the OFC, the amygdala and the piriform cortex in response to odors following anxiety induction. In addition to the OFC, the thalamus, an area of the fear network (Gorman et al., 2000), may have partly mediated in the higher olfactory awareness of our patients. Plailly et al. (2008) suggested that the mediodorsal thalamus is involved in olfactory attention and, in fact, the odor awareness is considered a measure of attention to environmental smells.

We found no significant correlations between the detection threshold values and the clinical variables, suggesting that neither the severity of anxiety manifestation nor the depressive symptomatology modulated the olfactory sensitivity. The lack of relationship between the olfactory abilities and the clinical data is in line with some studies in anxiety disorders (Clepece et al., 2012; Barnett et al., 1999; Gross-Isseroff et al., 1994), but not with other articles that found that olfactory abilities are affected by clinical symptomatology (Hermesh et al., 1999; Segalàs et al., 2011). By contrast, all the olfactory questionnaires were positively associated with the severity of PD as scored in the PAS, as well as in the HADS and the STAI-T scales. These findings imply that the reactivity to odors and the olfactory awareness are sensitive measures to the severity of PD. Concerning the HADS, it is of interest that the anxiety subscale showed a greater significance compared to the depression one. These results are in line with a previous study carried out in the general population that showed a positive relationship between the EROL scale and the HADS-A, but not with HADS-D (Burón et al., 2013).

The findings of the present study raise the question of whether olfactory characteristics of PD are state or trait markers of the disease. In order to answer this question, it would be valuable to perform additional measurements some months after stable remission. Based

on our results, the relationship between the clinical severity and the olfactory questionnaires suggests a possible state marker. However, there was a lack of association between the detection threshold and the clinical features. Interestingly, several studies from the general population also found a higher olfactory sensitivity, reactivity and a greater odor awareness in anxious and neurotic individuals (Koelega, 1994; Pause et al., 1998, 2009; Chen and Dalton, 2005; Havlicek et al., 2012; Krusemark and Li, 2012; Burón et al., 2013), supporting the notion that olfactory features could be a marker of anxiety even in non-clinical subjects. As aforementioned, we surmise a crucial role of the amygdala in our results. Heightened amygdalar activation has been observed in response to a variety of stimuli in healthy subjects with high scores on anxiety measures (Bishop et al., 2004; Somerville et al., 2004; Stein et al., 2007). Thus, the enhanced olfactory function could be a pre-existing marker in PD which could be considerably accentuated by the disorder onset. This possibility sets out the intriguing question of whether the increased olfactory function could be a risk factor for developing PD.

We replicated and extended previous observations by showing that the odor awareness is positively associated to the odor reactivity (Burón et al., 2011, 2013) in both patients and controls. The non-statistically significant relationship between the odor awareness and detection ability in PD patients is consistent with the study of Arshamian et al. (2011), but in this study the data of the control group contradict the mentioned work.

In keeping with earlier studies in other psychiatric disorders (Moberg et al., 1999, 2006; Pause et al., 2001), the influence of the smoking habit and the drug intake on the olfactory psychophysical testing was not significant in the present study. However, it should be noted that our participants were light smokers as subjects smoking more than 10 cigarettes a day were excluded from the study. Patients smoked significantly more than controls, but we surmise that it did not affect the results meaningfully. Anyway, if there was any influence of the smoking habit on the olfactory results, it probably would contribute to accentuate the differences between patients and controls in the same direction that we observed.

4.2. Limitations

This study has several limitations that need to be addressed in future research. First, our data are restricted to the odorant used in the present work (PEA) and thus may not be generalizable to other odorants. Earlier studies revealed that detection ability could change depending on the odorant used and advised to test different odors to draw solid conclusions about the olfactory sensitivity (Pause et al., 1998; Turetsky and Moberg, 2009). Second, we did not screen the participants for any comorbid Axis II disorder. Therefore, we cannot exclude the influence of personality features in our results. And third, patients who were on medications differed from those who were not in some olfactory measures, specifically, in the olfactory reactivity and the odor awareness. Since medications may have an effect on the neuroanatomical circuits involved in the olfactory function (Outhred et al., 2013; Sim et al., 2010), the influence of drug intake in these outcomes cannot be ruled out. However, it should be noted that medicated patients showed a greater clinical severity that at the same time was positively correlated with olfactory questionnaires. Therefore, it is plausible that the clinical severity would also explain the olfactory results. Thus, further studies are needed to clarify the possible influence of the medication on the olfactory reactivity and the odor awareness.

4.3. Conclusion

The present findings highlighted the importance of the olfactory functioning in PD as these patients appeared to be highly sensitive, reactive and aware of odors of their environment. This information

may be especially valuable in clinical settings, as it may be useful to understand and predict reactions of patients in response to odors and even it could be of help for therapeutic purposes. However, our initial observations need to be confirmed by further studies.

Role of funding source

This work was not supported by any grant. The authors did not received financial support from any source.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare. All authors participated in all the stages of the research and have given their approval for the publication of the manuscript.

Acknowledgments

The authors would like to thank Sílvia Rosado for her assistance in obtaining the sample of patients. We also thank all individuals who generously gave their time to participate in this research.

References

- American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. American Psychiatric Publishing, Washington, DC.
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Publishing, Washington, DC.
- Arshamian, A., Willander, J., Larsson, M., 2011. Olfactory awareness is positively associated to odour memory. *J. Cogn. Psychol.* 23, 220–226.
- Bandelow, B., 1995. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia: II. The panic and agoraphobia scale. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 10, 73–81.
- Barnett, R., Maruff, P., Purcell, R., Wainwright, K., Kyrios, M., Brewer, W., Pantelis, C., 1999. Impairment of olfactory identification in obsessive-compulsive disorder. *Psychol. Med.* 29, 1227–1233.
- Bishop, S.J., Duncan, J., Lawrence, A.D., 2004. State anxiety modulation of the amygdala response to unattended threat-related stimuli. *J. Neurosci.* 24, 10364–10368.
- Bobes, J., Badía, X., Luque, A., García, M., González, M.P., Dal-Re, R., 1999. Validación de las versiones en español de los cuestionarios Liebowitz Social Anxiety Scale, Social Anxiety and Distress Scale y Seehan Disability Inventory para la evaluación de la fobia social. *Med. Clin.* 112, 530–538.
- Bobes, J., García-Portilla, M.P., Basarán, M.T., Sáiz, P.A., Bousoño, M., 2004. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica, third ed. Psiquiatría Editores, España.
- Bossini, L., Fagiolini, A., Valdagno, M., Padula, L., Hofkens, T., Castrogiovanni, P., 2009. Photosensitivity in panic disorder. *Depress. Anxiety* 26, E34–E36.
- Bossini, L., Frank, E., Campinoti, G., Valdagno, M., Caterini, C., Castrogiovanni, P., Fagiolini, A., 2013. Photosensitivity and panic-agoraphobic spectrum: a pilot study. *Riv. Psichiatr.* 48, 108–112.
- Brown, T.A., McNiff, J., 2009. Specificity of autonomic arousal to DSM-IV panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Behav. Res.* 47, 487–493.
- Bucci, D.J., Holland, P.C., Gallagher, M., 1998. Removal of cholinergic input to rat posterior parietal cortex disrupts incremental processing of conditioned stimuli. *J. Neurosci.* 18, 8038–8046.
- Bulbena, A., Pailhez, G., Aceña, R., Cunillera, J., Rius, A., Garcia-Ribera, C., Gutiérrez, J., Rojo, C., 2005. Panic anxiety, under the weather? *Int. J. Biometeorol.* 49, 238–243.
- Burón, E., Bulbena, A., Pailhez, G., Bulbena-Cabrè, A., 2011. The Spanish version of two olfactory scales: reliability and validity. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* 4, 187–194.
- Burón, E., Bulbena, A., Barrada, J.R., Pailhez, G., 2013. EROL scale: a new behavioural olfactory measure and its relationship with anxiety and depressive symptoms. *Actas Esp. Psiquiatr.* 41, 2–9.
- Caldirola, D., Teggi, R., Bondi, S., Lopes, F.L., Grassi, M., Bussi, M., Perna, G., 2011. Is there a hypersensitive visual alarm system in panic disorder? *Psychiatry Res.* 187, 387–391.
- Chechko, N., Wehrle, R., Erhardt, A., Holsboer, F., Czisch, M., Sämann, P.G., 2009. Unstable prefrontal response to emotional conflict and activation of lower limbic structures in remitted panic disorder. *PLoS One* 4, e5537.
- Chen, D., Dalton, P., 2005. The effect of emotion and personality on olfactory perception. *Chem. Senses* 30, 345–351.
- Chiba, A.A., Bucci, D.J., Holland, P.C., Gallagher, M., 1995. Basal forebrain cholinergic lesions disrupt increments but not decrements in conditioned stimulus processing. *J. Neurosci.* 15, 7315–7322.
- Clepe, M., Reich, K., Gossler, A., Kornhuber, J., Thuerauf, N., 2012. Olfactory abnormalities in anxiety disorders. *Neurosci. Lett.* 511, 43–46.
- Davidson, R.J., 2002. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol. Psychiatry* 51, 68–80.
- Davis, M., Whalen, P.J., 2001. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol. Psychiatry* 6, 13–14.
- DeMet, E., Stein, M.K., Tran, C., Chicz-DeMet, A., Sangdahl, C., Nelson, J., 1989. Caffeine taste test for panic disorder: adenosine receptor supersensitivity. *Psychiatry Res.* 30, 231–242.
- Domschke, K., Stevens, S., Pfleiderer, B., Gerlach, A.L., 2010. Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clin. Psychol. Rev.* 30, 1–11.
- Everitt, B.J., Robbins, T.W., 1997. Central cholinergic systems and cognition. *Ann. Rev. Psychol.* 48, 649–684.
- Gorman, J.M., Kent, J.M., Sullivan, G.M., Coplan, J.D., 2000. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am. J. Psychiatry* 157, 493–505.
- Gross-Isseroff, R., Luca-Haimovici, K., Sasson, Y., Kindler, S., Kotler, M., Zohar, J., 1994. Olfactory sensitivity in major depressive disorder and obsessive compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 35, 798–802.
- Havlicek, J., Nováková, L., Vondrová, M., Kubena, A.A., Valentová, J., Roberts, S.C., 2012. Olfactory perception is positively linked to anxiety in young adults. *Perception* 41, 1246–1261.
- Hermesh, H., Zohar, J., Weizman, A., Voet, H., Gross-Isseroff, R., 1999. Orbitofrontal cortex dysfunction in obsessive-compulsive disorder? II. Olfactory quality discrimination in obsessive-compulsive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 9, 415–420.
- Herrero, M.J., Blanch, J., Peri, J.M., De Pablo, J., Pintor, L., Bulbena, A., 2003. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen. Hosp. Psychiatry* 25, 277–283.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E., Kobal, G., 1997. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem. Senses* 22, 39–52.
- Jüris, L., Andersson, G., Larsen, H.C., Ekselius, L., 2013. Psychiatric comorbidity and personality traits in patients with hyperacusis. *Int. J. Audiol.* 52, 230–235.
- Keller, A., 2011. Attention and olfactory consciousness. *Front. Psychol.* 2, 380.
- Kim, J.E., Dager, S.R., Lyoo, I.K., 2012. The role of the amygdala in the pathophysiology of panic disorder: evidence from neuroimaging studies. *Biol. Mood Anxiety Disord.* 2, 20.
- Koelega, H.S., 1994. Sex differences in olfactory sensitivity and the problem of generality of smell acuity. *Percept. Mot. Skills* 78, 203–213.
- Kopala, L.C., Good, K.P., 1996. Olfactory identification ability in patients with panic disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 21, 340–342.
- Krusemark, E.A., Li, W., 2012. Enhanced olfactory sensory perception of threat in anxiety: an event-related fMRI study. *Chemosens. Percept.* 5, 37–45.
- Krusemark, E.A., Novak, L.R., Gitelman, D.R., Li, W., 2013. When the sense of smell meets emotion: anxiety-state-dependent olfactory processing and neural circuitry adaptation. *J. Neurosci.* 33, 15324–15332.
- Ledoux, J., 2003. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell. Mol. Neurobiol.* 23, 727–738.
- Li, W., Lopez, L., Osher, J., Howard, J.D., Parrish, T.B., Gottfried, J.A., 2010. Right orbitofrontal cortex mediates conscious olfactory perception. *Psychol. Sci.* 21, 1454–1463.
- Liebowitz, M.R., 1987. Social phobia. *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry* 22, 141–173.
- Locatelli, M., Bellodi, L., Perna, G., Scarone, S., 1993. EEG power modifications in panic disorder during a temporo limbic activation task: relationship with temporal lobe clinical symptomatology. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 5, 409–414.
- Metherate, R., Ashe, J.H., 1991. Basal forebrain stimulation modifies auditory cortex responsiveness by an action at muscarinic receptors. *Brain Res.* 559, 163–167.
- Milad, M.R., Rauch, S.L., 2007. The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1121, 546–561.
- Moberg, P.J., Agrin, R., Gur, R.E., Gur, R.C., Turetsky, B.I., Doty, R.L., 1999. Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology* 21, 325–340.
- Moberg, P.J., Arnold, S.E., Doty, R.L., Gur, R.E., Balderston, C.C., Roalf, D.R., Gur, R.C., Kohler, C.G., Kanes, S.J., Siegel, S.J., Turetsky, B.I., 2006. Olfactory functioning in schizophrenia: relationship to clinical, neuropsychological, and volumetric MRI measures. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 28, 1444–1461.
- Ogawa, S., Furukawa, T.A., Nakano, Y., Funayama, T., Watanabe, N., Noguchi, Y., Sasaki, M., 2010. Interoceptive hypersensitivity as prognostic factor among patients with panic disorder who have received cognitive behavioral therapy. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 41, 325–329.
- Outhred, T., Hawkshead, B.E., Wager, T.D., Das, P., Malhi, G.S., Kemp, A.H., 2013. Acute neural effects of selective serotonin reuptake inhibitors versus noradrenaline reuptake inhibitors on emotion processing: implications for differential treatment efficacy. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 1786–1800.
- Pause, B.M., Adolph, D., Prehn-Kristensen, A., Ferstl, R., 2009. Startle response potentiation to chemosensory anxiety signals in socially anxious individuals. *Int. J. Psychophysiol.* 74, 88–92.
- Pause, B.A., Ferstl, R., Fehm-Wolfsdorf, G., 1998. Personality and olfactory sensitivity. *J. Res. Personal.* 32, 510–518.
- Pause, B.M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J.B., Ferstl, R., 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J. Psychiatr. Res.* 35, 271–277.
- Plailly, J., Howard, J.D., Gitelman, D.R., Gottfried, J.A., 2008. Attention to odours modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *J. Neurosci.* 28, 5257–5267.
- Robbins, T.W., Everitt, B.J., Marston, H.M., Wilkinson, J., Jones, G.H., Page, K.J., 1989. Comparative effects of ibotenic acid and quisqualic acid induced lesions of the substantia innominata on attentional function in the rat: further implications for the role of the cholinergic neurons of the nucleus basalis in cognitive processes. *Behav. Brain Res.* 35, 221–240.

- Shin, L.M., Liberzon, I., 2009. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 35, 169–191.
- Savic, I., 2002. Imaging of brain activation by odorants in humans. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12, 455–461.
- Segalàs, C., Labad, J., Alonso, P., Real, E., Subirà, M., Bueno, B., Jiménez-Murcia, S., Menchón, J.M., 2011. Olfactory identification and discrimination in obsessive-compulsive disorder. *Depress. Anxiety* 28, 932–940.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59, 22–33.
- Sillitto, A.M., Kemp, A.M., 1983. Cholinergic modulation of the functional organization of the cat visual cortex. *Brain Res.* 289, 143–155.
- Sim, H.B., Kang, E.H., Yu, B.H., 2010. Changes in cerebral cortex and limbic brain functions after short-term paroxetine treatment in panic disorder: an [F]FDG-PET pilot study. *Psychiatry Investig.* 7, 215–219.
- Smeets, M.A., Schifferstein, H.N., Boelema, S.R., Lensvelt-Mulders, G., 2008. The odor awareness scale: a new scale for measuring positive and negative odor awareness. *Chem. Senses* 33, 725–734.
- Somerville, L.H., Kim, H., Johnstone, T., Alexander, A.L., Whalen, P.J., 2004. Human amygdala responses during presentation of happy and neutral faces: correlations with state anxiety. *Biol. Psychiatry* 55, 897–903.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E., Vagg, P.R., Jacobs, J.A., 1983. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E., 2008. (Spanish adaptation by Seisdedos). *Cuestionario de ansiedad estado-rasgo*. N. TEA Ediciones SA, Madrid.
- Stein, M.B., Simmons, A.N., Feinstein, J.S., Paulus, M.P., 2007. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am. J. Psychiatry* 164, 318–327.
- Turetsky, B.I., Moberg, P.J., 2009. An odor-specific threshold deficit implicates abnormal intracellular cyclic AMP signaling in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 166, 226–233.
- Van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Witter, M.P., Merkelbach, J., Cath, D.C., Van Balkom, A.J., Van Oppen, P., Van Dyck, R., 2005. Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 922–933.
- Weinberger, N.M., Ashe, J.H., Metherate, R., McKenna, T.M., Diamond, D.M., Bakin, J.S., Lennartz, R.C., Cassady, J.R., 1990. Neural adaptive information processing: a preliminary model of receptive-field plasticity in auditory cortex during Pavlovian conditioning. In: Gabriel, M., Moore, J. (Eds.), *Neurocomputation and Learning: Foundations of Adaptive Networks*. Bradford Books/MIT Press, Cambridge MA, pp. 91–138.
- Whalen, P.J., 1998. Fear, vigilance, and ambiguity: initial neuroimaging studies of the human amygdala. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 7, 177–188.
- Wittmann, A., Schlagenhauf, F., John, T., Guhn, A., Rehbein, H., Siegmund, A., Stoy, M., Held, D., Schulz, I., Fehm, L., Fydrich, T., Heinz, A., Bruhn, H., Ströhle, A., 2011. A new paradigm (westphal-paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 261, 185–194.
- Wintermann, G.B., Donix, M., Joraschky, P., Gerber, J., Petrowski, K., 2013. Altered olfactory processing of stress-related body odors and artificial odors in patients with panic disorder. *PLoS One* 15, e74655.
- Wrzesniewski, A., McCauley, C., Rozin, P., 1999. Odor and affect: individual differences in the impact of odor on liking for places, things and people. *Chem. Senses* 24, 713–721.
- Zald, D.H., Pardo, J.V., 2000. Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int. J. Psychophysiol.* 36, 165–181.
- Zigmond, A.S., Snaith, R.P., 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 76, 361–370.

Article II. Burón, E., Bulbena, A., Bulbena-Cabré, A., Rosado, S., & Pailhez, G. (2017). Both anxiety and joint laxity determine the olfactory features in panic disorder. *Psychiatry Research*, doi: 10.1016/j.psychres.2017.09.018.



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

Both anxiety and joint laxity determine the olfactory features in panic disorder

Emma Burón^{a,*}, Antonio Bulbena^{a,b}, Andrea Bulbena-Cabrè^{a,c}, Sílvia Rosado^b, Guillem Pailhez^b

^a Autonomous University of Barcelona, Department of Psychiatry and Forensic Medicine (UAB), Bellaterra, Spain

^b Mar Health Park, Neuropsychiatry and Drug Addiction Institute (INAD), Barcelona, Spain

^c Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Panic disorder
Olfactory threshold
Smell reactivity
Olfactory awareness
Joint hypermobility syndrome

ABSTRACT

Previous research showed a high sensitivity in sensorial modalities in panic disorder (PD). This disorder has been consistently associated to the joint hypermobility syndrome (JHS). In non-clinical samples, this collagen alteration has been also related to an enhanced sensitivity in some sensorial modalities. The main aim of this study is to explore the olfactory functioning in PD in relation to JHS. Sixty patients with PD and sixty healthy controls performed the Sniffin' Sticks Test (SST) (threshold subtest), and completed the Affective Impact of Odors scale (AIO), the Relational Scale of Olfaction (EROL), and the Odor Awareness Scale (OAS). Clinical symptom rating scales and JHS assessment were also obtained. PD patients showed enhanced odor acuity, greater reactivity to smells and also increased odor awareness compared to the healthy controls. Within the patients group, those suffering from JHS displayed higher functioning in all olfactory domains compared to the non-JHS ones. The JHS and anxiety measures emerged as predictor variables of the olfactory function. The present findings highlight the importance of the olfactory function in PD and underline that both, JHS and anxiety, determine the olfactory characteristics in this disorder.

1. Introduction

The diagnosis of panic disorder (PD) is based on the existence of three major clinical syndromes: recurrent and unexpected panic attacks, anticipatory anxiety and phobic avoidance (APA, 2013). In the last decades, a significant amount of research has been conducted regarding the sensory characteristics of patients with anxiety disorders and most specifically, in patients with PD. Although the data are limited, several studies have provided evidence of an increased sensitivity to internal and external sensory cues in this type of patients. PD patients have lower thresholds and greater reactivity to somatic sensations (Domschke et al., 2010), visual peripheral stimulation (Caldirola et al., 2011), light (Bossini et al., 2009, 2013), sounds (Jüris et al., 2013), taste stimuli (DeMet et al., 1989), and also to meteorological phenomena (Bulbena et al., 2005). In the area of olfaction, our group recently evaluated the olfactory function in PD and found that PD patients appeared to be highly sensitive, reactive and aware of odors compared to controls (Burón et al., 2015). The study of this sensory modality in PD is especially significant given the great neuroanatomical overlap between olfactory and fear structures (Gorman et al., 2000; Zald and

Pardo, 2000). Despite research in this area is limited, it may provide more fine grained information about the pathophysiological and neurobiological mechanisms of PD and may help develop more specific treatments. Additionally, it can help to a better understanding of this clinical phenomenon.

Anxiety disorders and most specifically PD are strongly associated with the joint hypermobility syndrome (JHS) (Bulbena et al., 2015, 2017; Smith et al., 2014), a benign heritable collagen condition that is characterized by increased laxity of the joints, resulting in enhanced joint distensibility in passive movements and hypermobility in active movements. This collagen condition also comprises other articular and extra-articular features including arthralgias, dislocation of joints, tendinitis, abnormalities of the skin, easy bruising and myopia among others (Ross and Grahame, 2011). Individuals suffering from JHS frequently report symptoms associated with autonomic nervous system abnormalities and stress-sensitive illnesses (Bulbena et al., 2015; Gazit et al., 2003). Some studies showed that comorbidity rates between PD and JHS are substantial, with rates as high as 67.7% (García-Campayo et al., 2011; Martín-Santos et al., 1998). Bulbena et al. (2011) conducted a 15-year follow-up study and reported that JHS was a risk

Abbreviations: PD, Panic disorder; JHS, Joint hypermobility syndrome; SST, Sniffin' Sticks Test (SST); AIO, Affective Impact of Odors scale; EROL, Relational Scale of Olfaction (EROL); OAS, Odor Awareness Scale; OFC, Orbitofrontal cortex; and PEA, Phenyl ethyl alcohol

* Correspondence to: Parc de Salut Mar, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain.

E-mail address: emmaburon@gmail.com (E. Burón).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.018>

Received 12 October 2016; Received in revised form 26 July 2017; Accepted 8 September 2017
0165-1781/ © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article as: Buron, E., Psychiatry Research (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.018>

factor trait for developing PD, highlighting the importance of evaluating JHS among patients with anxiety disorders.

Research on sensory modalities in JHS is scarce and all the studies have been conducted in non-psychiatric samples so no data on comorbid anxiety is available. Except for joint proprioception, which is reduced in these individuals (Smith et al., 2013), research on other sensory areas such as interoception, nociception and emotional visual stimuli have shown that these subjects have lower thresholds and a higher reactivity respectively to these sensory modalities (Eccles et al., 2012; Grahame, 2000; Mallorquí-Bagué et al., 2014, 2015).

Following the accumulated evidence of the co-occurrence between anxiety and JHS over the past 30 years, Bulbena et al. (2015) recently described the “Neuroconnective phenotype” of anxiety disorders, which is built around the core association between these two variables. This model has five dimensions including somatosensory, psychopathological, somatic illnesses, behavioural patterns, and the somatic symptoms domains. Among those areas, the somatosensory dimension implies that patients with this phenotype, suffering from both JHS and anxiety, have greater sensitivity to the inner and external sensory stimuli which is especially relevant for this study. The consideration of sensory modalities in patients with PD and JHS is significant for two reasons: first, PD patients with this collagen condition have shown greater clinical severity (Martín-Santos et al., 1998) which may be related to sensory perception and processing; and secondly, the study of the olfactory functioning in patients with this phenotype may help to shed light into the neurobiological mechanisms behind this association.

Based on this background, it is reasonable to consider that both, PD and JHS, might be associated with a higher sensitivity to the sensory cues. However, while some sensory modalities have been evaluated separately in anxiety disorders and JHS respectively, to date, no data is available about olfaction in patients with PD and comorbid JHS. In this novel study, we evaluated olfactory functioning among patients with both PD and JHS and since these variables have never been evaluated together, the relationship among them will be studied for the first time.

The specific aims of this study are the following: (1) to determine whether JHS and non-JHS subjects with PD have different olfactory features in odor acuity (i.e. detection threshold), reactivity to smells and odor awareness, (2) to investigate whether the olfactory characteristics in PD might be explained by anxiety and/or JHS, and (3) to test if previous findings of increased olfactory function in PD patients were supported in a higher sample size.

We hypothesized that both, anxiety and JHS, would determine the olfactory function. Following this rationale, PD patients would have an increased olfactory functioning compared to the healthy controls. Taking into account that several studies showed that both patients with PD and healthy individuals with JHS showed a higher sensitivity to the sensory cues, the presence of the two conditions (PD and JHS) may lead to an additive effect on the sensory response. Therefore, we also hypothesized that amongst patients, those bearing the JHS diagnosis would display more pronounced olfactory characteristics in comparison to the non-JHS ones.

2. Methods

2.1. Participants

This study was carried out at the Parc de Salut Mar in Barcelona (Spain) between 2011 and 2015. Individuals who attended the outpatient anxiety clinic that fulfilled DSM-IV-R criteria for PD (APA, 2000) were selected as eligible patients. Psychiatric diagnoses were established by two trained clinicians using The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998) along with a review of medical records. The control subjects were healthy individuals with no history of mental illness that were matched for age and sex with PD patients and also underwent a diagnostic interview using the MINI to rule out any psychiatric diagnosis. These individuals

were recruited through word of mouth from families of the researchers and local community.

The exclusion criteria included the presence of neurological disorders, history of head injury with loss of consciousness, systemic disturbances of metabolism (i.e active thyroid disorders, diabetes, and liver or kidney diseases) and medications that could affect the olfactory function such as some antihypertensives and medications for cardiac diseases, age less than 18 or greater than 50 years old, current toxic chemical or industrial agent exposure, being pregnant or currently breastfeeding, anosmia, smoking more than 10 cigarettes per day, and other conditions known to affect the olfactory functioning such as common cold, influenza, nasal allergies, nasal injury or sinus disease (Doty et al., 2008). Conditions that could hamper a full joint examination and any other psychiatric diagnosis on Axis I other than PD were also exclusion factors. We did not screen participants for any comorbid Axis II disorder.

All subjects gave informed consent after study procedures were fully explained. The study was reviewed and approved by the Ethics Committee of Clinical Investigation (CEIC) of the hospital. This investigation was conducted according to the Declaration of Helsinki and there was no financial reward for the participants.

2.2. Measures

2.2.1. Sociodemographic and clinical measures

Sociodemographic variables such as age, sex and educational level were collected through direct interview. Smoking habit was assessed in terms of the mean of cigarettes smoked per day.

The severity of PD with and without agoraphobia was assessed using “The Panic and Agoraphobia Scale” (PAS) (Bandelow, 1995). Depression and anxiety symptoms were measured with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith, 1983). The Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) (Liebowitz, 1987) was used for the evaluation of social anxiety. The extent of state and trait anxiety was assessed with the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al., 1983).

2.2.2. Olfactory measures

The Affective Impact of Odors scale (AIO) (Wrzesniewski et al., 1999) and the Relational Scale of Olfaction (EROL) (Burón et al., 2013) were used to assess the reactivity to odors. The AIO is an 8-item questionnaire that measures the impact of liked and disliked smells in determining liking new foods, places, cosmetic/health products and people. The AIO scale score is calculated taking the mean of all the items, in which higher scores indicate greater impact of odors on liking the aforementioned topics (range from 0 to 3). The EROL scale is an 11-item questionnaire that evaluates the influence of odors on several emotional, cognitive and behavioural domains such as mating behaviour, safety and attractiveness of odors, and the influence of the smell on space perception. The scale is scored by adding the ratings of the 11 items (ranging from 0 to 36), in which higher scores show greater influence of odors on the mentioned topics.

Olfactory awareness was evaluated with the Odor Awareness Scale (OAS) (Smeets et al., 2008). This 32-item questionnaire captures a person's tendency to notice, pay attention to or attach importance to odors in the environment, covering topics such as food and drink, civilization, nature, and man. The OAS is calculated as the addition of all the items, ranging from 32 to 158, and higher scores indicate greater odor awareness.

The Sniffin' Sticks Test (Hummel et al., 1997), specifically the detection threshold subtest, was used to perform the psychophysical assessment of the olfactory acuity. This is a widely used research and clinical tool based on pen-like odor dispensing devices. Each subject was required to wear a sleeping mask to prevent visual identification of the pens. Detection threshold for phenyl ethyl alcohol (PEA) was assessed using a single staircase, and three odor dispensing pens were

Table 1
Sociodemographic and clinical characteristics of the sample.

Variables	PD group (95% CI)	Control group (95% CI)	Analysis		
			Test value	df	p
Sex					
Male (n - %)	17-28.33% (16.93-39.73%)	17-28.33% (16.93-39.73%)	$\chi^2 = 0.000$	1	1
Female (n - %)	43-71.67% (56.53-80.07%)	43-71.67% (56.53-80.07%)	$\chi^2 = 0.000$	1	1
Age (years) ^a	35.62 ± 8.16 (33.51-37.72)	34.67 ± 6.93 (32.88-36.46)	t = 0.69	118	0.493
Education (years) ^a	12.95 ± 2.35 (12.34-13.56)	14.17 ± 2.4 (13.53-14.81)	t = -2.76	118	0.007
HADS ^b	14.67 ± 8.48 (12.48-16.86)	5.82 ± 3.36 (4.95-6.69)	t = 7.52	77	< 0.001
HADS-A ^b	9.63 ± 4.63 (8.43-10.83)	4.23 ± 2.31 (3.64-4.83)	t = 8.08	86	< 0.001
HADS-D ^b	5.03 ± 4.41 (3.89-6.17)	1.58 ± 1.69 (1.15-2.02)	t = 5.65	75	< 0.001
STAI-S ^a	14.05 ± 9.12 (11.69-16.41)	7 ± 3.92 (5.99-8.01)	t = 5.50	80	< 0.001
STAI-T ^a	28.9 ± 13.40 (25.44-32.36)	10.83 ± 5.59 (9.39-12.28)	t = 9.64	78	< 0.001
PAS ^a	15.48 ± 10.17 (12.86-18.11)	-	-	-	-
LSAS ^a	40.93 ± 28.03 (33.69-48.18)	20.93 ± 12.11 (17.81-24.06)	t = 5.07	80	< 0.001
JHS ^b (n - %)	44-73.33% (62.14-84.52%)	19-31.67% (19.9-43.44%)	$\chi^2 = 20.89$	1	< 0.001
Number of cigarettes/day ^a	2.78 ± 4.02 (1.38-3.35)	0.6 ± 1.83 (0.07-0.95)	t = 3.52	69	0.001

CI: Confidence Interval, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety subscale, HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression subscale, JHS: Joint hypermobility syndrome, LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale, PAS: Panic and Agoraphobia Scale, PD: Panic disorder, STAI-S: State-Trait Anxiety Inventory-State, and STAI-T State-Trait Anxiety Inventory-Trait.

^a Mean ± SD.

^b Hospital del Mar criteria.

presented in a randomized order, 2 cm below each nostril. Two pens contained deionized water and the third pen, one of the sixteen concentrations of PEA. Each participant had to identify the pen with the odorant. The scores range from 1 to 16, being the higher score the lower threshold (i.e. better acuity). We performed separate tests for the right and the left nostrils.

2.2.3. JHS exploration

JHS symptoms were assessed using the Hospital del Mar criteria (Bulbena et al., 1992), which required a physical examination that was performed by a trained clinician. This is a 10-item scale that measures different articular and extra-articular features of JHS. The articular characteristics of the JHS include passive apposition of the thumb to the flexor aspect of the forearm at a distance of less than 21 mm, passive dorsiflexion of the fifth finger is 90° or more, the active hyperextension of the elbow is 10° or more, external rotation of the shoulder up to more than 85°, passive hip abduction to an angle of 85° or more, hypermobility of the rotula, hypermobility of the ankle and foot, dorsal flexion of the toe of 90° or more and hyperflexion of the knee. Ecchymosis was the extra-articular feature included in the scale. The Hospital del Mar assessment provides cut-off points for age and sex: specifically, 3/4 for males (3 indicating non-cases and 4 or higher indicating cases) and 4/5 for females (4 indicating non-cases and 5 or higher indicating cases). Examination of the JHS was not assessed blindly in relation to the psychiatric status.

2.3. Procedure

Patients and controls underwent the same testing with the instruments specified above. JHS assessment was performed after participants agreed to participate and signed the informed consent. They completed the clinical and olfactory measures in the same order: HADS, STAI, PAS, LSAS, OAS, AIO and EROL. The last test used was the detection threshold test using PEA.

Separate tests of right and left nostril were conducted, occluding the opposite nostril with a small piece of Microfoam™ tape (3M Corporation) while the other nostril was being evaluated. The sequence of testing was counterbalanced across subjects, in which some participants started with the left and others with right nostril. All subjects were instructed to neither eat nor drink anything but water and to refrain from smoking at least 30 min before the beginning of the testing. They were also advised to avoid scented or odorous products the day of the testing.

2.4. Statistical analysis

Data was analysed using IBM SPSS for Windows™ version 21. We tested for normal distribution of the data employing the Kolmogorov-Smirnov test. Differences between the PD and the control group in sociodemographic, clinical, JHS, and olfactory measures were assessed by comparing means for independent samples with the Student *t*-test for quantitative variables and χ^2 for qualitative variables. Student *t*-test analyses were also performed to assess the differences between JHS individuals and non-JHS individuals in olfactory measures. Differences between right and left nostril were calculated with Student *t*-test as well. Finally, stepwise multiple linear regression analyses were performed for the whole study sample to elucidate whether anxiety and JHS were predictors of the olfactory functioning. Right nostril threshold (analysis 1), left nostril threshold (analysis 2), AIO (analysis 3), EROL (analysis 4) and OAS scales (analysis 5) were introduced as dependent variables. Anxiety and JHS measures were included as independent variables. Other covariates such as age, sex and tobacco consumption were also included. The analyses were determined with a 95% confidence interval. Statistical tests were two-sided and the significance level was set at P value ≤ 0.05.

3. Results

3.1. Sociodemographic, clinical and JHS measures

A total of 120 subjects were included in the study: 60 patients and 60 healthy controls. Sociodemographic and clinical characteristics of the sample are shown in Table 1. There were no significant differences between groups in terms of sex and age. In contrast, education status was higher in the control group ($p = 0.007$) and PD patients showed higher scores in the clinical ($p < 0.001$) and smoking habit measures ($p = 0.001$). Among patients, 44 suffered from JHS while 16 were non-JHS, and among controls, 19 were JHS and 41 did not meet criteria for JHS. Thus, the distribution of JHS was significantly different between groups (73.33% patients vs. 31.67% controls; $p < 0.001$).

3.2. Olfactory measures: patients versus controls

PD patients scored significantly higher compared to controls in all the olfactory instruments (see Table 2). They had increased odor acuity (right nostril: $p = 0.003$; left nostril: $p = 0.001$), higher reactivity to

Table 2
Olfactory scores for the PD and control groups.

Variables	PD group	Control group	Analysis		
	Mean \pm SD (95% CI)	Mean \pm SD (95% CI)	Test value	df	p
SST-R	8.84 \pm 3.53 (7.93–9.75)	6.97 \pm 3.29 (6.12–7.82)	t = 3.01	118	0.003
SST-L	8.05 \pm 3.20 (7.23–8.88)	6.24 \pm 2.82 (5.51–6.97)	t = 3.30	118	0.001
AIO	2.07 \pm 0.46 (1.95–2.19)	1.86 \pm 0.62 (1.70–2.02)	t = 2.07	118	0.041
EROL	17.17 \pm 5.34 (15.79–18.55)	15.12 \pm 5.47 (13.70–16.53)	t = 2.08	118	0.040
OAS	120.42 \pm 16.87 (116.06–124.78)	111.23 \pm 16.60 (106.95–115.52)	t = 3.01	118	0.003

AIO: Affective Impact of Odors scale, CI: Confidence interval, EROL: Relational Scale of Olfaction, OAS: Odor Awareness Scale, PD: Panic disorder, SST-L: Sniffin' Sticks Test-Left nostril and SST-R: Sniffin' Sticks Test-Right nostril.

odors (AIO, $p = 0.041$; EROL, $p = 0.040$) and enhanced odor awareness (OAS, $p = 0.003$).

Among patients, there were no significant differences between the right and left nostril in the odor acuity task ($t(59) = 1.67$; $p = 0.100$). In the same way, the control group showed a comparable performance between both nostrils ($t(59) = 1.93$; $p = 0.058$).

3.3. Olfactory measures: JHS versus non-JHS individuals

Within the PD group, JHS patients showed higher ratings in most of the olfactory variables when compared to those without JHS. These results are listed in Table 3. JHS subjects exhibited a better olfactory acuity, specifically on the right nostril ($p < 0.001$) compared to the left one ($p = 0.693$). They also had higher scores on the reactivity to smells (AIO: $p = 0.005$; EROL: $p = 0.033$) and odor awareness questionnaires (OAS: $p = 0.008$). When comparing the performance between the right and the left nostril among the JHS subgroup, a better olfactory acuity in the right nostril was seen in JHS patients ($t(43) = 4.11$; $p < 0.001$) while non-JHS patients exhibited a greater olfactory acuity in the left one ($t(15) = 2.74$; $p = 0.015$).

Within the control group, there was only a trend towards a higher odor acuity in JHS individuals ($p > 0.05$) but this did not reach statistical significance. Olfactory rating questionnaires were also significantly higher in all the instruments (AIO: $p = 0.003$; EROL: $p = 0.042$; OAS: $p = 0.002$) in controls with JHS compared to those without JHS. The odor acuity scores did not significantly differ between the right and left nostril neither among the controls with JHS ($t(18) = 0.78$; $p = 0.446$) nor among those without JHS ($t(40) = 1.97$; $p = 0.056$).

Table 3
Comparison of scores in olfactory scales for PD and control groups with and without JHS.

Variable			Analysis		
	PD group	Control group	t	df	p
	JHS ^a (95% CI) (n = 44)	Non-JHS ^a (95% CI) (n = 16)			
SST-R	9.87 \pm 3.04 (8.49–10.79)	6.03 \pm 3.29 (4.28–7.79)	4.22	58	< 0.001
SST-L	7.95 \pm 3.02 (7.04–8.87)	8.33 \pm 3.72 (6.34–10.31)	- 0.40	58	0.693
AIO	2.17 \pm 0.39 (2.05–2.29)	1.80 \pm 0.54 (1.51–2.09)	2.94	58	0.005
EROL	18.05 \pm 5.13 (16.49–19.60)	14.75 \pm 5.31 (11.92–17.58)	2.18	58	0.033
OAS	123.30 \pm 17.76 (117.90–128.69)	112.50 \pm 11.17 (106.55–118.45)	2.79	42	0.008
	JHS ^a (95% CI) (n = 19)	Non-JHS ^a (95% CI) (n = 41)	t	df	p
SST-R	7.11 \pm 2.94 (5.69–8.52)	6.9 \pm 3.47 (5.81–8)	0.22	58	0.826
SST-L	6.42 \pm 2.99 (4.98–7.86)	6.16 \pm 2.77 (5.29–7.03)	0.33	58	0.740
AIO	2.20 \pm 0.40 (2.01–2.40)	1.71 \pm 0.64 (1.50–1.91)	3.09	58	0.003
EROL	17.21 \pm 4.86 (14.87–19.55)	14.15 \pm 5.52 (12.41–15.89)	2.08	58	0.042
OAS	120.58 \pm 10.70 (115.42–125.74)	106.90 \pm 17.15 (101.49–112.31)	3.19	58	0.002

AIO: Affective Impact of Odors scale, CI: Confidence interval, EROL: Relational Scale of Olfaction, JHS: Joint hypermobility syndrome, OAS: Odor Awareness Scale, PD: Panic disorder, SST-L: Sniffin' Sticks Test-Left nostril, and SST-R: Sniffin' Sticks Test-Right nostril.

^a Mean \pm SD.

Table 4
Stepwise multiple linear regression analysis in relation to olfactory function.

	β (95% CI)	SE	P	R ² adjusted
Analysis 1: SST-R				
JHS	2.375 (1.169–3.581)	0.609	< 0.001	0.107
Analysis 2: SST-L				
STAI-T	0.050 (0.009–0.091)	0.021	0.017	0.039
Analysis 3: AIO				
JHS	0.448 (0.264–0.632)	0.093	< 0.001	0.157
Analysis 4: EROL				
JHS	2.465 (0.382–4.548)	1.052	0.021	0.120
STAI-T	0.083 (0.006–0.159)	0.039	0.035	
Analysis 5: OAS				
JHS	8.471 (1.394–15.547)	3.571	0.020	0.220
STAI-T	0.255 (- 0.001 to 0.51)	0.129	0.050	
Age	0.525 (0.093–0.956)	0.218	0.006	
Sex	7.794 (0.642–14.945)	3.609	0.030	

AIO: Affective Impact of Odors scale, CI: Confidence interval, EROL: Relational Scale of Olfaction, JHS: Joint hypermobility syndrome, OAS: Odor Awareness Scale, SST-L: Sniffin' Sticks Test-Left nostril, SST-R: Sniffin' Sticks Test-Right nostril, SE: Standard error, and STAI-T State-Trait Anxiety Inventory-Trait.

3.4. Predictors of olfactory function

Table 4 presents the results of the different stepwise multiple linear regression models, one for each olfactory measure. JHS scores were significant predictors of the odor threshold (right nostril), olfactory reactivity and odor awareness. Concerning clinical instruments, only the STAI-Trait emerged as a significant predictor of the olfactory functioning, specifically of the left nostril threshold, the reactivity to smells and the odor awareness measures. Additionally, demographic variables such as age and sex were also identified as significant

predictors of the odor awareness. Smoking habit did not influence the olfactory variables in any case.

In this study, we also found that PD and JHS are related as shown in Table 1, where individuals with PD had significantly higher rates of JHS. To address this interaction with respect to the olfactory measures, we did carry out additional regression models including also the study group (PD or control) as independent variable. All the resulting models had similar results and in none of the possible models, PD was selected in the stepwise method as a predictor for any outcomes (and thus, we did not include these data in Table 4).

4. Discussion

This study mainly aimed to evaluate the olfactory functioning among patients with PD in relation to JHS.

PD patients exhibited a higher bilateral olfactory acuity (i.e. lower thresholds), increased odor reactivity and also greater odor awareness compared to the healthy controls. These data are in accordance with the results reported by our group that showed an increased olfactory function in PD (Burón et al., 2015) and also with earlier studies that also reported greater sensitivity to external and internal sensory cues in PD (Bossini et al., 2009, 2013; Bulbena et al., 2005; Caldirola et al., 2011; DeMet et al., 1989; Domschke et al., 2010; Jüris et al., 2013). The underlying mechanisms behind the association between PD and the enhanced olfactory function are probably related to the hypervigilance and the amygdalar hyperreactivity often seen in those patients (Brown and McNiff, 2009; Kim et al., 2012; Shin and Liberzon, 2009). According to Whalen (1998), the amygdala may be involved in increasing vigilance by lowering neuronal thresholds in the sensory systems. Specifically, this brain area may activate the cholinergic neurons in the basal forebrain that lower the response thresholds of widespread sensory cortical areas through the release of acetylcholine, which may lead to greater stimuli detection (Everitt and Robbins, 1997; Metherate and Ashe, 1991). Several neuroimaging studies showed increased amygdalar reactivity over a variety of stimuli in PD (Chechko et al., 2009; Van den Heuvel et al., 2005; Wittmann et al., 2011). It is likely that the increased responsiveness of the amygdala partly accounts for the higher olfactory reactivity seen in our patients. However, other fronto-limbic areas that are also involved in olfactory and emotional processing such as the orbitofrontal cortex (OFC) are needed in order to explain our results. This brain area has been strongly involved in the olfactory awareness (Keller, 2011; Li et al., 2010). Despite the OFC is not a key area of the fear network (Gorman et al., 2000), data from neuroimaging studies have indicated dysfunctional OFC activity in PD. In particular, most of these reports showed increased activity in this brain region in PD patients (Bystritsky et al., 2001; De Cristofaro et al., 1993; Kent et al., 2005; Nordhal et al., 1998). The hyperactivity of the OFC may explain the increased odor awareness that our patients displayed. Furthermore, it should be noted that OFC shares abundant connections with the amygdala (Davidson, 2002; Milad and Rauch, 2007). Interestingly, Krusemark et al. (2013) found a strengthening of the connectivity among the OFC, the amygdala and the piriform cortex in response to smells following anxiety induction. Therefore, besides the hyperactivity of the OFC in PD, the strong link between this brain region and the amygdala may facilitate the increased odor awareness in PD as well.

JHS individuals with PD displayed a greater reactivity to smells, an enhanced odor awareness and partly a better olfactory acuity compared to those patients without JHS. To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate that JHS individuals with PD have a greater olfactory profile, suggesting a possible role of this collagen alteration in the olfactory function. In line with this notion, multiple linear regression analyses showed that both, anxiety and JHS, were significant predictors of the olfactory function. Consistently, healthy controls with JHS also exhibited greater olfactory traits compared to non-JHS participants, although it reached statistical significance only for the

questionnaire measures (i.e. the reactivity to smells and the odor awareness scales). Our findings are congruent with previous studies that showed that subjects with JHS have an increased sensitivity and reactivity to some sensory modalities such as interoception, pain and visual emotional stimuli (Eccles et al., 2012; Grahame, 2000; Mallorquí-Bagué et al., 2014, 2015), but are at odds with the reports showing decreased proprioception among JHS (Smith et al., 2013).

The neural underpinnings behind the association between JHS and odor performance remain unknown and should be further studied. Several researchers have found structural and functional abnormalities in healthy individuals with JHS in key emotional and olfactory brain areas such as a greater bilateral amygdala volume (Eccles et al., 2012), and a stronger neural reactivity to affective visual stimulation in areas like the insula, thalamus, hippocampus, the OFC, the cingulate cortex among others (Mallorquí-Bagué et al., 2014, 2015). These brain areas could be also more reactive to olfactory stimuli in JHS subjects which may account for the results of our study.

One potential mechanism that could explain the link between JHS and olfactory traits is the autonomic nervous system. JHS individuals often suffer from an autonomic nervous system dysfunction known as dysautonomia (Gazit et al., 2003) that produces several bodily symptoms and somatic complaints. De Wandele et al. (2014) suggested several underlying mechanisms of dysautonomia in JHS, being one of them the hyperadrenergic state, and in this sense, Gazit et al. (2003) reported β_1 - and α_1 -adrenoreceptor hyperresponsiveness among subjects with JHS. The hyperadrenergic state can lead to a heightened arousal and hypervigilance which can trigger an over-response to sensory stimuli.

JHS patients with PD showed lower olfactory threshold only on the right nostril compared to those without JHS. Previous studies on sensory modalities in JHS individuals did not address differences on sensitivity depending on the left or right side of the body (Grahame, 2000; Mallorquí-Bagué et al., 2014; Smith et al., 2013). As we mentioned above, we surmise that the amygdala may be strongly involved in the increased olfactory acuity that our patients displayed. Nevertheless, the studies on JHS did not find either structural or functional lateralized abnormalities in the amygdala in this population (Eccles et al., 2012; Mallorquí-Bagué et al., 2014, 2015). Thus, the available neuroimaging data did not provide hints to explain the reasons why JHS patients showed a lower olfactory threshold only on the right nostril. A possible explanation for these results could be related to a particular feature of JHS, as it is well established that the articular and extra-articular characteristics of JHS are more pronounced in the non-dominant side of the body, which is controlled by the contralateral brain hemisphere (Al-Rawi et al., 1985; Beighton et al., 1973; Bulbena et al., 1992; Bulbena, 2016). Despite we did not assess the handedness in this study, data on the general population show that the percentage of right-handedness in humans is around 90% and therefore the non-dominant side of the body is usually the left (Frayer et al., 2011; Raymond et al., 1996). For this reason, we assumed that in our sample, most of the participants were right-handers and that the non-dominant side was the left, controlled by the right hemisphere. Taking these data into account, one would expect that the olfactory effects of JHS were observed to a greater extent in the left nostril. However, it should be noted that olfactory pathways are predominantly ipsilateral (Doty, 1991; Pansky and Allen, 1980). Contralateral activity is also present, although generally the ipsilateral activity is more intense and rapid (Tonoike et al., 1998). Maybe this neuroanatomical characteristic of the olfactory system is the cause by which we have observed the greater olfactory effects of JHS in the right nostril and not in the left one. According to these findings, JHS patients had greater olfactory acuity on the right nostril compared to the left one. By contrast, non-JHS patients displayed a greater acuity in the left nostril. We did not find significant differences in the olfactory performance between both nostrils neither in PD as a group nor in the healthy controls. In any case, for both subgroups of patients it would be interesting to assess whether the asymmetry in odor acuity could be related

to factors such as medication or nasal cycle amongst others. Earlier works in schizophrenia studied the influence of pharmacological treatment on odor acuity asymmetry and also the nasal cycle dominance showing interesting outcomes. For example, Purdon and Flor-Henry (2000) found that unmedicated patients demonstrated a clear inferiority of odor acuity in the left nostril that was dissipated with antipsychotic treatment. Shannahoff-khalsa and Golshan (2015) found that some clinical features like hallucinations are related to the nasal cycle. In that study, they found that the hallucinations dominated during left nostril dominance phase of the nasal cycle, suggesting that the left nostril dominance may be related to clinical severity.

Within the control group data analyses did not show significant differences in olfactory acuity between JHS and non-JHS individuals. By contrast, we found that JHS was associated to a greater olfactory reactivity and odor awareness in both patients and controls. Therefore, we suggest that the involvement of the JHS in the olfactory function may be stronger in the central (i.e. higher order olfactory brain processes, involving cortical and limbic areas) than in the peripheral processing (i.e. processing occurring at the level of the olfactory peripheral structures such as the nasal epithelium). In accordance with this notion, the neuroimaging studies in JHS individuals showed functional and structural abnormalities in cortical and limbic areas that are involved in the olfactory functioning while abnormalities in the olfactory peripheral structures have not been reported to date (Eccles et al., 2012; Mallorquí-Bagué et al., 2014, 2015).

The current study replicates the prior findings about the strong association between PD and JHS (Bulbena et al., 2015; Smith et al., 2014) and highlights the relationship of both conditions with an increased olfactory acuity, reactivity to smells and odor awareness. As a whole, these data are in agreement with the Neuroconnective phenotype of anxiety disorders described by Bulbena et al. (2015) which associates these disorders, including PD, and JHS with a greater sensitivity to the inner and external sensory stimuli.

It is interesting to notice that when anxiety (PD) was chosen as independent variable in the regression models, it was not proven to be predictive of any measure or outcome. These findings are probably related to the fact that anxiety (PD) was used as a categorical variable following the current diagnostic criteria that often neglect the somatic and bodily symptoms associated with this condition. Many nosologists argue that psychiatric illnesses, and most specifically anxiety, should be assessed using dimensional measures (Hengartner and Lehmann, 2017) such as the STAI to capture the full dimensions or scope of the psychopathology. In our study, the interaction between JHS and the STAI with respect to the olfactory measures in the multiple regression models was stronger compared to the interaction between PD and JHS which supports the dimensional approach hypothesis. Interestingly, the regression models selected both variables (JHS and STAI scores) independently to predict olfactory results, which would mean after all that both contribute independently to the olfactory outcomes (especially to the behavioural ones, i.e., EROL and OAS scales). Therefore, we surmise that both anxiety and JHS have an additive effect on the olfactory function. However, subsequent studies should further evaluate these findings in more detail taking into account other factors such as if PD symptomatology is active or in remission or drug intake among other issues.

Another observation of this study is the influence of sex and age on the olfactory consciousness (OAS). The regression analyses showed that these variables were significant predictors of the OAS scores. Specifically, being a female and older age were directly related to this olfactory variable. These data are congruent with an earlier study of our group that showed higher olfactory consciousness in females compared to males (Burón et al., 2011), but are at odds with other studies that failed to find a sex effect on the olfactory consciousness measures (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Smeets et al., 2008). As regards the age, mixed results have been reported in the literature. In line with our results, some studies showed that older participants exhibit higher

scores on the olfactory questionnaire (Demattè et al., 2011; Nováková et al., 2014) while other investigations found no relationship between age and olfactory awareness (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Burón et al., 2011).

This paper has some limitations that may be commented. Firstly, although we used an accepted cut-off point of JHS among scientific and clinical community, this still remains a point of discussion. Secondly, our study included a larger number of female compared to male participants. Nevertheless, the sample homogeneity was granted by no significant differences in sex between patients and controls and regression analyses included this variable. And lastly, we tested for detection threshold by means of only one odorant (PEA) and therefore our acuity results are limited to this stimulus.

In conclusion, we not only replicated previous findings of greater olfactory functioning in PD but also expanded our knowledge on this phenomenon by showing that both anxiety and JHS play a key role in olfaction. Clinical implications of these findings include a better understanding of the olfactory profile of PD, which may enable clinicians to comprehend reactions of patients to smells and also to identify individuals with a higher response to odors (i.e. JHS patients). Furthermore, the observed increased reactivity to odors in PD might be useful for therapeutic purposes. Although this area is still evolving, Abramowitz and Lichtenberg (2009) showed a case report of a PD patient who was successfully treated with hypnotherapeutic olfactory conditioning. During a state of hypnosis, this patient associated a scent with a feeling of security and self-control which afterwards enabled him to cope with panic attacks. Despite these advances, we need to obtain further clinical and research data to validate the efficacy of the therapeutic approaches for PD that involve the olfactory cues. And finally, future studies should investigate the neural correlates of the link between PD, JHS and olfactory processing in order to clarify its mechanistic relationship.

Conflicts of interest

The authors report no conflicts of interest.

Source of funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments

The authors would like to thank Sergi Mojal and Dr Albert Fornieles for their assistance in statistical analysis. We also thank all patients and controls who generously gave their time to participate in this project.

References

- Abramowitz, E.G., Lichtenberg, P., 2009. Hypnotherapeutic olfactory conditioning (HOC): case studies of needle phobia, panic disorder, and combat-induced PTSD. *Int. J. Clin. Exp. Hypn.* 57, 184–197.
- Al-Rawi, Z.S., Al-Aszawi, A.J., Al-Chalabi, T., 1985. Joint mobility among university students in Iraq. *Br. J. Rheumatol.* 24, 326–331.
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth ed. American Psychiatric Publishing, Washington.
- American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth ed. American Psychiatric Publishing, Washington DC (Text rev).
- Bandelow, B., 1995. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia: II. The panic and agoraphobia scale. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 10, 73–81.
- Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F.C., Kupers, R., Ptito, M., 2011. Odor perception and odor awareness in congenital blindness. *Brain Res.* 84, 206–209.
- Beighton, P.H., Solomon, L., Soskolne, C.L., 1973. Articular mobility in an African population. *Ann. Rheum. Dis.* 32, 413–418.
- Bossini, L., Fagiolini, A., Valdagno, M., Padula, L., Hofkens, T., Castrogiovanni, P., 2009. Photosensitivity in panic disorder. *Depression Anxiety* E34–E36.
- Bossini, L., Frank, E., Campinoti, G., Valdagno, M., Caterini, C., Castrogiovanni, P., Fagiolini, A., 2013. Photosensitivity and panic-agoraphobic spectrum: a pilot study. *Riv. Psichiatr.* 48, 108–112.

- Brown, T.A., McNiff, J., 2009. Specificity of autonomic arousal to DSM-IV panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Behav. Res. Ther.* 47, 487–493.
- Bulbena, A., 2016. *Ansiedad. Neuroconectividad: la Re-Evolución*. Tibidabo ediciones, Barcelona.
- Bulbena, A., Baeza-Velasco, C., Bulbena-Cabrè, A., Pailhez, G., Critchley, H., Chopra, P., Mallorquí-Bagué, N., Frank, C., Porges, S., 2017. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 999C, 1–9.
- Bulbena, A., Duró, J.C., Porta, M., Faus, S., Vallescar, R., Martín-Santos, R., 1992. Clinical assessment of Hypermobility of joints: assembling criteria. *J. Rheumatol.* 19, 115–122.
- Bulbena, A., Pailhez, G., Aceña, R., Cunillera, J., Rius, A., García-Ribera, C., Gutiérrez, J., Rojo, C., 2005. Panic anxiety, under the weather? *Int. J. Biometeorol.* 49, 238–243.
- Bulbena, A., Gago, J., Pailhez, G., Sperry, L., Fullana, M.A., Vilarroya, O., 2011. Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: A 15 year follow-up cohort study. *Gen. Hosp. Psychiatry* 33, 363–370.
- Bulbena, A., Pailhez, G., Bulbena-Cabrè, A., Mallorquí-Bagué, N., Baeza-Velasco, C., 2015. Joint hypermobility, anxiety and psychosomatics: two and a half decades of progress toward a new phenotype. *Adv. Psychosom. Med.* 34, 143–157.
- Burón, E., Bulbena, A., Barrada, J.R., Pailhez, G., 2013. EROL scale. A new behavioural olfactory measure and its relationship with anxiety and depressive symptoms. *Actas Esp. Psiquiatr.* 41, 2–9.
- Burón, E., Bulbena, A., Pailhez, G., Bulbena-Cabrè, A., 2011. The Spanish version of two olfactory scales: reliability and validity. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* 4, 187–194.
- Burón, E., Bulbena, A., Bulbena-Cabrè, A., 2015. Olfactory functioning in panic disorder. *J. Affect. Disord.* 175, 292–298.
- Bystritsky, A., Pontillo, D., Powers, M., Sabb, F.W., Craske, M.G., Bookheimer, S.Y., 2001. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport* 12, 3953–3957.
- Caldirola, D., Teggi, R., Bondi, S., Lopes, F.L., Grassi, M., Bussi, M., Perna, G., 2011. Is there a hypersensitive visual alarm system in panic disorder? *Psychiatry Res.* 187, 387–391.
- Chechko, N., Wehrle, R., Erhardt, A., Holsboer, F., Czisch, M., Sämann, P.G., 2009. Unstable prefrontal response to emotional conflict and activation of lower limbic structures in remitted panic disorder. *PLoS One* 4, e5537.
- Davidson, R.J., 2002. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol. Psychiatry* 51, 68–80.
- De Cristofaro, M.T., Sessarego, A., Pupi, A., Biondi, F., Faravelli, C., 1993. Brain perfusion abnormalities in drug-naïve, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol. Psychiatry* 33, 505–512.
- Demattè, M.L., Endrizzi, I., Biasoli, F., Corollaro, M.L., Zampini, M., Gasperi, F., 2011. Individual variability in the awareness of odors: demographic parameters and odor identification ability. *Chem. Percept.* 4, 175–185.
- DeMet, E., Stein, M.K., Tran, C., Chicz-DeMet, A., Sangdahl, C., Nelson, J., 1989. Caffeine taste test for panic disorder: adenosine receptor supersensitivity. *Psychiatry Res.* 30, 231–242.
- De Wandele, I., Rombaut, L., Leybaert, L., Van de Borne, P., De Backer, T., Malfait, F., De Paepe, A., Calders, P., 2014. Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 44, 93–100.
- Domschke, K., Stevens, S., Pfeiderer, B., Gerlach, A.L., 2010. Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clin. Psychol. Rev.* 30, 1–11.
- Doty, R.L., 1991. Olfactory dysfunction in neurodegenerative disorders. In: Getchell, T.V., Doty, R.L., Bartoshuk, L.M., Snow, L.B. (Eds.), *Smell and Taste in Health and Disease*. Raven Press, New York, pp. 735–751.
- Doty, R.L., Saito, K., Bromley, S.M., 2008. Disorders of taste and smell. In: Basbaum, A.I., Kaneko, A., Shepherd, G.M., Westheimer, G. (Eds.), *The Senses: A Comprehensive Reference*. Elsevier Academic Press, Oxford, pp. 859–877.
- Eccles, J.A., Beacher, F.D., Gray, M.A., Jones, C.L., Minati, L., Harrison, N.A., Critchley, H.D., 2012. Brain structure and joint hypermobility: relevance to expression of psychiatric symptoms. *Br. J. Psychiatry* 200, 508–509.
- Everitt, B.J., Robbins, T.W., 1997. Central cholinergic systems and cognition. *Ann. Rev. Psychol.* 48, 649–684.
- Frayer, D.W., Lozano, M., Bermudez de Castro, J.M., Carbonell, E., Arsuaga, J., Radovicic, J., Fiore, I., Bondioli, L., 2011. More than 500,000 years of right-handedness in Europe. *Laterality* 17, 1–19.
- García-Campayo, J., Asso, E., Aida, M., 2011. Joint hypermobility and anxiety: the State of the art. *Curr. Psychiatry Rep.* 13, 18–25.
- Gazit, Y., Nahir, A.M., Grahame, R., Jacob, G., 2003. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am. J. Med.* 115, 33–40.
- Gorman, J.M., Kent, J.M., Sullivan, G.M., Coplan, J.D., 2000. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am. J. Psychiatry* 157, 493–505.
- Grahame, R., 2000. Pain, distress and joint hyperlaxity. *Jt. Bone Spine* 67, 157–163.
- Hengartner, M.P., Lehmann, S.N., 2017. Why psychiatric research must abandon traditional diagnostic classification and adopt a fully dimensional scope: two solutions to a persistent problem. *Front. Psychol.* 8, 101.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E., Kobal, G., 1997. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem. Senses* 22, 39–52.
- Jüris, L., Andersson, G., Larsen, H.C., Ekselius, L., 2013. Psychiatric comorbidity and personality traits in patients with hyperacusis. *Int. J. Audiol.* 52, 230–235.
- Keller, A., 2011. Attention and olfactory consciousness. *Front. Psychol.* 2, 380.
- Kent, J.M., Coplan, J.D., Mawlawi, O., Martínez, J.M., Browne, S.T., Slifstein, M., Martínez, D., Abi-Dargham, A., Laruelle, M., Gorman, J.M., 2005. Prediction of panic response to a respiratory stimulant by reduced orbitofrontal cerebral blood flow in panic disorder. *Am. J. Psychiatry* 162, 1379–1381.
- Kim, J.E., Dager, S.R., Lyoo, I.K., 2012. The role of the amygdala in the pathophysiology of panic disorder: evidence from neuroimaging studies. *Biol. Mood Anxiety Disord.* 2, 20.
- Krusemark, E.A., Novak, L.R., Gitelman, D.R., Li, W., 2013. When the sense of smell meets emotion: anxiety-state-dependent olfactory processing and neural circuitry adaptation. *J. Neurosci.* 33, 15324–15332.
- Li, W., Lopez, L., Osher, J., Howard, J.D., Parrish, T.B., Gottfried, J.A., 2010. Right orbitofrontal cortex mediates conscious olfactory perception. *Psychol. Sci.* 21, 1454–1463.
- Liebowitz, M.R., 1987. Social phobia. *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry* 22, 141–173.
- Mallorquí-Bagué, N., Garfinkel, S.N., Engels, M., Eccles, J.A., Pailhez, G., Bulbena, A., Critchley, H.D., 2014. Neuroimaging and psychophysiological investigation of the link between anxiety, enhanced affective reactivity and interoception in people with joint hypermobility. *Front. Psychol.* 5, 1162.
- Mallorquí-Bagué, N., Bulbena, A., Roé-Vellvé, N., Hoekzema, E., Carmona, S., Barba-Müller, E., Fauquet, J., Pailhez, G., Vilarroya, O., 2015. Emotion processing in joint hypermobility: a potential link to the neural bases of anxiety and related somatic symptoms in collagen anomalies. *Eur. Psychiatry* 30, 454–458.
- Martín-Santos, R., Bulbena, A., Porta, M., Gago, J., Molina, L., Duró, J.C., 1998. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am. J. Psychiatry* 155, 1578–1583.
- Metherate, R., Ashe, J.H., 1991. Basal forebrain stimulation modifies auditory cortex responsiveness by an action at muscarinic receptors. *Brain Res.* 559, 163–167.
- Milad, M.R., Rauch, S.L., 2007. The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 121, 546–561.
- Nordhal, T.E., Stein, M.B., Benkelfat, C., Semple, W.E., Andreason, P., Zametkin, A., Uhde, T.W., Cohen, R.M., 1998. Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorders. *Biol. Psychiatry* 44, 998–1006.
- Nováková, L., Valentova, J.V., Havlíček, J., 2014. Engagement in olfaction related activities is associated with the ability of odor identification and odor awareness. *Chem. Percept.* 7, 56–67.
- Pansky, B., Allen, D., 1980. *Review of Neuroscience*. MacMillan Press, New York.
- Purdon, S.E., Flor-Henry, P., 2000. Asymmetrical olfactory acuity and neuroleptic treatment in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 44, 221–232.
- Raymond, M., Pontier, D., Dufour, A.B., Moller, A.P., 1996. Frequency-dependent maintenance of left handedness in humans. *Proc. Biol. Sci.* 263, 1627–1633.
- Ross, J., Grahame, R., 2011. Easily misled? Joint hypermobility syndrome. *BMJ* 342, c7167. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c7167>.
- Shannahoff-Khalsa, D., Golshan, S., 2015. Nasal cycle dominance and hallucinations in an adult schizophrenic female. *Psychiatry Res.* 226, 289–294.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59, 22–33.
- Shin, L.M., Liberzon, I., 2009. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 35, 169–191.
- Smeets, M.A., Schifferstein, H.N., Boelema, S.R., Lensvelt-Mulders, G., 2008. The Odor Awareness Scale: a new scale for measuring positive and negative odor awareness. *Chem. Senses* 33, 725–734.
- Smith, T.O., Easton, V., Bacon, H., Jerman, E., Armon, K., Poland, F., Macgregor, A.J., 2014. The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 53, 114–122.
- Smith, T.O., Jerman, E., Easton, V., Bacon, H., Armon, K., Poland, F., Macgregor, A.J., 2013. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. Int.* 33, 2709–2716.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E., Vagg, P.R., Jacobs, J.A., 1983. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA.
- Tonoike, M., Yamaguchi, M., Kaetsu, I., Kida, H., Seo, R., Koizuka, I., 1998. Ipsilateral dominance of human olfactory activated centers estimated from event-related magnetic fields measured by 122-channel whole-head. *Neuromagnetometer using odorant stimuli synchronized with respirations*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 855, 579–590.
- Van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Witter, M.P., Merckelbach, J., Cath, D.C., Van Balkom, A.J., Van Oppen, P., Van Dyck, R., 2005. Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 922–933.
- Whalen, P.J., 1998. Fear, vigilance, and ambiguity: initial neuroimaging studies of the human amygdala. *Curr. Direct Psychol. Sci.* 7 (177–18).
- Wittmann, A., Schlagenhaut, F., John, T., Guhn, A., Rehbein, H., Siegmund, A., Stoy, M., Held, D., Schulz, I., Fehm, L., Fydrich, T., Heinz, A., Bruhn, H., Ströhle, A., 2011. A new paradigm (Westphal-paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 261, 185–194.
- Wrzesniewski, A., McCauley, C., Rozin, P., 1999. Odor and affect: individual differences in the impact of odor on liking for places, things and people. *Chem. Senses* 24, 713–721.
- Zald, D.H., Pardo, J.V., 2000. Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int. J. Psychophysiol.* 36, 165–181.
- Zigmond, A.S., Snaith, R.P., 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 76, 361–370.

DISCUSSIÓ

La funció olfactiva en el TA ha estat escassament abordada. En la present tesi, hem tractat aquesta qüestió centrant-nos en la sensibilitat olfactiva, la reactivitat a les olors i la consciència olfactiva. Un cop presentats els articles, passem a discutir les troballes principals, fent esment també de les limitacions de la nostra recerca i apuntant possibles línies d'investigació futura.

1. Troballes principals

Els resultats d'aquest estudi indiquen que els pacients amb TA mostren una major sensibilitat olfactiva (i.e. llindar olfactivi més baix), una reactivitat a les olors més pronunciada i una consciència olfactiva més gran en comparació amb el grup control. Aquesta troballa s'observa ja en el primer article amb una mostra de 82 participants i es confirma en el segon amb una mostra ampliada de 120 subjectes.

Aquests resultats són consistents amb el cos de recerca que descriu una major hipersensibilitat i reactivitat en els pacients amb TA davant diverses modalitats sensorials com són la interoceptiva (Domschke et al., 2010; Ogawa et al., 2010), visual (Caldirola et al., 2013; Bossini et al., 2009, 2013), auditiva (Jüris et al., 2013), gustativa (DeMet et al., 1989) i també davant els fenòmens meteorològics (Bulbena et al., 2005). Per altra banda, les nostres troballes no confirmen els resultats d'un estudi previ que no va trobar diferències entre els pacients amb ansietat (TA amb o sense agorafòbia, fòbia social i ansietat generalitzada) i els controls pel que fa a la sensibilitat olfactiva (Clepce et al., 2012). De totes formes, la manca d'anàlisis per cada categoria diagnòstica per separat fa que aquest estudi no sigui comparable amb el nostre.

Des d'una perspectiva clínica, les troballes del present treball són congruents amb l'hiperarousal i hipervigilància que sovint s'observa en el TA (Brown i McNiff, 2009). Intuïm que l'amígdala desenvolupa un rol crucial en la major sensibilitat

que hem observat en els pacients del nostre estudi. L'amígdala té una implicació clau en la fisiopatologia del TA en tant que avalua els estímuls sensorials rebuts respecte el seu potencial d'amenaça (Gorman et al., 2000; Kim, Dager i Lyoo, 2012; Ledoux, 2003). De fet, s'ha considerat aquesta àrea com un component integral del sistema de vigilància contínua (Davis i Whalen, 2001; Whalen, 1998). Tal com Whalen (1998) ha indicat en la seva revisió exhaustiva sobre aquest tema, l'amígdala podria estar especialment implicada en incrementar la vigilància mitjançant la disminució dels llindars neuronals dels sistemes sensorials. En concret, l'amígdala podria activar les neurones colinèrgiques del prosencèfal basal, el que disminuiria el llindar de resposta de les àrees corticals sensorials de forma generalitzada a través de l'alliberació d'acetilcolina (Everitt i Robins, 1997; Metherate i Ashe, 1991). Aquesta activació colinèrgica pot donar lloc a una major vigilància i a una detecció d'estímuls superior. Donat que els individus amb TA tendeixen a experimentar hipervigilància crònica (Brown i McNiff, 2009), la línia de raonament proposada per Whalen podria explicar la major sensibilitat olfactiva que hem trobat en els nostres pacients i alhora podria donar suport a la implicació de l'amígdala en aquests resultats.

Els qüestionaris olfactoris han mostrat que els pacients presenten una reactivitat olfactiva incrementada en comparació amb el grup control. La revisió de la fisiopatologia del TA mostra evidències d'una hiperreactivitat amigdalar davant una varietat d'estímuls, tot i que, les troballes no són consistents (Kim et al., 2012; Shin i Liberzon, 2009). D'acord amb l'anterior, estudis previs van observar una major reactivitat en aquesta àrea en resposta a paraules relacionades amb el pànic (Van den Heuvel et al., 2005), imatges de tipus agorafòbic (Wittmann i cols., 2011) i també amb estímuls emocionals no lligats al pànic (Chechko et al., 2009). És plausible que la superior responsivitat de l'amígdala pugui explicar, en part, la major reactivitat a les olors que els nostres pacients han indicat. De totes formes, més enllà de l'amígdala, probablement altres estructures frontolímiques implicades en el processament emocional i olfactori són necessàries per a explicar aquesta major reactivitat a les olors que hem observat.

Tal com hem esmentat anteriorment, els pacients amb TA presenten una consciència olfactiva incrementada. Anteriors investigacions han ressaltat el rol crític del COF en aquesta dimensió olfactiva (Keller, 2011; Li et al., 2010). Malgrat el COF no és una àrea clau de la xarxa de la por (Gorman et al., 2000), els estudis de neuroimatge han mostrat una activitat disfuncional en aquesta zona cerebral en els pacients amb TA (Bystritsky et al., 2001; De Cristofaro, Sessarego, Pupi, Biondi i Faravelli, 1993; Kent et al., 2005; Nordhal et al., 1998). Concretament, la majoria d'aquests estudis reflecteixen una hiperactivitat en aquesta àrea, el que podria explicar la major consciència olfactiva observada en els nostres pacients. Per altra banda, cal destacar que el COF presenta abundants connexions amb l'amígdala (Davidson, 2002; Milad i Rauch, 2007). De forma interessant, Krusemark, Novak, Gitelman i Li (2013) van descriure un augment de la connectivitat entre el COF, l'amígdala i el còrtex piriforme en resposta a les olors davant la inducció d'ansietat. Per tant, més enllà de la hiperactivitat del COF, el fort vincle entre aquesta regió cerebral i l'amígdala també podria facilitar la major consciència olfactiva en el TA. A més del COF, el tàlem, una àrea de la xarxa de la por (Gorman et al., 2000), podria haver mediat, en part, el fet que els pacients mostrin una consciència olfactiva incrementada. Plailly, Howard, Gitelman i Gottfried (2008) van suggerir que el tàlem mediodorsal està involucrat en l'atenció olfactiva i, de fet, la consciència olfactiva es considera una mesura de l'atenció a les olors de l'entorn.

Una revisió acurada de la literatura indica que en el camp de l'ansietat i també en el dels trastorns afectius, les troballes d'una funció olfactiva incrementada són més l'excepció que la norma. Així, la major sensibilitat olfactiva en el TA contrasta amb els estudis disponibles sobre el trastorn per estrès posttraumàtic (TEPT) (Cortese, Leslie, Grubaugh, Yang i Uhde, 2014), trastorn obsessiu-compulsiu (TOC) (Gross-Isseroff et al., 1994; Hermesh, Zohar, Weizman, Voet i Gross-Isseroff, 1999; Segalàs et al., 2011), depressió, trastorn bipolar i trastorn afectiu estacional (Atanasova et al., 2008, Burón i Bulbena, 2013; Croy et al., 2014; Hardy et al., 2012; Schablitzky i Pause, 2014), que han revelat llindars olfactoris normals o més elevats en els pacients comparats amb els controls. Tal com hem comentat prèviament, l'estudi de Clepce et al. (2012) no va indicar

diferències en la sensibilitat olfactiva entre pacients afectats per diversos trastorns d'ansietat i els controls. De forma interessant, la major reactivitat a les olors que hem observat en els pacients amb TA està parcialment d'acord amb l'estudi de Cortese, Leslie i Uhde (2015) en el que els individus amb TEPT van mostrar una major reactivitat davant un grup d'olors amenaçants mentre que la reactivitat va ser inferior a la dels controls quan les olors no eren amenaçants. A més, els nostres resultats no concorden amb estudis previs en el TA que indicaven una execució comparable entre pacients i controls en altres dimensions olfactives com són la identificació (Kopala i Good, 1996; Winterman et al., 2013).

Un altre aspecte que hem estudiat és la possible implicació que la SHA podria tenir en la funció olfactiva en la patologia que ens ocupa. Les dades indiquen que els individus amb TA afectats per la SHA mostren una major reactivitat a les olors, una consciència olfactiva augmentada i parcialment una major sensibilitat olfactiva en comparació amb els pacients sense SHA. Al nostre entendre, aquest és el primer treball que demostra que els individus amb TA i SHA tenen un perfil olfactivi incrementat, el que suggereix un possible rol d'aquesta alteració del col·lagen en la funció olfactiva. D'acord amb aquesta proposta, les anàlisis de la regressió lineal múltiple mostren que tant l'angoixa com la SHA són predictors significatius de la funció olfactiva. De manera consistent, els controls sans amb SHA també presenten uns trets olfactivs incrementats comparats amb els participants sense SHA, tot i que, aquesta dada només ha assolit una significació estadística per les mesures dels qüestionaris (i.e. reactivitat i consciència olfactiva). Les nostres troballes estan d'acord amb estudis previs en la població general que mostren una major sensibilitat i reactivitat en altres modalitats sensorials en els individus amb SHA com són la interoceptiva, la nocicepció i els estímuls emocionals visuals (Eccles et al., 2012; Grahame, 2000; Mallorquí-Bagué et al., 2014, 2015), però estan en desacord amb els treballs que han mostrat una sensibilitat reduïda com és el cas de la propiocepció (Smith et al., 2013). De forma interessant, Eccles et al. (2012) va trobar que la relació entre la SHA i la sensibilitat interoceptiva persistia després de controlar les puntuacions de l'ansietat.

Els correlats neurals de l'associació entre la SHA i l'execució olfactiva són a dia d'avui desconeguts. Diversos investigadors han trobat anormalitats estructurals i funcionals en subjectes sans amb la SHA en àrees cerebrals claus per les emocions i també per l'olfacte. En aquest sentit, destaca un major volum bilateral de l'amígdala (Eccles et al., 2012) i una major reactivitat neural a l'estimulació visual afectiva en àrees com l'ínsula, el tàlem, l'hipocamp el COF i el còrtex cingulat entre altres (Mallorquí-Bagué et al., 2014, 2015). Aquestes àrees cerebrals podrien ser també més reactives a l'estimulació olfactiva en els individus amb SHA, el que podria explicar els resultats del nostre estudi.

Un possible mecanisme que ens podria ajudar a aclarir la connexió entre la SHA i els trets olfactoris té a veure amb el sistema nerviós autònom: nombrosos individus amb la SHA desenvolupen una disfunció d'aquest sistema nerviós, coneguda com a disautonomia, que produeix diverses queixes somàtiques i símptomes corporals (Gazit, Nahir, Grahame i Jacob, 2003). De Wandele et al. (2014) van suggerir diversos mecanismes subjacents a la disautonomia en la SHA, essent un d'ells l'estat hiperadrenèrgic. Gazit et al. (2003) van indicar una hiperresposta de l'adrenoreceptor β_1 i α_1 entre els individus amb la SHA. L'estat hiperadrenèrgic pot donar lloc a un arousal incrementat i a una hipervigilància que pot desencadenar una major resposta davant dels estímuls sensorials, entre ells els olfactoris.

Un altre aspecte interessant a comentar és que els pacients amb la SHA han mostrat un llindar olfactivi més baix en comparació amb els que no presenten la SHA, però només a la fossa nasal dreta. Els estudis previs sobre les modalitats sensorials en els individus amb SHA no han analitzat les diferències en la sensibilitat segons si es donaven a la banda dreta o esquerra del cos (Grahame, 2000; Mallorquí-Bagué et al., 2014; Smith et al., 2013). Tal com hem indicat prèviament, intuïm que l'amígdala pot estar fortament implicada en la major sensibilitat olfactiva que els nostres pacients han mostrat. De totes formes, els estudis sobre la SHA no han detectat anormalitats estructurals o funcionals lateralitzades en l'amígdala en aquesta població (Eccles et al., 2012; Mallorquí-Bagué et al., 2014, 2015). Així doncs, les dades de neuroimatge no ens

proporcionen pistes per a entendre perquè els pacients amb SHA tenen un llindar olfactiva més baix només a la fossa nasal dreta. Un possible fenomen subjacent als nostres resultats podria estar relacionat amb una característica particular de la SHA. És ben conegut que les característiques articulars i extraarticulares de la SHA són més pronunciades a la banda no dominant del cos, la qual està controlada per l'hemisferi cerebral contralateral (Al-Rawi, Al-Aszawi i Al-Chalabi, 1985; Beighton, Solomon i Soskolne, 1973; Bulbena, 2016). En el nostre treball, no hem avaluat la dominància manual. Tot i així, la literatura mostra que el percentatge de dretans en els humans es situa al voltant del 90% i, per tant, la banda no dominant del cos és habitualment l'esquerra (Fraye et al., 2011; Raymond, Pontier, Dufour i Moller, 1996). Per aquest motiu, hem assumit que en la nostra mostra la majoria de participants eren dretans i que la banda no dominant era l'esquerra, controlada per l'hemisferi dret. Partint d'aquesta base, s'esperaria que els efectes olfactivs de la SHA s'observessin en major mesura a la fossa nasal esquerra. De totes formes, hem de tenir en compte que les vies olfactivs són predominantment ipsilaterals (Pansky i Allen, 1980; Doty, 1991). L'activitat contralateral també existeix, però generalment la ipsilateral és més intensa i ràpida (Tonoike et al., 1998). Potser aquesta característica neuroanatòmica del sistema olfactiv podria ser la causa per la qual hem observat els efectes de la SHA a la fossa dreta i no a l'esquerra.

El fet que els pacients amb SHA hagin mostrat una major sensibilitat olfactiva a la fossa dreta en comparació amb els que no presenten la SHA és congruent amb el fet que els pacients hiperlaxos presentin una major sensibilitat a la fossa dreta respecte l'esquerra. En canvi, els pacients no hiperlaxos mostren una major sensibilitat a la fossa esquerra. No hem trobat diferències en el rendiment olfactiv de les dues fosses ni considerant els individus amb TA com a grup ni en els controls. En qualsevol cas, en els dos subgrups de pacients seria interessant valorar si l'asimetria en la sensibilitat olfactiva pot estar relacionada amb factors com el tractament farmacològic o el cicle nasal¹, entre d'altres. Treballs previs en esquizofrènia van estudiar la influència de la medicació en l'asimetria olfactiva a nivell de sensibilitat i també del cicle nasal. Per exemple, Purdon i Flor-Henry (2000) van trobar que els pacients no medicats mostraven

una clara inferioritat en la sensibilitat olfactiva a la fossa dreta la qual es va dissipar amb el tractament antipsicòtic. Shannahoff-Khalsa i Golshan (2015) van mostrar com algunes característiques clíniques com les al·lucinacions estaven relacionades amb el cicle nasal. En aquest estudi, els autors van trobar que les al·lucinacions predominaven durant la fase del cicle nasal en què dominava la fossa esquerra, suggerint que la dominància nasal esquerra podria estar relacionada amb la severitat clínica.

Dins del grup control, les anàlisis no han mostrat diferències significatives en la sensibilitat olfactiva entre els individus amb SHA i els que no presenten aquesta alteració del cicle nasal. En canvi, els resultats han indicat que la SHA està associada a una major reactivitat a les olors i una consciència olfactiva incrementada tant en pacients com en els controls. Per aquest motiu, la nostra suggerència és que la implicació de la SHA en la funció olfactiva pot ser més destacada a nivell central (i.e. processos cerebrals olfactors d'alt nivell, que impliquen àrees corticals i límbiques) que a nivell perifèric (i.e. processament que es dona a les estructures perifèriques com l'epiteli nasal). D'acord amb aquesta afirmació, els estudis de neuroimatge en individus amb SHA han mostrat anomalies funcionals i estructurals en àrees límbiques i corticals que estan implicades en la funció olfactiva mentre que fins a dia d'avui, no s'han descrit anomalies en estructures olfactives perifèriques (Eccles et al., 2012; Mallorquí-Bagué et al., 2014, 2015).

El nostre estudi replica les troballes prèvies sobre la sòlida relació entre el TA i la SHA (Bulbena et al., 2015; Smith et al., 2014) i recalca l'associació d'ambdues condicions amb una funció olfactiva incrementada. En el seu conjunt, aquestes dades són congruents amb el fenotip neuroconnectiu descrit per Bulbena et al. (2015), el qual relaciona els trastorns d'ansietat (incloent el TA) i la SHA amb una major sensibilitat als estímuls sensorials interns i externs.

¹ Entenem per cicle nasal aquell ritme ultradià governat pel sistema nerviós autònom, que comporta una congestió i descongestió parcial i alternant de les cavitats nasals. Això dona lloc a un major flux d'aire en una fossa nasal respecte l'altra, fet que va alternant-se periòdicament (Kaiser, 1895).

És interessant destacar que l'ansietat entesa com a categoria diagnòstica (TA) no ha estat predictiva de cap mesura olfactiva en els models de regressió quan ha estat seleccionada com a variable independent. Probablement, aquesta troballa està relacionada amb el fet que l'ansietat (TA) va ser utilitzada com a variable categòrica seguint els criteris diagnòstics actuals que sovint passen per alt els símptomes somàtics i sensorials associats a aquesta patologia. Varis nosologistes defensen que les malalties psiquiàtriques, especialment l'ansietat, s'haurien d'avaluar mitjançant mesures dimensionals (Hengartner i Lehmann, 2017) com l'STAI per tal de copsar totes les dimensions o tots els matisos de la psicopatologia. En el nostre estudi, la interacció entre la SHA i l'STAI respecte les mesures olfactives en els models de regressió múltiple ha estat superior a la interacció entre el TA i la SHA, el que dona suport a la hipòtesi de l'enfocament dimensional. De forma interessant, els models de regressió han seleccionat les variables (SHA i STAI) independentment per tal de predir els resultats olfactivos, el que ens indica que aquestes variables contribueixen probablement de manera independent als resultats olfactivos (especialment als conductuals, és a dir, a les escales OAS i EROL). Per tant, presumim que tant la SHA com l'ansietat tenen un efecte sumatori sobre la funció olfactiva. De totes formes, futurs estudis hauran d'avaluar aquestes troballes amb més detall tenint en compte dades clíniques més precises i específiques com, per exemple, si la simptomatologia del TA es troba en fase activa o de remissió, el consum de fàrmacs, entre altres.

Una altra observació d'aquest treball és que no hem trobat correlacions significatives entre el llindar de detecció i les variables clíniques, el que suggereix que ni la severitat de l'angoixa ni la simptomatologia depressiva modulen la sensibilitat olfactiva. La manca de relació entre les habilitats olfactives i les dades clíniques concorda amb varis estudis en altres trastorns d'ansietat (Barnett et al., 1999; Clepce et al., 2012; Gross-Isseroff et al., 1994), però no amb d'altres que van indicar que les habilitats olfactives estan afectades per la simptomatologia clínica (Hermesh et al., 1999; Segalàs et al., 2011). En canvi, tots els qüestionaris olfactivos estan positivament associats a la severitat del TA tal com indiquen les correlacions amb l'escala PAS i també amb la HADS i l'STAI-T. Aquestes troballes suggereixen que la reactivitat a les

olors i la consciència olfactiva són mesures sensibles a la severitat del TA. Pel que fa a l'escala HADS, és interessant el fet que la subescala d'ansietat mostra una major significació en comparació a la de depressió. Aquests resultats estan en la línia dels que vam trobar en un estudi previ en la població general que va mostrar una relació positiva entre l'escala EROL (reactivitat a les olors) i la subescala d'ansietat de la HADS, però no amb la de depressió (Burón et al., 2013).

Quant a la relació entre les escales olfactives, les dades mostren que el llindar de detecció i els qüestionaris olfactivs estan associats positivament i de forma significativa en el cas de la reactivitat a les olors, però no en el de la consciència olfactiva en els pacients. En el grup control, hem trobat una associació positiva i significativa entre el llindar de detecció i tots els qüestionaris. Val a dir que els qüestionaris olfactivs estan intercorrelacionats tant en els pacients com en els controls. Amb aquestes troballes, hem replicat i estès prèvies observacions que indicaven que la consciència olfactiva està positivament relacionada amb la reactivitat a les olors (Burón et al., 2013; Burón, Bulbena, Pailhez, i Bulbena-Cabré, 2011). La manca de relació significativa entre la consciència olfactiva i l'habilitat de detecció en els pacients amb TA és consistent amb l'estudi d'Arshamian, Willander i Larson (2011), però en el nostre estudi les dades del grup control contradiuen el mencionat treball.

Un altre aspecte a comentar és la influència de l'edat i el sexe en la consciència olfactiva (OAS). Les anàlisis de regressió han mostrat que aquestes variables són predictors significatius de les puntuacions de l'escala OAS. En concret, el fet de ser dona i la major edat estan directament relacionades amb aquesta variable olfactiva. Aquestes dades són congruents amb un estudi previ del nostre grup que va mostrar una major consciència olfactiva en les dones en comparació amb els homes (Burón et al., 2011), però estan en desacord amb altres treballs que no han trobat efectes del sexe sobre les mesures de consciència olfactiva (Beaulieu-Lefebvre, Schneider, Kupers i Ptito, 2011; Smeets et al., 2008). Pel que fa a l'edat, la literatura ofereix resultats mesclats. En la línia de les nostres dades, alguns estudis indiquen que els participants de

major edat mostren puntuacions més elevades en els qüestionaris olfactoris (Demattè et al., 2011; Nováková et al., 2015), mentre que altres investigacions no han trobat una relació significativa entre l'edat i la consciència olfactiva (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011; Burón et al., 2011).

Les troballes d'aquest estudi plantegen la qüestió de si les característiques olfactives del TA són marcadors d'estat o de tret de la malaltia. Per tal de respondre aquesta qüestió, seria necessari realitzar mesures addicionals de la funció olfactiva uns mesos després de la remissió del trastorn. Basant-nos en els nostres resultats, la relació entre la severitat clínica del TA i els qüestionaris olfactoris suggereix un possible marcador d'estat. De totes formes, hem trobat una manca d'associació entre el llindar de detecció i els trets clínics. De manera interessant, varis estudis en la població general també han descrit una major sensibilitat olfactiva, reactivitat a les olors i consciència olfactiva en individus ansiosos i neuròtics (Burón et al., 2013; Chen i Dalton, 2005; Havlíček et al., 2012; Koelega, 1994; Krusemark i Li, 2012; Pause, Adolph, Prehn-Kristensen i Ferstl, 2009; Pause, Ferstl i Fehm-Wolsdorf, 1998). Aquest fet dona suport a la idea que les característiques olfactives poguessin ser marcadors d'ansietat, fins i tot, en subjectes no clínics. Tal com hem indicat a l'inici de la discussió, presumim un rol crucial de l'amígdala en els nostres resultats. S'ha observat una activació amigdalària incrementada en resposta a una varietat d'estímuls en individus sans que presentaven puntuacions elevades en les escales d'ansietat (Bishop, Duncan i Lawrence, 2004; Somerville, Kim, Johnstone, Alexander i Whalen, 2004; Stein, Simmons, Feinstein i Paulus, 2007). Per altra banda, les anàlisis del nostre estudi revelen que la SHA és un predictor significatiu de la funció olfactiva. Aquesta alteració hereditària del teixit connectiu és prèvia a l'inici del TA, fet que donaria suport a la possibilitat que la funció olfactiva incrementada fos un marcador de tret. Tenint en compte tot l'anterior, intuïm que la funció olfactiva augmentada podria ser un marcador preexistent al TA que podria veure's accentuat per l'inici del trastorn. Aquesta possibilitat planteja la qüestió intrigant de si aquest increment en la funció olfactiva podria ser un factor de risc per a desenvolupar el TA.

Val a dir que, d'acord amb estudis previs en altres trastorns psiquiàtrics (Moberg et al., 1999; Pause, Miranda, Göder, Aldenhoff i Ferstl, 2001), la influència de l'hàbit tabàquic i del consum de medicació en l'avaluació psicofísica de l'olfacte no ha estat significativa en el present treball. De totes formes, hem de tenir en compte que els nostres participants eren fumadors lleus donat que els individus que consumien més de 10 cigarretes/dia van ser exclosos de l'estudi. Els pacients fumaven significativament més que els controls, però pensem que aquest fet no va afectar de forma important els resultats. Tot i així, si l'hàbit tabàquic influís d'alguna manera en els resultats olfactoris, probablement seria en la línia de contribuir a accentuar les diferències entre els pacients i els controls en la mateixa direcció que hem observat.

2. Limitacions

Aquest treball presenta diverses limitacions que han de ser tingudes en compte a l'hora d'interpretar els resultats obtinguts.

En primer lloc, les nostres dades sobre la sensibilitat olfactiva queden restringides a l'estímul olfactiv utilitzat (FEA) i, per tant, podrien no ser generalitzables a altres olors. Estudis previs han revelat que l'habilitat per a detectar estímuls olfactoris pot variar depenent de l'olor escollida i recomanen explorar la sensibilitat olfactiva mitjançant diferents olors per tal d'obtenir conclusions sòlides sobre aquesta dimensió olfactiva (Pause et al., 1998; Turetsky i Moberg, 2009).

En segon lloc, no hem avaluat els participants pel que fa a la possible comorbiditat amb trastorns de l'eix II, per tant, no podem excloure la influència dels trets de personalitat en els nostres resultats.

La tercera limitació fa referència a l'exploració de la SHA. Si bé hem utilitzat uns criteris diagnòstics i punt de tall acceptats per la comunitat clínica i científica, aquest aspecte encara és un element de discussió.

En quart lloc, la nostra mostra està majoritàriament formada per dones (70% aprox). De totes formes, l'homogeneïtat de la mostra està garantida donada la manca de diferències significatives a nivell de sexe entre pacients i controls i, a més, en les anàlisis de regressió hem inclòs la variable sexe.

I, per últim, els pacients que estaven medicats diferien respecte els no medicats en les escales de reactivitat a les olors i en la de consciència olfactiva. Donat que els tractaments farmacològics poden afectar els circuits neuroanatòmics implicats en la funció olfactiva (Outhread et al., 2013; Sim, Kang i Yu, 2010), no podem descartar la influència d'aquests tractaments en els resultats obtinguts. De totes formes, cal tenir en compte que els pacients medicats han mostrat una major severitat clínica, la qual al mateix temps estava positivament correlacionada amb els qüestionaris olfactivos. Per tant, és plausible que la severitat clínica pugui també explicar els resultats olfactivos.

3. Línies d'investigació futures

Tal com hem comentat a nivell introductori, la funció olfactiva en el TA ha estat escassament abordada, per tant, les línies d'investigació futures són múltiples. A continuació, presentem les que considerem prioritàries en l'àmbit clínic i de recerca.

Donat que es tracta del primer estudi que investiga els dominis olfactivos de la sensibilitat olfactiva, reactivitat a les olors i consciència olfactiva en el TA, considerem que és necessari confirmar les nostres observacions inicials amb futurs estudis que abordin aquesta temàtica per tal d'obtenir evidències més robustes. En aquests sentit, seria interessant estudiar mostres més àmplies i utilitzar diversos estímuls olfactivos.

Seria valuós també investigar els correlats neurals del lligam entre el TA, la SHA i el processament olfactivo per tal d'aclarir la relació funcional entre aquests elements.

Realitzar estudis genètics amb bessons per tal de poder validar l'endofenotip de l'angoixa, la SHA i l'olfacte seria una altra línia d'investigació interessant.

Tal com hem indicat anteriorment, les nostres troballes plantegen la possibilitat de que les característiques olfàctories del TA siguin marcadors d'aquesta patologia. Ara bé, el caràcter transversal del present estudi no permet determinar si es tracta de marcadors d'estat o de tret. Per a respondre aquesta qüestió seria necessari realitzar mesures de la funció olfàctòria en varis moments del trastorn, és a dir, en fase activa i en fase de remissió.

I per últim, la major reactivitat a les olors dels pacients amb TA, i especialment en els que a més presenten la SHA, podria ser útil a nivell terapèutic. En aquesta línia, Abramowitz i Lichtenberg (2009) van publicar el cas d'un pacient amb TA que va ser tractat exitosament amb la tècnica del condicionament olfàctori hipnoterapèutic. Durant un estat d'hipnosi, el pacient associava l'olor amb una sensació de seguretat i autocontrol, el que li permetia afrontar de manera satisfactòria les crisis d'angoixa fora de les sessions terapèutiques. De totes formes, disposem de pocs estudis en l'àmbit de l'aromacologia i, per tant, necessitem acumular evidències científiques a fi de validar l'eficàcia dels tractaments terapèutics que impliquen els estímuls olfàctoris.

Una consideració, que no és pròpiament una línia de recerca, és que donada la importància que els pacients amb TA donen als estímuls olfàctoris i donada la major influència que aquests estímuls tenen en ells, seria interessant que en els contextos clínics els professionals tinguessin en compte aquesta peculiaritat i l'exploressin. Si bé els aspectes sensorials rarament apareixen en els textos psiquiàtrics, poden ser rellevants en la vida quotidiana de les persones amb TA i ens poden ajudar a entendre el seu comportament i a millorar el seu maneig.

CONCLUSIONS

D'acord amb els resultats exposats, les principals conclusions extretes d'aquest treball són les següents:

1.- Els pacients amb TA mostren una funció olfactiva incrementada a nivell de sensibilitat olfactiva (i.e. llindar de detecció més baix), reactivitat a les olors i consciència olfactiva en comparació amb els controls sans.

2.- En els pacients amb SHA, el patró sensorial anterior és més accentuat, és a dir, els pacients amb SHA tenen una major sensibilitat olfactiva (en concret, a fossa nasal dreta), són més reactius a les olors i mostren també una consciència olfactiva més elevada que els pacients sense SHA.

3.- L'ansietat i la SHA, probablement de forma independent, juguen un rol clau en les característiques olfactives dels pacients amb TA.

4.- La gravetat del TA està correlacionada amb la reactivitat a les olors i amb la consciència olfactiva, el que indica que aquestes dues dimensions olfactives són mesures sensibles a la severitat del TA. En canvi, la gravetat del trastorn no està associada al llindar olfactivi. D'aquí es desprèn que ni la severitat de l'angoixa ni la simptomatologia depressiva modulen la sensibilitat olfactiva en el TA.

5.- Les nostres troballes ens fan considerar la possibilitat de que la funció olfactiva incrementada pugui ser un marcador del TA i, per tant, un factor de risc per a desenvolupar la malaltia.

6.- Existeix una correlació positiva entre les variables olfactives, especialment entre els qüestionaris que mesuren reactivitat i consciència olfactiva.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Abramowitz, E.G., & Lichtenberg, P. (2009). Hypnotherapeutic olfactory conditioning (HOC): case studies of needle phobia, panic disorder, and combat-induced PTSD. *The International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 57, 184-197.
- Adams, R., & Victor, M. (1985). *Principles of Neurology*. New York: McGraw Hill.
- Akiyoshi, J., Hieda, K., Aoki, Y., & Nagayama, H. (2003). Frontal brain hypoactivity as a biological substrate of anxiety in patients with panic disorders. *Neuropsychobiology*, 47(3), 165-170.
- Al-Rawi, Z.S., Al-Aszawi, A.J., & Al-Chalabi, T. (1985). Joint mobility among university students in Iraq. *British Journal of Rheumatology*, 24, 326-331.
- Anderson, A.K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D.G., Glover, G., Gabrieli, J.D.E., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6, 196-202.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5a ed.)*. Washington: American Psychiatric Publishing.
- Arnold, S.E., & Trojanowski, J.Q. (1996). Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathologica*, 92, 217-231.
- Arshamian, A., Willander, J., & Larsson, M. (2011). Olfactory awareness is positively associated to odour memory. *Journal of Cognitive Psychology*, 23, 220-226.

- Asami, T., Hayano, F., Nakamura, M., Yamasue, H., Uehara, K., Otsuka, T., ... Hirayasu, Y. (2008) Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 62(3), 322-330.
- Asami, T., Yamasue, H., Hayano, F., Nakamura, M., Uehara, K., Otsuka T, ... Hirayasu, Y. (2009) Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Research*, 173(2), 128-134.
- Atanasova, B., Graux, J., El Hage, W., Hommet, C., Camus, V. & Belzung, C. (2008). Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 1315-1325.
- Barnett, R., Maruff, P., Purcell, R., Wainwright, K., Kyrios, M., Brewer, W., & Pantelis, C. (1999). Impairment of olfactory identification in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 29, 1227-1233.
- Baron, R.A. (1990). Environmentally induced positive affect: Its impact on self-efficacy, task performance, negotiation, and conflict. *Journal of Applied Social Psychology*, 20, 368-384.
- Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F.C., Kupers, R., & Ptito, M. (2011). Odor perception and odor awareness in congenital blindness. *Brain Research Bulletin*, 84, 206-209.
- Beighton, P., Solomon, L., & Soskolne CL. (1973). Articular mobility in an African population. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 32, 413-418.
- Benjamin, J., Zen-Bion, .IZ., Dannon, P., Schreiber, S., Meiri, G., Ofek, A., & Paltnik, A. (2001). Lack of association between joint hyperlaxity and, I: panic disorder, and II: reactivity to carbon dioxide in health volunteers. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 16, 189-192.

-
- Berglund, B., Berglund, U., Engen, T. & Ekman, G. (1973). Multidimensional analysis of twenty-one odors. *Scandinavian Journal of Psychology*, 14, 131-137.
- Bienvenu, O.J., Onyike, C.U., Stein, M.B., Chen, L.S., Samuels, K., Nestadt, G., & Eaton, W.W. (2006). Agoraphobia in adults: incidence and longitudinal relationship with panic. *The British of Journal Psychiatry*, 188, 432-38.
- Bisaga, A., Katz, J.L., Antonini, A., Wright, C.E., Margouleff, C., Gorman, J.M., & Eidelberg, D. (1998) Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 155(9), 1178-1183
- Bishop, S.J., Duncan, J., & Lawrence, A.D. (2004). State anxiety modulation of the amygdala response to unattended threat-related stimuli. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society of Neuroscience*, 24, 10364-10368.
- Boshuisen, M.L., Ter Horst, G.J., Paans, A.M., Reinders, A.A., & den Boer, J.A. (2002). rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biological Psychiatry*, 52(2), 126-135.
- Bossini, L., Fagiolini, A., Valdagno, M., Padula, L., Hofkens, T., & Castrogiovanni, P. (2009). Photosensitivity in panic disorder. *Depression and Anxiety*, 26, E34-36.
- Bossini, L., Frank, E., Campinoti, G., Valdagno, M., Caterini, C., Castrogiovanni, P., & Fagiolini, A. (2013). Photosensitivity and panic-agoraphobic spectrum: a pilot study. *Rivista di Psichiatria*, 48,108-112.
- Bravo, J., & Wolff, H. (2006). Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population: joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, 54, 515-523.

- Brown, T.A., & McNiff, J. (2009). Specificity of Autonomic Arousal to *DSM-IV* Panic Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. *Behaviour Research and Therapy*, *47*, 487-493.
- Bulbena, A. (2016). *Ansiedad. Neuroconectividad: la Re-Evolución*. Barcelona: Tibidabo ediciones.
- Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabr  A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P, ... Porges, S. (2017). Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminar in Medical genetics*, *175*, 237-245.
- Bulbena, A., Dur , J.C., Porta, M., Faus, S., Vallescar, R., & Martín-Santos, R. (1992). Clinical assessment of hypermobility of joints: assembling criteria. *The Journal of Rheumatology*, *19*, 115-122.
- Bulbena, A., Dur , J.C., Porta, M., Martín-Santos, R., Molina, L., ... Vallejo, J. (1993). Anxiety disorders in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatry Research*, *43*, 59-68.
- Bulbena, A., Gago, J., Martín-Santos, R., & Berrios, G.E. (2004). Anxiety disorder and joint laxity: a definitive link. *Neurology Psychiatry and Brain Research*, *11*, 137-140.
- Bulbena, A., Gago, J., Pailhez, G., Sperry, L., Fullana, M.A., & Vilarroya, O. (2011). Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: a 15-year follow-up cohort study. *General Hospital Psychiatry*, *33*, 363-370.
- Bulbena, A., Mallorquí-Bagu , N., Pailhez, G., Rosado, S., González, I., Rubi -Blanch, J., & Carbonell, J. (2014). Self-reported screening questionnaire for the assessment of Joint Hypermobility Syndrome (SQ-CH), a collagen

- condition, in Spanish population. *The European journal of psychiatry*, 28, 17-26.
- Bulbena, A., Pailhez, G., Aceña, R., Cunillera, J., Rius, A., Garcia-Ribera, C., ... Rojo, C. (2005). Panic anxiety, under the weather? *International Journal of Biometeorology*, 49, 238-243.
- Bulbena, A., Pailhez, G., Bulbena-Cabré, A., Mallorquí-Bagué, N., & Baeza-Velasco, C. (2015). Joint hypermobility, anxiety and psychosomatics: two and a half decades of progress toward a new phenotype. *Advances in Psychosomatic Medicine*, 34, 143-57.
- Burón, E., & Bulbena, A. (2013). Olfaction in affective and anxiety disorders: A review of the literature. *Psychopathology*, 46, 63-74.
- Burón, E., Bulbena, A., Barrada, J.R. & Pailhez, G. (2013). EROL scale: A new behavioural olfactory measure and its relationship with anxiety and depression symptoms. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 41(1), 2-9.
- Burón, E., Bulbena, A., Pailhez, G., & Bulbena-Cabré, A. (2011). The Spanish version of two olfactory scales: reliability and validity. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 4,187-194.
- Bystritsky, A., Pontillo, D., Powers, M., Sabb, F.W., Craske, M.G., & Bookheimer, S.Y. (2001). Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport*, 12(18), 3953-3957.
- Caldirola, D. Teggi, R., Bondi, S., Lopes, F.L., Grassi, M., Bussi, M., & Perna, G. (2011). Is there a hypersensitive visual alarm system in panic disorder? *Psychiatry Research*, 187, 387-391.
- Calhoun, G.G., & Tye, K.M. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nature Neuroscience*, 18, 1394-1404.

- Charney, D.S. (2003). Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 417, 38-50.
- Chechko, N., Wehrle, R., Erhardt, A., Holsboer, F., Czisch, M., & Samann, P.G. (2009). Unstable prefrontal response to emotional conflict and activation of lower limbic structures and brainstem in remitted panic disorder. *PLoS ONE* 4(5):e5537.
- Chen, D., & Dalton, P. (2005). The effect of emotion and personality on olfactory perception. *Chemical Senses*, 30, 345-351.
- Chupchik, G., Phillips, K., & Truong, H. (2005). Sensitivity to the cognitive and affective qualities of odours. *Cognition and Emotion*, 19, 121-131.
- Clepce, M., Reich, K., Gossler, A., Kornhuber, J., & Thuerauf, N. (2012). Olfactory abnormalities in anxiety disorders. *Neuroscience Letters*, 511, 43-46.
- Cortese, B.M., Leslie, K.R., Grubaugh, A., Yang, Q.X., & Uhde, T.W. (2014). Olfactory function and odor cue-reactivity in combat veterans with and without PTSD. *Neuropsychopharmacology*, 39, S229.
- Cortese, B.M., Leslie, K., & Uhde, T.W. (2015). Differential odor sensitivity in PTSD: Implications for treatment and future research. *Journal of Affective Disorders*, 179, 23-30.
- Croy, I., Symmank, A., Schellong, J., Hummel, C., Gerber, J., Joraschky, P., & Hummel, T. (2014). Olfaction as a marker for depression in humans. *Journal of Affective Disorders*, 160, 80-86.
- Dade, L.A., Zatorre, R.J. & Jones-Gotman, M. (2002). Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain*, 125, 86-101.

- Davidson, R.J. (2002). Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry*, 51, 68-80
- Davis, M., & Whalen, P.J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*, 6, 13-14.
- De Cristofaro, M.T., Sessarego, A., Pupi, A., Biondi, F., & Faravelli, C. (1993). Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biological Psychiatry*, 33(7), 505-512.
- Demattè, M.L., Endrizzi, I., Biasioli, F., Corollaro, M. L., Zampini, M., & Gasperi, F. (2011). Individual variability in the awareness of odors: demographic parameters and odor identification ability. *Chemosensory Perception*, 4, 175-185.
- DeMet, E., Stein, M.K., Tran, C., Chicz-DeMet, A., Sangdahl, C., & Nelson, J. (1989). Caffeine taste test for panic disorder: adenosine receptor supersensitivity. *Psychiatry Research*, 30, 231-42.
- De Wandele, I., Rombaut, L., Leybaert, L., Van de Borne, P., De Backer, T., Malfait, F., ... Calders P. (2014). Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44, 93-100.
- Domschke, K., Stevens, S., Pfleiderer, B., & Gerlach, A.L. (2010). Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clinical Psychology Review*, 30, 1-11.
- Doop, M.L. & Park, S. (2006). On knowing and judging smells: identification and hedonic judgment of odors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81, 317-319.

- Doty, R.L. (1991). Olfactory dysfunction in neurodegenerative disorders. In T.V. Getchell, R.L. Doty, L.M. Bartoshuk & L.B. Snow (eds.), *Smell and taste in health and disease* (pp. 735-751). New York: Raven Press.
- Doty, R.L. (2007). Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. *American Journal of Rhinology*, 21, 460-473.
- Doty, R.L., Brugger, W.E., Jurs, P.C., Orndorff, M.A., Snyder, P.J. & Lowry, L.D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & Behavior*, 20, 175-185.
- Doty, R.L., Gregor, T.P., & Settle, R.G. (1986). Influence of intertrial interval and sniff-bottle volume on phenyl ethyl alcohol odor detection thresholds. *Chemical Senses*, 11, 259-264.
- Doty, R.L., Saito, K. & Bromley, S.M. (2008). Disorders of taste and smell. En A.I. Basbaum, A. Kaneko, G.M. Shepherd, & G. Westheimer (Eds.), *The Senses: A Comprehensive Reference* (pp. 859-877). Oxford: Elsevier, Academic Press.
- Doty, R.L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the university of Pennsylvania smell identification test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & behaviour*, 32, 489-502.
- Doty, R.L., & Snow, J.B. (1987). Olfaction. In Goldman, J. (ed.), *The Principles and Practice of Rhinology* (pp. 761-785). New York: Wiley.
- Dresler, T., Guhn, A., Tupak, S.V., Ehlis, A.C., Herrmann, M.J., Fallgatter, A.J., ... Domschke, K.. (2013). Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *Journal of Neural Transmission*, 120(1), 3-29.

- Dresler, T., Hahn, T., Plichta, M.M., Ernst, L.H., Tupak, S.V., Ehlis, A.C., ... Fallgatter, A.J. (2011). Neural correlates of spontaneous panic attacks. *Journal of Neural Transmission*, 118(2), 263-269.
- Drevets, W.C. Orbitofrontal cortex function and structure in depression (2007). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 499-527.
- Eccles, J.A., Beacher, F.D., Gray, M.A., Jones, C.L., Minati, L., Harrison, N.A., & Critchley, H.D. (2012). Brain structure and joint hypermobility: relevance to expression of psychiatric symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 200, 508-509.
- Ehrlichman, H., & Bastone, L. (1992). The use of odour in the study of emotion. In S.V. Toller & G.H. Dodd (eds.), *Fragrance: The psychology and biology of perfume* (pp. 143-159). London: Elsevier Applied Science.
- Engel, K., Bandelow, B., Gruber, O. & Wedekind, D. (2009). Neuroimaging in anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission*, 116, 703-716.
- Eslinger, P.J., Damasio, A.R., & Van Hoesen, G.M. (1982). Olfactory dysfunction in man: Anatomical and behavioural aspects. *Brain and Cognition*, 1, 259-285.
- Everitt, B.J., & Robbins, T.W. (1997). Central cholinergic systems and cognition. *Annual Review of Psychology*, 48, 649-684.
- Fiore, A.M., Yah, X. & Yoh, E. (2000). Effects of a product display and environmental fragrancing on approach responses and pleasurable experiences. *Psychology of Marketing*, 17, 27-54.
- Fontaine, R., Breton, G., Dery, R., Fontaine, S., & Elie, R. (1990). Temporal lobe abnormalities in panic disorder: an MRI study. *Biological Psychiatry*, 27, 304-310.

Fruyer D. W., Lozano M., Bermudez de Castro J. M., Carbonell E., Arsuaga J., Radovic J., ... Bondioli L. (2011). More than 500,000 years of right-handedness in Europe. *Laterality*, 17, 1-19.

Fujiwara, A., Yoshida, T., Otsuka, T., Hayano, F., Asami, T., Narita, H., ... Hirayasu, Y. (2011). Midbrain volume increase in patients with panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65(4), 365-373.

Garakani, A., Bucjbaum, M.S., Mewmark, R.E., Goodman, C., Aaronson, C.J., Martinez, J.M., ... Gorman, J.M. (2007). The effect of doxapram on brain imaging with panic disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 17(10), 672-686.

Garcia-Campayo, J., Asso, E., Alda, M., Andres, E.M., & Sobradie, N. (2010). Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder: a case-control study. *Psychosomatics*, 51, 55-61.

Garcia-Campayo, J., Asso, E., & Alda, M. (2011). Joint hypermobility and anxiety: the state of the art. *Current Psychiatry Reports*, 13, 18-25.

Gazit, Y., Nahir, A.M., Grahame, R., & Jacob, G. (2003). Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *The American Journal of Medicine*, 115, 33-40.

Gorman, J.M., Kent, J.M., Sullivan, G.M. and Coplan, J.D. (2000). Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *American Journal of Psychiatry*, 157, 493-505.

Grahame, R. (2000). Pain, distress and joint hyperlaxity. *Joint Bone Spine*, 67, 157-63.

- Grahame, R., Bird, H.A., & Child, A. (2000). The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome. *The Journal of Rheumatology*, *27*, 1777-1779.
- Gross-Isseroff, R., & Lancet, D. (1988). Concentration-dependent changes of perceived odor quality. *Chemical Senses*, *13*, 191-204.
- Gross-Isserof, R., Luca-Haimovici, K., Sasson, Y., Kindler, S., Kotler, M., & Zohar, J. (1994). Olfactory sensitivity in major depressive disorder and obsessive compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *35*, 798-802.
- Gulpek, D., Bayraktar, E., Akbay, S.P., Capaci, K., Kayikcioglu, M., Aliyev, E., & Soydas, C. (2004). Joint hypermobility syndrome and mitral valve prolapse in panic disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *28*, 969-973.
- Gülsun, M., Yilmaz, M.B., Pinar, M., Tonbul, M., Celik, K., Ozdemir, B., ... Erbas, M. (2007). Thorax deformity, joint hypermobility and anxiety disorders. *Saudi Medical Journal*, *28*, 1840-1844.
- Hakim, A.J., & Grahame, R.A. (2003). A simple questionnaire to detect hypermobility: an adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain. *International journal of clinical practice*, *57*(3), 163-166.
- Han, D.H., Renshaw, P.F., Dager, S.R., Chung, A., Hwang, A., Daniels, M.A., ... Lyoo, I.K. (2008). Altered cingulate white matter connectivity in panic disorder patients. *Journal of Psychiatric Research*, *42*, 399-407.
- Hardy, C., Rosedale, M., Messinger, J.W., Kleinhaus, K., Aujero, N., Silva, H., ... Malaspina, D. (2012). Olfactory acuity is associated with mood and function in a pilot study of stable bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, *14*, 109-117.

Havlíček, J., Nováková, L., Vondrová, M., Kubena, A.A., Valentová, J., & Roberts, S.C. (2012). Olfactory perception is positively linked to anxiety in young adults. *Perception*, *41*, 1246-1261.

Hayano, F., Nakamura, M., Asami, T., Uehara, K., Yoshida, T., Roppongi, T., ... Hirayasu, Y. (2009). Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *63*(3), 266-276.

Hermesh H, Zohar J, Weizman A, Voet, H., & Gross-Isseroff, R. (1999). Orbitofrontal cortex dysfunction in obsessive-compulsive disorder? II. Olfactory quality discrimination in obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology: The journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *9*, 415-420.

Hirsch, A. (1999). Use of odors to alter learning capacity. United States Patent, number 5904916.

Hudry, J., Saoud, M., Amato, T., Daléry, J. & Royet, J.P. (2002). Ratings of different olfactory judgements in schizophrenia. *Chemical Senses*, *27*, 407-416.

Hughes, M. (2004). Olfaction, Emotion & the Amygdala: arousal-dependent modulation of long-term autobiographical memory and its association with olfaction: beginning to unravel the Proust phenomenon? *The Premier Journal for Undergraduate Publications in the Neurosciences*, *1*(1), 1-58.

Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E. & Kobal, G. (1997). "Sniffin' Sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, *22*, 39-52.

- Jellinek, L., & Köster, E.P. (1983). Perceived fragrance complexity and its relationship to familiarity and pleasantness II. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 34, 83-97.
- Jones-Gotman, M., & Zatorre, R.J. (1988). Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia*, 26, 387-400.
- Jüris, L., Andersson, G., Larsen, H.C., & Ekselius, L. (2013). Psychiatric comorbidity and personality traits in patients with hyperacusis. *International Journal of Audiology*, 52, 230-235.
- Kartalci, S., Dogan, M., Unal, S., Ozcan, A.C., Ozdemir, S., & Atmaca, M. (2011). Pituitary volume in patients with panic disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(1), 203-207.
- Kayser, R. (1985). Die exacte messung der luftdurchgangigkeit der nase. *Archives of Laryngology and Rhinology*, 3, 101-120.
- Keller, A. (2011). Attention and olfactory consciousness. *Frontiers in psychology*, 2, 380.
- Kelly, J.P., Wrynn, A.S. & Leonard, B.E. (1997). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression: an update. *Pharmacology and Therapeutics*, 74, 299-316.
- Kent, J.M., Coplan, J.D., Mawlawi, O., Martinez, J.M., Browne, S.T., Slifstein, M., ... Gorman, J.M. (2005). Prediction of panic response to a respiratory stimulant by reduced orbitofrontal cerebral blood flow in panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1379-1381.
- Kent, J.M., & Rauch, S.L. (2003). Neurocircuitry of anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports*, 5(4), 266-273.

- Kerr, R.M., & Grahame, R. (2003). *Hypermobility Syndrome: Diagnosis and Management for Physiotherapists*. London: Butterworths.
- Kim, J.E, Dager, S.R., & Lyoo, I.K. (2012). The role of the amygdala in the pathophysiology of panic disorder: evidence from neuroimaging studies. *Biology of Mood and Anxiety Disorders*, 2, 20.
- Kim, B., Yoo, E., Lee, J.Y., Lee, K.S., Choe, A.Y., Lee, J.E., ... Lee, S.H. (2013). The effects of the catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on white matter connectivity in patients with panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 147, 64-71.
- Koelega, H.S. (1994). Sex differences in olfactory sensitivity and the problem of generality of smell acuity. *Perceptual and Motor Skills*, 78, 203-213.
- Kosslyn, S.M. & Rosenberg, R.S. (2001). *Psychology: the brain, the person, the world*. Needham Heights (MA): Allyn and Bacon.
- Kopala, L.C., & Good, K.P. (1996). Olfactory identification ability in patients with panic disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 21, 340-342.
- Krusemark, E.A., & Li, W. (2012). Enhanced Olfactory Sensory Perception of Threat in Anxiety: An Event-Related fMRI Study. *Chemosensory Perception*, 5, 37-45.
- Krusemark, E.A., Novak, L.R., Gitelman, D.R., & Li, W. (2013). When the sense of smell meets emotion: anxiety-state-dependent olfactory processing and neural circuitry adaptation. *The Journal of Neuroscience: The official journal of the Society for Neurosciences*, 33, 15324-15332.
- Lai, C.H. (2011). Gray matter deficits in panic disorder: a pilot study of meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(3), 287-293.

- Lai, C.H., & Wu, Y.T. (2012). Fronto-temporo-insula gray matter alterations of first episode, drug-naive and very late-onset panic disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, *140*, 285-291.
- Laing, D.G., Legha, P.K., Jinks, A.L. & Hutchinson, I. (2003). Relationship between molecular structure, concentration and odor qualities of oxygenated aliphatic molecules. *Chemical Senses*, *28*, 57-69.
- Ledoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *23*, 727-738.
- Lepola, U., Nousiainen, U., Puranen, M., Riekkinen, P., & Rimon, R. (1990). EEG and CT findings in patients with panic disorder. *Biological Psychiatry*, *28*, 721-727.
- Li, W., Lopez, L., Osher, J., Howard, J.D., Parrish, T.B., & Gottfried, J.A. (2010). Right orbitofrontal cortex mediates conscious olfactory perception. *Psychological Science*, *21*, 1454-1463.
- Lin, P.I., & Shuldiner, A.R. (2010). Rethinking the genetic basis for comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes. *Schizophrenia Research*, *123*, 234-243.
- Locatelli, M., Bellodi, L., Perna, G., & Scarone, S. (1993). EEG power modifications in panic disorder during a temporolimbic activation task: relationship with temporal lobe clinical symptomatology. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *5*, 409-414.
- Long, Z., Medlock, C., Dziedzic, M., Shin, Y., Goddard, A.W., & Dydak, U. (2013). Decreased GABA levels in anterior cingulate cortex/medial prefrontal cortex in panic disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *44*, 131-135.

Maddock, R.J., Buonocore, M.H., Kile, S.J., & Garrett, A.S. (2003). Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport*, 14(3), 325-328.

Maddock, R.J., Buonocore, M.H., Copeland, L.E., & Richards, A.L. (2009). Elevated brain lactate responses to neural activation in panic disorder: a dynamic 1H-MRS study. *Molecular Psychiatry*, 14(5), 537-545.

Mallorquí-Bagué, N., Garfinkel, S.N., Engels, M., Eccles, J.A., Pailhez, G., Bulbena, A., & Critchley, H.D. (2014). Neuroimaging and psychophysiological investigation of the link between anxiety, enhanced affective reactivity and interoception in people with joint hypermobility. *Frontiers in Psychology*, 5, 1162.

Mallorquí-Bagué, N., Bulbena, A., Roé-Vellvé, N., Hoekzema, E., Carmona, S., Barba-Müller, E., ... Vilarroya, O. (2015). Emotion processing in joint hypermobility: A potential link to the neural bases of anxiety and related somatic symptoms in collagen anomalies. *European Psychiatry*, 30, 454-458.

Martin, G.N., Apena, F., Chaudry, Z., Mulligan, Z. & Nixon, C. (2001). The development of an attitudes towards the Sense of Smell Questionnaire (SoSQ) and a comparison of different professions' responses. *North American Journal of Psychology*, 3, 491-502.

Martín-Santos, R., Bulbena, A., Porta, M., Gago, J., Molina, L., & Duró, J.C. (1998). Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155(11), 1578-1583.

Martzke, J.S., Kopala, L.C. & Good, K.P. (1997). Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders: review and methodological considerations. *Biological Psychiatry*, 42, 721-732.

-
- Massana, G., Gastó, C., Junqué, C., Mercader, J.M., Gómez, B., Massana, J., ... Salamero, M. (2002). Reduced levels of creatine in the right medial temporal lobe region of panic disorder patients detected with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimage*, 16, 836-842.
- Massana, G., Serra-Grabulosa, J.M., Salgado-Pineda, P., Gastó, C., Junqué, C., Massana, J., & Mercader, J.M. (2003a). Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *American Journal of Psychiatry*, 160(3), 566-568.
- Massana, G., Serra-Grabulosa, J.M., Salgado-Pineda, P., Gasto, C., Junqué, C., Massana, J., ... Salamero M (2003b) Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 19(1), 80-90.
- McNish, K.A., & Davis, M. (1997). Olfactory bulbectomy enhances sensitization of the acoustic startle reflex produced by acute or repeated stress. *Behavioral Neuroscience*, 111, 80-91.
- Metherate, R., & Ashe, J.H. (1991). Basal forebrain stimulation modifies auditory cortex responsiveness by an action at muscarinic receptors. *Brain Research*, 559,163-167.
- Milad, M.R., & Rauch, S.L. (2007). The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 121, 546-61.
- Mishra, M.B., Ryan, P., Atkinson, P., Taylor, H., Bell, J., Calver, D. ... Grahame, R. (1996). Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Rheumatology*, 35, 861-866.
- Moberg, P.J., Agrin, R., Gur, R.E., Gur, R.C., Turetsky, B.I. & Doty, R.L. (1999). Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology*, 21, 325-340.

- Nishimura, Y., Tani, H., Fukuda, M., Kajiki, N., Inoue, K., Kaiya, H., ... Okazaki Y. (2007). Frontal dysfunction during a cognitive task in drug-naive patients with panic disorder as investigated by multi-channel near-infrared spectroscopy imaging. *Neuroscience Research*, 59(1), 107-112.
- Nishimura, Y., Tani, H., Hara, N., Inoue, K., Kaiya, H., Nishida, A., ... Okazaki, Y. (2009). Relationship between the prefrontal function during a cognitive task and the severity of the symptoms in patients with panic disorder: a multi-channel NIRS study. *Psychiatry Research*, 172(2), 168-172.
- Nordahl, T.E., Semple, W.E., Gross, M., Mellman, T.A., Stein, M.B., Goyer, P., ... Cohen, R.M. (1990). Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 3(4), 261-272.
- Nordahl, T.E., Stein, M.B., Benkelfat, C., Semple, W.E., Andreason, P., Zametkin, A., ... Cohen, R.M. (1998). Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorders. *Biological Psychiatry*, 44, 998-1006.
- Nováková, L., Valentová, J.V., & Havlíček, J. (2014). Engagement in olfaction related activities is associated with the ability of odor identification and odor awareness. *Chemosensory Perception*, 7, 56-67.
- Ogawa, S., Furukawa, T.A., Nakano, Y., Funayama, T., Watanabe, N., Noguchi, Y., & Sasaki, M. (2010). Interoceptive hypersensitivity as prognostic factor among patients with panic disorder who have received cognitive behavioral therapy. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 41, 325-329.
- Ohta, H., Yamagata, B., Tomioka, H., Takahashi, T., Yano, M., Nakagome, K., & Mimura, M. (2008). Hypofrontality in panic disorder and major depressive disorder assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Depression and Anxiety*, 25(12), 1053-1059.

- Onoda, N., Sugai, T., & Yoshimura, H. (2005). Odor intensity coding in the anterior piriform cortex. *Chemical Senses*, 30, 162-163.
- Ontiveros, A., Fontaine, R., Breton, G., Elie, R., Fontaine, S., & Dery, R. (1989). Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1, 404-408.
- Ottaviani, C., Cevolani, D., Nucifora, V., Borlimi, R., Agati, R., Leonardi, M., ... Brighetti, G. (2012). Amygdala responses to masked and low spatial frequency fearful faces: a preliminary fMRI study in panic disorder. *Psychiatry Research*, 203, 159-165.
- Outhred, T., Hawkshead, B.E., Wager, T.D., Das, P., Malhi, G.S., & Kemp, A.H. (2013). Acute neural effects of selective serotonin reuptake inhibitors versus noradrenaline reuptake inhibitors on emotion processing: Implications for differential treatment efficacy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37, 1786-1800.
- Pannekoek, J.N., van der Werff, S.J., Stein, D.J., & van der Wee, N.J. (2013). Advances in the neuroimaging of panic disorder. *Human Psychopharmacology*, 28(6), 608-611.
- Pansky, B., & Allen, D. (1980). *Review of Neuroscience*. New York: MacMillan Press.
- Pause, B.M., Adolph, D., Prehn-Kristensen, A., & Ferstl, R. (2009). Startle response potentiation to chemosensory anxiety signals in socially anxious individuals. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 74, 88-92.

Pause, B.A., Ferstl, R., & Fehm-Wolfsdorf, G., (1998). Personality and olfactory sensitivity. *Journal of Research in Personality*, 32, 510-518.

Pause, B.A., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J.B. & Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 35, 271-277.

Pause, B.M., Raack, N., Sojka, B., Göder, R., Aldenhoff, J.B., & Ferstl, R. (2003). Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology*, 40, 209-225.

Pfleiderer, B., Zinkirciran, S., Arolt, V., Heindel, W., Deckert, J., & Domschke, K. (2007). fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 8(4), 269-272.

Phan, K.L., Wager, T., Taylor, S.F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16, 331-348.

Pillay, S.S., Gruber, S.A., Rogowska, J., Simpson, N., & Yurgelun-Todd, D.A. (2006). fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: the cingulate gyrus-amygdala connection. *Journal of Affective Disorders*, 94(1-3), 173-181.

Pillay, S.S., Rogowska, J., Gruber, S.A., Simpson, N., & Yurgelun-Todd, D.A. (2007). Recognition of happy facial affect in panic disorder: an fMRI study. *Journal of Anxiety Disorders*, 21(3), 381-393.

Plailly, J., Amato, T., Saoud, M., & Royet, J.P. (2006). Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgments. *Neuroimage*, 29, 302-313.

- Plailly, J., Howard, J.D., Gitelman, D.R., & Gottfried, J.A. (2008). Attention to odours modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *Journal of Neuroscience*, *28*, 5257-5267.
- Potter, H. & Butters, N. (1980). An assessment of olfactory deficits in patients with damage to prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, *18*, 621-628.
- Price, J.L. (1990). Olfactory system. In G. Paxinos (ed.), *The Human Nervous System* (pp.390-403). San Diego: Academic Press.
- Protopopescu, X., Pan, H., Tuescher, O., Cloitre, M., Goldstein, M., Engelien, A., ... Silbersweig, D. (2006). Increased brainstem volume in panic disorder: a voxelbased morphometric study. *Neuroreport*, *17*(4), 361-363.
- Purdon, S.E., & Flor-Henry, P. (2000). Asymmetrical olfactory acuity and neuroleptic treatment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *44*, 221-232.
- Rabin, M.D. & Cain, W.S. (1989). Attention and learning in the perception of odor mixtures. In: D.G. Laing, W.S. Cain, R.L. McBride and B.W. Ache, (eds), *Perception of Complex Smells and Tastes* (pp. 173–188). Sydney: Academic Press.
- Rausch, R., & Serafetinides, E.A. (1975). Specific alterations of olfactory function in humans with temporal lobe lesions. *Nature*, *255*, 557-558.
- Raymond M., Pontier D., Dufour A.B., & Moller A. P. (1996). Frequency-dependent maintenance of left handedness in humans. *Proceedings Biological Sciences*, *263*, 1627-1633.
- Reiman, E.M., Raichle, M.E., Butler, F.K., Herscovitch, P., & Robins, E. (1984). A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature*, *310*(5979), 683-685.

- Reiman, E.M., Raichle, M.E., Robins, E., Butler, F.K., Herscovitch, P., Fox, P., & Perlmutter, J. (1986). The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 143(4), 469-477.
- Reiman, E.M., Raichle, M.E., Robins, E., Mintun, M.A., Fusselman, M.J., Fox, P.T., ... Hackman, K.A. (1989). Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Archives of General Psychiatry*, 46(6), 493-500.
- Rolls, E.T., Kringelbach, M.L. & De Araujo, I.E.T. (2003). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *European Journal of Neuroscience*, 18, 695-703.
- Roppongi, T., Nakamura, M., Asami, T., Hayano, F., Otsuka, T., Uehara, K., ... Hirayasu, Y. (2010). Posterior orbitofrontal sulcogyral pattern associated with orbitofrontal cortex volume reduction and anxiety trait in panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64(3), 318-326.
- Rotés-Querol, J., & Argany, A. (1957). La laxité articulaire comme facteur des alterations de l'appareil locomoteur. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Ostéo-articulaires*, 24, 535-539.
- Roy-Byrne, P.P., Craske, M.G., & Stein, M.B. (2006). Panic disorder. *Lancet*, 368, 1023-32.
- Royet, J.P., Plailly, J., Delon-Martin, C., Kareken, D.A. & Segebarth, C. (2003). fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage*, 20, 713-728.
- Sakai, Y., Kumano, H., Nishikawa, M., Sakano, Y., Kaiya, H., Imabayashi, E., ... Kuboki, T. (2005). Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport*, 16(9), 927-931.

-
- Sanches, S., Osório, F., Udina, M., Martín-Santos, R., & Crippa, J.A.S. (2012). Anxiety and joint hypermobility association: a systematic review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34(suppl 1), S53–S60.
- Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M., & Roland, P. (2000). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26, 735-745.
- Schablitzky, S., & Pause, B.M. (2014). Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression. *Frontiers in Psychology*, 7, 5:45.
- Segalàs, C., Labad, J., Alonso, P., Real, E., Subirà, M., Bueno, B., ...Menchón, J.M. (2011). Olfactory identification and discrimination in obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 28, 932-940.
- Shannahoff-Khalsa, D., & Golshan S. (2015). Nasal cycle dominance and hallucinations in an adult schizophrenic female. *Psychiatry Research*, 226, 289-294.
- Shin, L.M., & Liberzon, I. (2009). The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35,169-191.
- Schneider, F., Habel, U., Reske, M., Toni, I., Falkai, P., & Shah, N.J. (2007). Neural substrates of olfactory processing in schizophrenia patients and their healthy relatives. *Psychiatry Research*, 155, 103-112.
- Sim, H.B., Kang, E.H, &Yu, BhH. (2010). Changes in Cerebral Cortex and Limbic Brain Functions after Short-Term Paroxetine Treatment in Panic Disorder: An [F]FDG-PET Pilot Study. *Psychiatry Investigation*, 7, 215-219.
- Small, D.M., Jones-Gotman, M., Zatorre, R.J., Petrides, M. & Evans, A.C. (1997). Flavor processing: more than the sum of its parts. *Neuroreport*, 8, 3913-3917.

- Smeets, M.A.M., Schifferstein H.N.J., Boelema, S.R., & Lensvelt-Mulders, G. (2008). The Odor Awareness Scale: A New Scale for Measuring Positive and Negative Odor Awareness. *Chemical senses*, 33, 725-734.
- Smith T, Easton V, Bacon H, Jerman, E., Armon, K., Poland, F., & Macgregor, A.J. (2014). The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, 53, 114-122.
- Smith, T.O., Jerman, E., Easton, V., Bacon, H., Armon, K., Poland, F., & Macgregor, A.J. (2013). Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 33, 2709-2716.
- Sobanski, T., Wagner, G, Peikert, G., Gruhn, U., Schluttig, K., Sauer, H., & Schlosser, R. (2010). Temporal and right frontal lobe alterations in panic disorder: a quantitative volumetric and voxel-based morphometric MRI study. *Psychological Medicine*, 40(11), 1879-1886.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Desmond, J.E., Glover, G.H., Goode, R.L., Sullivan, E.V., & Gabrieli, J.D.E. (1998). Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature*, 392, 282-286.
- Sommerville, B.A., & Broom, D.M. (1998). Olfactory awareness. *Applied Animal Behaviour Science*, 57, 269-286.
- Somerville, L.H., Kim, H., Johnstone, T., Alexander, A.L., & Whalen, P.J. (2004). Human amygdala responses during presentation of happy and neutral faces: correlations with state anxiety. *Biological Psychiatry*, 55, 897-903.
- Song, C. & Leonard, B.E. (2005). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 627-647.

-
- Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S.M., & Bonfils, P. (2011). Olfactory system and emotion: Common substrates. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128(1), 18-23.
- Spiegelhalder, K., Hornyak, M., Kyle, S.D., Paul, D., Blechert, J., Seifritz, E., ... Feige, B. (2009). Cerebral correlates of heart rate variations during a spontaneous panic attack in the fMRI scanner. *Neurocase*, 15(6), 527-534.
- Stein, M.B., Simmons, A.N., Feinstein, J.S., & Paulus, M.P. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *American Journal of Psychiatry*, 164, 318-327.
- Strauss, G.P., Allen, D.N., Ross, S.A., Duke, L. A. & Schwartz, J. (2009). Olfactory Hedonic Judgment in Patients With Deficit Syndrome Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 860-868.
- Tanii, H., Nishimura, Y., Inoue, K., Hara, N., Nishida, A., Okada, M., ... Okazaki, Y. (2010). Frontal lobe dysfunction in panic disorder: a comparison of multichannel nearinfrared spectroscopy in monozygotic twins discordant for panic disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(2), E3-E4.
- Tonoike, M., Yamaguchi, M., Kaetsu, I., Kida, H., Seo, R. & Koizuka, I. (1998). Ipsilateral dominance of human olfactory activated centers estimated from event-related magnetic fields measured by 122-channel whole-head. Neuromagnetometer using odorant stimuli synchronized with respirations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 579-590.
- Trzesniak, C., Uchida, R.R., Araújo, D., Guimaraes, F.S., Freitas-Ferrari, M.C., Filho, A.S., ... Graeff, F.G. (2010). (1)H magnetic resonance spectroscopy imaging of the hippocampus in patients with panic disorder. *Psychiatry Research*, 182, 261-265.

- Turetsky, B.I., Moberg, P.J. (2009). An Odor-Specific Threshold Deficit Implicates Abnormal Intracellular Cyclic AMP Signaling in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 166, 226-233.
- Uchida, R.R., Del-Ben, C.M., Santos, A.C., Araujo, D., Crippa, J.A., Guimaraes, F.S., & Graeff, F.G. (2003). Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36, 925-929.
- Uchida, R.R., Del-Ben, C.M., Busatto, G.F., Duran, F.L., Guimaraes, F.S., Crippa, J.A., ... Graeff, F.G. (2008). Regional gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research*, 163(1), 21-29.
- Uhde, T.W., Berrettini, W.H., Roy-Byrne, P.P., Boulenger, J.P., & Post, R.M. (1987). Platelet [3H]imipramine binding in patients with panic disorder. *Biological Psychiatry*, 22, 52-58.
- Van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Witter, M.P., Merkelbach, J., Cath, D.C., ... van Dyck, R. (2005). Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry*, 62(8), 922-933.
- Vythilingam, M., Anderson, E.R., Goddard, A., Woods, S.W., Staib, L.H., Charney, D.S., & Bremner, J.D. (2000). Temporal lobe volume in panic disorder. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, 99, 75-82.
- Whalen, P.J., (1998). Fear, vigilance, and ambiguity: initial neuroimaging studies of the human amygdala. *Current Directions in Psychological Science*, 7, 177-188.

-
- Wiesmann, M., Kettenmann, B., & Kobal, G. (2004). *Functional Magnetic Resonance Imaging of Human Olfaction*. Oxford: Blackwell.
- Wiesmann, M., Kopietz, R., Albrecht, J., Linn, J., Reime, U., Kara, E., & Fesl, G. (2006). Eye closure in darkness animates olfactory and gustatory cortical areas. *Neuroimage*, 32, 293-300.
- Winston, J.S., Gottfried, J.A., Kilner, J.M. & Dolan, R.J. (2005). Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 25(39), 8903-8907.
- Wintermann, G.B., Donix, M., Joraschky, P., Gerber, J., & Petrowski, K. (2013). Altered Olfactory Processing of Stress-Related Body Odors and Artificial Odors in Patients with Panic Disorder. *Plos one* 15, e74655.
- Wittmann, A., Schlagenhaut, F., John, T., Guhn, A., Rehbein, H., Siegmund, A., & Ströhle, A. (2011). A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 261(3), 185-194.
- Wrzesniewski, A., McCauley, C., & Rozin, P. (1999). Odor and Affect: Individual Differences in the Impact of Odor on Liking for Places, Things and People. *Chemical Senses*, 24, 713-721.
- Wurthmann, C., Bogerts, B., Gregor, J., Baumann, B., Effenberger, O., & Dohring, W. (1997). Frontal CSF enlargement in panic disorder: a qualitative CT-scan study. *Psychiatry Research*, 76, 83-87.
- Wysocki, C.J., Pierce, J.D. & Gilbert, A.N. (1991). Geographic, cross-cultural, and individual variation in human olfaction. In T.V. Getchell, R.L. Doty, L.M. Bartoshuk and J.B. Snow. (eds), *Smell and taste in health and disease* (pp. 287-314). New York: Raven Press.

- Yoo, H.K., Kim, M.J., Kim, S.J., Sung, Y.H., Sim, M.E., Lee, Y.S., ... Lyoo, I.K. (2005). Putaminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *European Journal of Neuroscience*, 22(8), 2089-2094.
- Zald, D.H., Mattson, D.L. & Pardo, J.V. (2002). Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 2450-2454.
- Zald, D.H. & Pardo, J.V. (1997). Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 4119-4124.
- Zald, D.H. & Pardo, J.V., (2000). Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *International Journal of Psychophysiology*, 36, 165-181.
- Zatorre, R.J., Jones-Gotman, M., Evans., A.C., & Meyer, E. (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360, 339-340.