

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert
Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
Doctor medicinae (Dr. med.)
Vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Kyri-Kristin Lindner

aus München

Dresden, 2019

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin):

gez.: Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
2	EINLEITUNG	1
2.1	POSTTRAUMATISCHER RIECHVERLUST	1
2.2	FRONTALHIRN	3
3	ZIELSETZUNG DER STUDIE	9
3.1	HYPOTHESE	9
3.2	ERWARTETE ERGEBNISSE	10
4	MATERIAL UND METHODEN	10
4.1	PATIENTEN	10
4.2	METHODEN	10
4.2.1	RIECHTESTS	10
4.2.2	NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS	17
4.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	24
5	ERGEBNISSE	25
5.1	DESKRIPTIVE STATISTIK	25
5.1.1	PATIENTENKOLLEKTIV	25
5.1.2	POSTTRAUMATISCHE PATIENTEN	27
5.1.3	KONTROLLGRUPPE	28
5.2	KORRELATIONSPRÜFUNGEN	29
5.2.1	KORRELATION DER ERGEBNISSE DER RIECHTESTS MIT DEN ERGEBNISSEN DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTS	29
5.2.2	KORRELATION DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTS UNTEREINANDER	35
5.2.3	KORRELATION DER ERGEBNISSE DER RIECHTESTS MIT DER PUNKTZAHL DES BDI	36
6	DISKUSSION	39
6.1	METHODEN	40
6.1.1	RIECHTESTS	40
6.1.2	NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS	41
6.1.3	BECK DEPRESSIONS INVENTAR	43

6.2	ERGEBNISSE	43
6.2.1	ZUSAMMENHANG RIECHLEISTUNG MIT ERGEBNISSEN DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTS	43
6.2.2	ZUSAMMENHANG DISKRIMINATIONSLEISTUNG MIT PUNKTZAHL DES BECK DEPRESSIONS INVENTARS	48
7	AUSBLICK	50
8	ZUSAMMENFASSUNG	52
9	SUMMARY	53
10	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	V
11	LITERATURVERZEICHNIS	VII
12	ERKLÄRUNG ZUR ERÖFFNUNG DES PROMOTIONSVERFAHRENS	XIX
13	EINHALTUNG DER AKTUELLEN GESETZLICHEN VORGABE	XX
14	DANKSAGUNG	XXI
15	CURRICULUM VITAE	XXII
16	PUBLIKATIONEN	XXIV

1 Abkürzungsverzeichnis

SHT Schädel Hirn Trauma

PFC Präfrontaler Cortex

DLPFC dorsolateraler präfrontaler Kortex

EF exekutive Funktionen

VPFC ventraler präfrontaler Kortex

ACC anteriorer cingulärer Kortex

SDI Schwelle Diskrimination Identifikation

TMT Trail Making Test

COWA Controlled Oral Word Association Test

WCST Wisconsin Card Sorting Test

BDI Beck Depressions Inventar

PT posttraumatische Patienten

K Kontrollgruppe

OERPs olfaktorisch ereignis-korrelierte Potentiale

2 Einleitung

2.1 Posttraumatischer Riechverlust

Traumatische Verletzungen der Nase, des Mittelgesichtes oder Schädel-Hirn-Traumata können zu posttraumatischem Riechverlust führen (Costanzo und Zasler, 1992; Yousem et al., 1996; Kern et al., 2000; Welge-Lüssen und Hummel, 2009; Gudziol et al., 2014; Howell et al., 2018). Obwohl bei vielen Patienten die Verletzungen sehr variabel ausgeprägt ist, sind Traumata eine der häufigsten Ursachen für Riechstörungen (Costanzo und Zasler, 1992; Temmel et al., 2002; Damm et al., 2004; Reiter et al., 2004; Schofield et al., 2014). Schädel-Hirn-Traumata können, durch die von Menon und Kollegen verwendete Definition als „eine Veränderung der Funktion des Gehirns oder einem anderen Beweis eines pathologischen Zustands des Gehirns, ausgelöst durch eine externe Kraft“, beschrieben werden (Menon et al., 2010). Letztlich können jegliche Schweregrade von Schädel-Hirn Traumata (SHT) zu Riechproblemen führen, auch wenn insgesamt gesehen die Schwere der SHTs mit der Inzidenz von Riechstörungen zusammenhängt (Costanzo und Zasler, 1992; Costanzo und Miwa, 2006; Howell et al., 2018). Die genaue Inzidenz posttraumatischer Riechstörungen ist insgesamt schwer abzuschätzen, da bei vielen Patienten die Riechprobleme z.B. gar nicht auffallen, da häufig andere lebensbedrohliche Verletzungen im Vordergrund stehen (Costanzo und Zasler, 1992; Gudziol et al., 2014; Howell et al., 2018). Im Gegensatz zu Riechstörungen anderer Genese, treten posttraumatische Riechstörungen plötzlich auf. Meistens wird das vorangegangene Trauma erinnert und kann in der Anamnese durch den Patienten beschrieben werden (Tommel et al., 2002). Die Ursache für eine posttraumatische Riechstörung kann letztlich jede Verletzung zentraler Bestandteile der Riechbahn sein, wobei die häufigsten Verletzungsmuster direkte Verletzungen der frontalen oder der okzipitalen Region, die zu Coup-Contrecoup-Verletzungen führen, sind (Roberts et al., 2010; Coelho und Costanzo, 2016; Howell et al., 2018). In Bezug auf den Unfallmechanismus haben Costanzo und Becker 592 Patienten mit mittleren bis schweren SHTs untersucht und dabei festgestellt, dass die Häufigkeit der Riechstörungen in Abhängigkeit vom Unfallhergang zwischen 14% und 27% schwankte. Verkehrsunfälle mit dem PKW waren die häufigste Ursache für Kopfverletzungen (52%), wobei Stürze auf den Hinterkopf die häufigste Ursache von Riechstörungen, gefolgt von Unfällen mit Motorrad oder Fahrrad waren. Alter spielte als Prognosefaktor für das Auftreten posttraumatischer Riechstörungen keine Rolle, obwohl es eine Aussagekraft über die Wahrscheinlichkeit des Unfallhergangs liefern konnte: jüngere

Menschen waren eher an Verkehrsunfällen beteiligt wohingegen ältere Menschen wahrscheinlicher auf den Hinterkopf stürzten (Costanzo und Becker, 1986; Costanzo und Zasler, 1992; Coelho und Costanzo, 2016).

Allgemein lässt sich sagen, dass für eine regelrechte Riechfunktion ein ungehinderter nasaler Luftfluss, eine intakte nasale Schleimhaut und intakte Nervenbahnen von der Nasenhöhle bis zu den höheren kortikalen Zentren erforderlich sind. Dementsprechend lassen sich drei Hauptursachen posttraumatischer Riechstörungen zusammenfassen:

Verletzungen der Nase oder der Nasenpassage, Verletzung oder Abscherung der olfaktorischen Nerven sowie Quetschungen und Blutungen des olfaktorischen Gehirnparenchyms (Costanzo und Zasler, 1992; Callahan und Hinkebein, 1999; Crowe und Crowe, 2013; Howell et al., 2018). Verletzungen können dabei einzelne dieser Komponenten, aber auch mehrere kombiniert, betreffen (Coelho und Costanzo, 2016; Howell et al., 2018). Als Folge kann es zu qualitativen oder quantitativen Veränderungen der Riechwahrnehmung kommen. Qualitative Riechstörungen beinhalten komplette sowie unvollständige Riechverluste, sogenannte Anosmien bzw. Hyposmien. Qualitative Wahrnehmungsveränderungen können unterteilt werden in veränderte Riecheindrücke bei Vorliegen von Gerüchen (Parosmien) oder verzerrte Riecheindrücke ohne das tatsächliche Vorhandensein eines Geruchs (Phantosmien) (Varney und Meneffee, 1993; Hummel et al., 2011; Keller und Malaspina, 2013; Osborne-Crowley und McDonald, 2016).

Die Struktur der Nase bestimmt den nasalen Luftfluss und beeinflusst somit das Riechen (Leopold, 1988). Septumdeviationen und Polypen (Costanzo und Zasler, 1992) sowie Verletzungen des sinunasalen Traktes z.B. durch einen Bruch des Nasengerüsts oder Mittelgesichts können den normalen Luftfluss unterbrechen und somit verhindern, dass Gerüche das Riechepithel überhaupt erreichen. Genauso können Weichteilverletzungen wie z.B. Blutungen oder Narbenbildungen die Funktionalität des Geruchssinns beeinträchtigen, denn diese können die Ausatmung behindern und so zu Entzündungen, wie z.B. einer Rhinosinusitis, führen, die wiederum den Luftfluss und die Schleimhaut und somit das Riechvermögen beeinflussen. Meistens treten diese Läsionen jedoch eher einseitig und nicht beidseitig auf und führen daher eher zu einer Hyposmie als zu einer kompletten Anosmie. Die genaue Diagnostik der zugrundeliegenden Ursachen der Riechminderung ist jedoch entscheidend, da sie potenziell behandelbar sind (Coelho und Costanzo, 2016; Howell et al., 2018).

Der Nervus olfactorius besteht aus mehreren zusammengelagerten Riechfäden, den Fila olfactoria, die wiederum aus zusammengelagerten Axonen der Riechzellen der Riechschleimhaut bestehen (Schünke et al., 2006). Die filigranen Fila olfactoria treten durch Löcher in der Lamina cribrosa des Os ethmoidale hinauf zum zweiten Neuron, den Mitralzellen im Bulbus olfactorius (Schünke et al., 2006). Sie verlaufen am inferioren Anteil der Frontallappen und sind somit besonders empfindlich gegenüber Verletzungen. So können sie auch

bei geschlossenen SHTs oder verhältnismäßig moderaten Verletzungen Schaden nehmen. Die Fila olfactoria können durch nasale oder Schädel-Frakturen geschädigt werden: entweder durch einen direkten Bruch der knöchernen Lamina cribrosa oder durch sogenannte Coup-Contre-Coup Verletzungen. Coup-Contre-Coup Verletzungen entstehen v.a. durch Stürze auf den Hinterkopf, dabei kommt es zu einer plötzlichen Verlagerung des beweglichen Bulbus olfactorius und des Gehirns, wodurch Scherkräfte auf die unbeweglichen, in der Lamina cribrosa fixierten Fila olfactoria wirken. Hierbei kann es zu großen Abscherverletzungen oder sogar zum kompletten Abriss der Fila olfactoria kommen (Varney und Menefee, 1993; Costanzo und Miwa, 2006; Coelho und Costanzo, 2016). Tendenziell führen Abscherungsverletzungen der olfaktorischen Nervenfasern eher zu bilateralen Anosmien oder schweren Hyposmien (Howell et al., 2018). Dies tritt häufig in Verbindung mit Verletzung des angrenzenden orbitofrontalen Kortex auf (Varney, 1988; Malloy et al., 1993; Howell et al., 2018).

Bei schwereren SHTs können die olfaktorischen Strukturen des Gehirns einerseits direkt verletzt werden, andererseits können gravierende intrakranielle Verletzungen wie Blutungen, Ischämien oder Kontusionen den olfaktorischen Bulbus oder die olfaktorischen Nervenbahnen z.B. durch Kompression weiter schädigen (Yousem et al., 1996; Welge-Lüssen und Hummel, 2009). Da es bei intrakraniellen Verletzungen selten zu kompletten Anosmien kommt, vermutet man, dass die olfaktorischen kortikalen Projektionsbahnen bilateral sehr stark ausgebildet sind (Howell et al., 2018).

Da anatomisch bedingt häufig die Temporallappen sowie der präfrontale Kortex, speziell der orbitofrontale Kortex, betroffen sind, könnte ein Hinweis auf eine posttraumatische Riechstörung dementsprechend auch ein Hinweis auf eine Verletzung des orbitofrontalen Kortex sein und damit Fragen des neuropsychologischen Zustands des Patienten aufwerfen (Varney, 1988; Costanzo und Zasler, 1992; Varney und Menefee, 1993; Callahan und Hinkebein, 1999; Stuss, 2002; Roberts et al., 2010; Osborne-Crowley und McDonald, 2016; Howell et al., 2018).

2.2 Frontalhirn

„Alle Erfahrungen der Menschen, Emotionen, Motivation, Verhalten und Aktivität sind das Produkt der Funktion des Gehirns“ (Cummings und Mega, 2003). Es befindet sich in einem permanenten Austausch zwischen dem inneren „Ich“ und der äußeren Umwelt. Es ist in der Lage aus beiden „Welten“ Reize aufzunehmen, diese zu verstehen und auf unterschiedliche Weise darauf zu reagieren (Ventegodt et al., 2008). Umso mehr Informationen über die Umwelt aufgenommen werden, desto schwieriger wird es, diese zu verarbeiten. Die Fähigkeit diese Verarbeitungsprozesse zu bewerkstelligen, wird auch als kognitive Kontrolle bezeich-

net, für deren Umsetzung dem präfrontalen Kortex eine große Rolle zugesprochen wird (Miller und Cohen, 2001).

Der präfrontale Kortex (PFC) ist der mit am weitesten entwickelte Teil der Großhirnrinde, macht ein Drittel ihrer Fläche aus und befindet sich an ihrem rostralen Ende vor dem Zentralsulcus (Siddiqui et al., 2008). Der PFC erhält Efferenzen der mediodorsalen Kerngruppe des Thalamus und kontrolliert Verhalten, was weitgehend als menschlich definierend angesehen wird (Trimble, 1990; Miller und Cohen, 2001; Cummings und Mega, 2003; Squire et al., 2013; Fuster, 2015). Er besitzt ausgeprägte Verbindungen zu anderen Gehirnregionen. Die Informationen, die den präfrontalen Kortex erreichen, wurden bereits auf niedrigerer Ebene verarbeitet. Der PFC ist der einzige kortikale Anteil, welcher in der Lage ist kognitive und sensomotorische Informationen mit emotionalen und inneren Motiven zu verknüpfen und nach ihnen zu bewerten. Dadurch können Prioritäten gebildet und diese in zielgerichtete Handlungen umgesetzt werden, was Entscheidungsprozesse ermöglicht (Miller und Cohen, 2001; Royall et al., 2002; Hoffmann, 2013). Die Großhirnrinde kann anhand verschiedener Aspekte kategorisiert werden, z.B. anhand ihrer mikroskopischen Zytoarchitektur, also anhand von Zellgröße, Zelltypen, Zelldichte, der Gruppierung von Neuronen und nach Struktur der einzelnen Schichten. Eine der bekanntesten Einteilungen dieser Art erfolgte durch Korbinian Brodmann 1909. Er identifizierte Gehirnareale und ordnete ihnen Nummern zu (Brodmann, 1909; Loukas et al., 2011; Petrides et al., 2012; Amunts und Zilles, 2015). Dieses Prinzip dient auch heute noch als Basis für die Einteilung der Großhirnrinde.

Der PFC beinhaltet die Brodmann-Areale acht bis zwölf und 44 bis 47 der Regio frontalis sowie die Areale 24, 25 und 32 und wird dementsprechend selbst wiederum in Unterregionen eingeteilt (Cummings und Mega, 1994; Royall et al., 2002; Gruber et al., 2005; Salzman und Fusi, 2010). Er lässt sich in den dorsolateralen, den ventrolateralen, den frontopolaren, den orbitofrontalen und den medialen PFC einteilen (Ray und Zald, 2012). Motorische Funktionen gehen sowohl vom motorischen als auch vom okulomotorischen Kortex aus. Wohingegen für exekutive Funktionen, Persönlichkeit und Motivation der dorsolaterale präfrontale, der laterale orbitofrontale und der anteriore cinguläre Kortex ursächlich sind. Alle Unterregionen haben gemeinsam, dass sie vom Frontallappen ausgehen und exzitatorische glutamerge Fasern, die im Striatum enden, besitzen (Cummings und Mega, 1994).

Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) besteht aus dem lateralen Anteil von Areal 9 und dem gesamten Areal 46 und ist Teil des Archiokortex (Szczepanski und Knight, 2014; Ong et al., 2018). Seine kognitiven Vorgänge werden als exekutive Funktionen bezeichnet und bilden damit den Kern dessen, was allgemein unter Frontalhirnfunktionen verstanden wird (Cummings und Mega, 1994; Stuss und Levine, 2002). Obwohl der Begriff „exekutive Funktionen“ nicht genau definiert ist, ist man sich weitgehend einig, dass sie eine wichtige

Rolle in der Verhaltenskontrolle spielen (Miyake et al., 2000; Jurado und Rosselli, 2007; 2012). Ihnen wird zugesprochen, für die zielgerichtete Lösung komplexer Probleme essentiell zu sein. Man vermutet, dass man sie benötigt, um einen Plan zu schmieden, ihn umzusetzen, aber auch, um ihn bis zum Ende durchzuhalten (Jurado und Rosselli, 2007). Dafür muss man auf Erinnerungen bzw. Erfahrungen zurückgreifen und so selbstkontrolliert handeln können, dass einen Zufälle nicht aus dem Konzept bringen. Das Gegenteil ist der Fall - man muss das Verhalten auch an sich ändernde Situationen und Begebenheiten adäquat anpassen und dementsprechend inadäquates Verhalten unterdrücken können. Zusätzlich müssen motorische und verbale Reaktionen gesteuert werden (Cummings und Mega, 1994; Royall et al., 2002; Jurado und Rosselli, 2007). Für die Überprüfung dorsolateraler präfrontaler Schädigungen hat sich der Wisconsin Card Sorting Test etabliert, da man für seine erfolgreiche Durchführung viele der exekutiven Funktionen benötigt (Cummings und Mega, 1994; Szczepanski und Knight, 2014).

Läsionen des ventrolateralen PFC (VLPFC), welcher aus den Arealen 44,45 und 47 besteht, können Defizite z.B. in räumlichem Denken, inhibitorischer Kontrolle und Sprache verursachen (Szczepanski und Knight, 2014).

Der frontopolare oder rostrale PFC (rPFC) beinhaltet das Brodmann Areal 10 und liegt am anterioren Pol des präfrontalen Kortex (Boschin et al., 2015). Die frontale Polregion ist im Menschen besonders groß ausgeprägt und bildet wahrscheinlich die Spitze der kognitiven Hierarchie des präfrontalen Kortex. Seine genaue Funktion ist jedoch noch unklar. Hämodynamische Studien zeigten allerdings bereits, dass der rPFC in vielen, sehr unterschiedlichen kognitiven Prozessen eine wichtige Rolle spielt. So wird sogar gesagt, dass die Prozesse des Bewusstseins, an denen er beteiligt ist, wie z.B. autoethischem Bewusstsein und Selbsterkenntnis, so wesentlich sind, dass sie als typisch menschlich angesehen werden. (Stuss und Levine, 2002; Burgess et al., 2007; Boschin et al., 2015). Dennoch zeigten Läsionen dieser Region bis jetzt noch keine wirklichen Auffälligkeiten neuropsychologischer Tests oder größere Beeinträchtigungen von Intellekt. Zudem wurden keine Defizite des Gedächtnisses, der Sprache, motorischer Fähigkeiten, visueller Wahrnehmung oder Problemlösungsfähigkeiten festgestellt. Patienten zeigten jedoch Probleme im Alltag und in Situationen, bei denen keine genaue Verhaltensweise vorgegeben wurde, sondern eigene, flexible erfolgreiche Lösungsstrategien gefordert waren wie z.B. bei der Auswahl von Kleidung oder Essen. Zusätzlich zu diesen Schwierigkeiten mit flexiblen, variierenden Lösungsstrategien, hatten Patienten aber auch Probleme mit dem gegenteiligen, also verhältnismäßig konstantem, Verhalten (Burgess et al., 2007; Szczepanski und Knight, 2014). Letztendlich lassen sich die vermuteten Funktionen des rPFC unter dem Begriff Metakognition zusammenfassen, welche

Prospektion, Metagedächtnis, Reality Monitoring, Introspektion, Mentalisierung, Fähigkeit zur Selbstbeurteilung und Analogieschlüssen sowie der Wechsel zwischen äußerer und innerer Welt beinhaltet (Burgess und Wu, 2013; Szczepanski und Knight, 2014)

Der (laterale) orbitofrontale Kortex (OFC) entspringt den Brodmann Arealen 10 und 11. Er umfasst den ventralen medialen Anteil von Areal 12 und den ventralen lateralen Anteil von Areal 47 (Szczepanski und Knight, 2014). Er ist u.a. dafür verantwortlich, dass Verhalten empathisch, höflich und sozial angemessen ist. Dementsprechend sind Persönlichkeitsveränderungen die typischsten Symptome bei Verletzungen des OFC. Es kommt zu vermehrter emotionaler Instabilität, Taktlosigkeit, Stimmungsschwankungen, mangelnder Empathie und inadäquatem Sozialverhalten. Im Gegensatz dazu kann es bei vermehrter Stoffwechselaktivität des OFC zu Zwangsstörungen kommen, die durch übermäßiges Bemühen, sich sozial angemessen zu verhalten, geprägt sind (Bruin et al., 1991; Cummings und Mega, 1994).

Des Weiteren spielt OFC eine große Rolle im Belohnungssystem (Rolls et al., 1994; Rolls, 2004). Zudem ist der OFC eng mit der Verarbeitung von Schmecken, Riechen, visuellen und somatosensorischen Reizen verbunden (Rolls, 2004). Die olfaktorischen Fasern aus dem Bulbus stehen über den olfaktorischen oder piriformem Kortex mit dem medialen Anteil des OFC direkt in Verbindung. Zusätzlich projizieren die Fasern in den mediodorsalen Kern des Thalamus, der wiederum auch mit dem OFC verbunden ist, sodass auch noch eine indirekte Verbindung zwischen piriformem Kortex und OFC besteht. Im OFC treffen die, peripher sehr unterschiedlich verlaufenden, sensorischen Informationen aus Schmeck-, Riech- und Sehbahn zusammen. Er ist der Hauptsitz für olfaktorische Verarbeitung im Neokortex (Rolls und Baylis, 1994; Gottfried, 2006; Merrick et al., 2014). Eine große Besonderheit der Riechbahn ist die direkte Verbindung zwischen piriformem Kortex und OFC (Shepherd, 2007). Aufgrund dieser komprimierten und sehr privilegierten Lage der primären neokortikalen rezeptiven Rinde im OFC wird vermutet, dass das Riechvermögen eng mit dem Bewusstsein in Zusammenhang steht. So ist der OFC z.B. sehr wahrscheinlich an der bewussten Wahrnehmung von Gerüchen beteiligt (Gottfried, 2006; Shepherd, 2007; Hummel et al., 2011). Der OFC ist bei Schädel-Hirn-Traumata besonders häufig betroffen (Varney, 1988; Varney und Meneffee, 1993; Crowe und Crowe, 2013). Durch den besonders anfälligen bzw. empfindlichen Verlauf der olfaktorischen Nerven in dieser Region sind posttraumatische Riechstörungen eine häufige Folge von SHTs (Varney, 1988; Crowe und Crowe, 2013).

Der ventrale präfrontale Kortex (VPFC) besteht aus den medialen Anteilen der Areale 9 und 10 sowie aus den Arealen 24, 25 und 32 und wird meistens in zwei Bereiche aufgegliedert: den ventromedialen und den dorsomedialen PFC (Szczepanski und Knight, 2014; Ong et al., 2018). Er ist Teil des Paleokortex, welcher aus kaudalen orbitofrontalen bzw. olfaktorischen

Rindenanteilen entsteht (Bruin et al., 1991; Stuss und Levine, 2002). Bei Schäden im ventromedialen PFC sind soziale, emotionale und Werte-basierte Entscheidungsprozesse gestört (Szczepanski und Knight, 2014).

Der dorsomediale, und davon speziell der anteriore cinguläre Kortex (ACC), ist vermutlich wesentlich für die Motivation. Dementsprechend ist die auffälligste klinische Veränderung bei Schädigungen dieser Region apathisches Verhalten. Je nachdem, ob die Läsionen ein- oder beidseitig auftreten, äußert sich das Erscheinungsbild unterschiedlich schwer – im extremsten Fall als akinetischer Mutismus (Cummings und Mega, 1994) Außerdem wird der ACC mit der Unfähigkeit, Fehler zu erkennen, Problemen bei Konfliktlösung, emotionaler Instabilität, Unaufmerksamkeit und einem Mangel an Initiative in Verbindung gebracht (Szczepanski und Knight, 2014).

Entsprechend ihrer unterschiedlichen Herkunft bilden der DLPFC und der VPFC die dichotome Struktur des Frontallappens (Bruin et al., 1991). Vereinfacht lässt sich sagen, dass dem DLPFC kognitive und dem VPFC affektive Eigenschaften zugeordnet werden können (Stuss und Levine, 2002).

Nachdem nach Verletzungen unterschiedliche Schädigungsmuster beobachtet wurden, vermutete man, dass bestimmte Areale spezifische Funktionen hätten. Dies begründete die historische Läsionstheorie (Rorden und Karnath, 2004).

Pierre Paul Broca entdeckte 1860 das nach ihm benannte Broca Areal (García-Molina, 2012). Er stellte bei Patienten mit einer Aphasie nach ihrem Tod fest, dass die Mehrheit dieser Patienten Schäden in einer ähnlichen Region hatte und kam daher zu der Schlussfolgerung, dass man bestimmten Funktionen bestimmten Bereichen zuordnen können müsse (Friedrich et al., 2018). Einige Jahre später entdeckte Carl Wernicke, dass Verletzungen des linken posterioren Temporallappens zu Problemen des Sprachverständnisses führten (Rorden und Karnath, 2004).

Ein Patient mit Frontalhirnläsion war Phineas Gage. Phineas Gage arbeitete im September 1848 als Bauarbeiter an einer Eisenbahnstrecke als sich ihm, im Zuge eines Unfalls, eine Eisenstange von der linken Wange durch den frontalen Schädel bohrte, wie durch ein Wunder überlebte er (García-Molina, 2012). Obwohl er zunächst jegliche Langzeitschäden verneinte, schilderte sein Arzt Dr. John Martyn Harlow 1868 bei dem jährlichen Treffen der Massachusetts Medical Society Verhaltensänderungen von Phineas Gage. Er beschrieb den einst zuverlässigen und geachteten Vorarbeiter nun u.a. als launenhaft, respektlos, hartnäckig, und unberechenbar. Sein Verhalten habe sich nach seinem Unfall in einem solchen Ausmaß verändert, dass seine Bekannten ihn kaum wiedererkannten (Harlow, 1868; Damasio, 1994; García-Molina, 2012).

Der häufig benutzte Begriff Frontalhirnsyndrom wird meist nicht ganz eindeutig verwendet, bezieht sich aber in der Regel auf ein klinisches Syndrom, das mit funktionellen und strukturellen Veränderungen des präfrontalen Kortex einhergeht. Diese führen zu Veränderungen der Persönlichkeit, der Affektivität sowie des Verhaltens (Krudop und Pijnenburg, 2015). Zudem können Aphasien beobachtet werden: einerseits können sich diese von Broca- oder Wernicke-Aphasien abgrenzen, wenn Patienten tendenziell eher Probleme haben einen sinnvollen Zusammenhang ihrer Wörter zu finden, sich sozial angemessen zu äußern und zu Konfabulationen neigen (Trimble, 1990). Andererseits können Broca-Aphasien bei Verletzungen des inferioren prämotorischen sowie von Bereichen des linken präfrontalen Kortex auftreten. Außerdem können globale Aphasien auftreten, die durch Verletzungen frontaler, parietaler und temporaler Regionen entstehen (Cummings und Mega, 2003).

Cummings definierte drei verschiedene Formen von Frontalhirnsyndromen:

- ein orbitofrontales Syndrom, welches hauptsächlich durch Disinhibition und Impulsivität geprägt ist
- ein dorsolaterales präfrontales Syndrom, welches v.a. durch Probleme in exekutiven Funktionen auffällt
- ein mediales frontales Syndrom, welches Apathie und Akinesie beinhaltet

(Cummings und Mega, 2003).

Trotz der wesentlichen Unterschiede dieser Syndrome, haben sie eine große Gemeinsamkeit: alle sind durch den Verlust des inneren, willensmäßigen, selbstgenerierten Verhaltens, und folglich mit einer großen Anfälligkeit sowie Abhängigkeit von äußeren Einflüssen, auffällig (Cummings und Mega, 2003). Vereinfacht lassen sich fünf wesentliche Beeinträchtigungselemente von Frontalhirnsyndromen hervorheben: Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses und exekutiver Funktionen, Willenlosigkeit, Enthemmung und emotionale Dyskontrolle (Hoffmann, 2013).

Frontalhirnsyndrome klinisch zu diagnostizieren kann aufgrund ihrer Komplexität und Diversität sehr schwierig sein. Ward Halstead beobachtete, dass Patienten auch mit schweren Verletzungen des Gehirns teilweise noch sehr gut in IQ-Tests abschnitten, obwohl sie offensichtlich Probleme im Alltag hatten. Daher ging er davon aus, dass es noch eine weitere wichtige Komponente von Intelligenz geben müsse, die von den damaligen Tests nicht erfasst werden konnte. Er prägte den Begriff der biologischen Intelligenz, für die er die Frontallappen für entscheidend hielt. Biologische Intelligenz hat er dabei als wesentlich für verschiedene Formen des adaptiven Verhalten definiert (Reitan, 1994; Horton und Reynolds, 2015). Sein Schüler Ralph Reitan griff diese Theorie in seiner Forschung auf und war entscheidend daran beteiligt, dass sich die klinische Neuropsychologie etablierte (Horton und Reynolds, 2015). Die klinische Neuropsychologie setzt sich aus dem Verständnis der Beziehung des Gehirns und Verhaltens und der klinischen Anwendung dieses Wissens zusammen (Stuss

und Levine, 2002). Aus diesem Verständnis wurden u.a. einige neuropsychologische Tests entwickelt, die für die Diagnostik von Frontalhirnschäden verwendet werden können. Verletzungen des präfrontalen Kortex verändern eher die Art und Weise der Reaktion eines Patienten als die inhaltliche Reaktion. Patienten haben daher bei Tests meistens keine Probleme wegen eines mangelnden Wissenstandes, sondern eher aufgrund einer falschen Herangehensweise (Lezak et al., 2012). Da orbitofrontale Läsionen mit Anosmien einhergehen können (Varney, 1988; Trimble, 1990; Gottfried, 2006), könnten olfaktorische Defizite ein Marker für Läsionen des orbitofrontalen Kortex und somit eine Bereicherung neuropsychologischer Tests in der Diagnostik von Frontalhirnläsionen sein (Varney, 1988; Costanzo und Zasler, 1992; Malloy et al., 1993; Callahan und Hinkebein, 1999; Crowe und Crowe, 2013).

3 Zielsetzung der Studie

Bis jetzt lieferten mehrere Studien noch keine eindeutigen Ergebnisse, wie hoch die Vorhersagekraft des Ausmaßes posttraumatischer Riechstörungen über das neuropsychologische Outcome bzw. die Ergebnisse neuropsychologischer Tests wirklich ist (Varney, 1988; Varney und Menefee, 1993; Varney, 2002; Greiffenstein et al., 2003; Crowe und Crowe, 2013). Defizite dieser Studien waren allerdings u.a. ein retrospektives Studiendesign (Greiffenstein et al., 2002) oder eine subjektive Darstellung der Riechbeschwerden (Crowe und Crowe, 2013).

Das Ziel dieser Studie war also, Patienten, die über posttraumatische Riechstörungen klagten, im Rahmen einer prospektiven Studie objektiv auf ihr Riechvermögen hin zu testen und im Zusammenhang mehrere neuropsychologische Tests durchzuführen, die ein Spektrum von Frontalhirnfunktionen abdecken sollten.

Als Kontrollgruppe wurden Patienten mit Riechstörungen anderer Genese mit den gleichen Methoden untersucht.

3.1 Hypothese

Die Arbeitshypothese lautete somit, dass die Riechleistung posttraumatischer Patienten ein Hinweis auf Frontalhirnläsionen sein kann und dass Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen dementsprechend Probleme mit der Bearbeitung neuropsychologischer Tests haben.

3.2 Erwartete Ergebnisse

Es wurde erwartet, dass posttraumatische Patienten in den neuropsychologischen Tests schlechter als die Kontrollgruppe abschneiden würden und dass die neuropsychologische Leistung von dem Schweregrad der posttraumatischen Riechstörung abhängen würde.

4 Material und Methoden

4.1 Patienten

Die Probanden wurden aus der Sprechstunde des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde der TU Dresden rekrutiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden genehmigt und nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Als vorrangiges Einschlusskriterium wurde eine Riechstörung, die altersabhängig mit dem Sniffin' Sticks Test diagnostiziert wurde, definiert. Die Patienten mit Riechstörungen wurden in zwei Gruppen eingeteilt: zum einen Patienten, die eine Riechstörung infolge eines Traumas erworben hatten und zum anderen Patienten, bei denen aus verschiedenen anderen möglichen Gründen eine Riechstörung diagnostiziert wurde. Patienten mussten zudem mindestens 18 Jahre und selbstständig einwilligungsfähig sein. Sie wurden über die Studie, den Nutzen und die Verwendung der Daten aufgeklärt, woraufhin sie sich freiwillig entschieden, teilzunehmen.

Die Untersuchung erfolgte einmalig. Zuerst erfolgte ein orthonasaler Riechtest mit den sogenannten Sniffin' Sticks, dann ein retronasaler Riechtest mit Schmeckpulvern. Im Anschluss wurden verschiedene neuropsychologische Tests durchgeführt.

4.2 Methoden

4.2.1 Riechtests

4.2.1.1 Sniffin' Sticks

Die sogenannten Sniffin' Sticks der Firma Burghart Messtechnik GmbH sind eine Methode zur semi-objektiven Testung des orthonasalen Riechvermögens. Orthonasales Riechvermögen ist das Riechvermögen, das durch Einatmen und Schnüffeln der Düfte ausgelöst wird (Rombaux et al., 2006; Rumeau et al., 2016). Die Stifte ähneln Filzstiften, enthalten aber

statt Farben Duftstoffe. Die Testung besteht aus drei verschiedenen Anteilen: dem Schwellentest, dem Diskriminationstest und dem Identifikationstest (Abbildung 1)



Abbildung 1 Sniffin' Sticks Test mit Schwellentest oben links, Diskriminationstests oben rechts und Identifikationstest unten

Als erstes wird die „**Schwelle**“ getestet: Dabei will man herausfinden, ab welcher Stärke die Testperson zuverlässig Gerüche wahrnehmen kann (Hummel et al., 2011). In diesem Test gibt es 16 unterschiedlich starke Verdünnungen des Duftstoffes Phenylethylalkohol (Rosenduft) (Kühn et al., 2016), wobei von einer 4% Konzentration ausgegangen und über die 16 Stifte in einem Verhältnis von 1:2 verdünnt wird (Welge-Lüssen und Hummel, 2009). Der Stift mit der Nummer 16 enthält daher den schwächsten Geruch und die stärkste Verdünnung und der Stift mit der Nummer eins den stärksten Geruch mit der geringsten Verdünnung. Ein Stift, der den Duftstoff enthält, wird der Testperson immer in Kombination mit zwei anderen Stiften, die keinen Duftstoff enthalten, präsentiert. Die Präsentation erfolgt für ca. 3 Sekunden in einem Abstand von ungefähr zwei Zentimetern zwischen Stiftpitze und Nasenloch, sodass eine bakterielle Kontamination der Stifte relativ sicher vermieden werden kann (Hummel et al., 1997). Die Reihenfolge, in der die Stifte präsentiert werden, sollte dabei variieren. Die Person muss sich für den Stift entscheiden, der ihrer Meinung nach riecht bzw. falls dies nicht sicher möglich ist, sich für den Stift entscheiden, der am ehesten riechen könnte, sodass im Endeffekt immer eine Antwort gegeben werden muss. Dies entspricht

dem Prinzip der „forced choice“ (Welge-Lüssen und Hummel, 2009). Die Testperson trägt bei diesem Test eine Augenmaske, um zu verhindern, dass die richtigen Stifte über die farbliche Markierung erkannt werden können (Hummel et al., 1997).

Der Test sollte immer mit einer möglichst geringen Duftkonzentration begonnen werden. Wenn der duftende Stift nicht richtig erkannt wird, wird die Konzentration so lange gesteigert bis er das erste Mal richtig erkannt wird. Sobald der Stift erkannt wurde, wird die Testung mit den Stiften der gleichen Verdünnungsreihe wiederholt, um einen eventuellen Zufall durch richtiges Raten auszuschließen. Wird der Geruch beim zweiten Mal dann wieder nicht erkannt, wird die Konzentration weiter gesteigert. Wird der Geruch aber auch ein zweites Mal richtig erkannt, wählt man die nächst-niedrigere Konzentration. Man senkt die Konzentration solange bis der Geruch nicht mehr erkannt wird. Sobald dies geschieht, wird die Konzentration wieder gesteigert. Solange bis sie zweimal korrekt erkannt wurde. Dieses „Pendeln“ der Konzentrationen erfolgt sieben Mal, wobei die „Schwelle“ aus den letzten vier Wendepunkten berechnet wird (Abbildung 2).

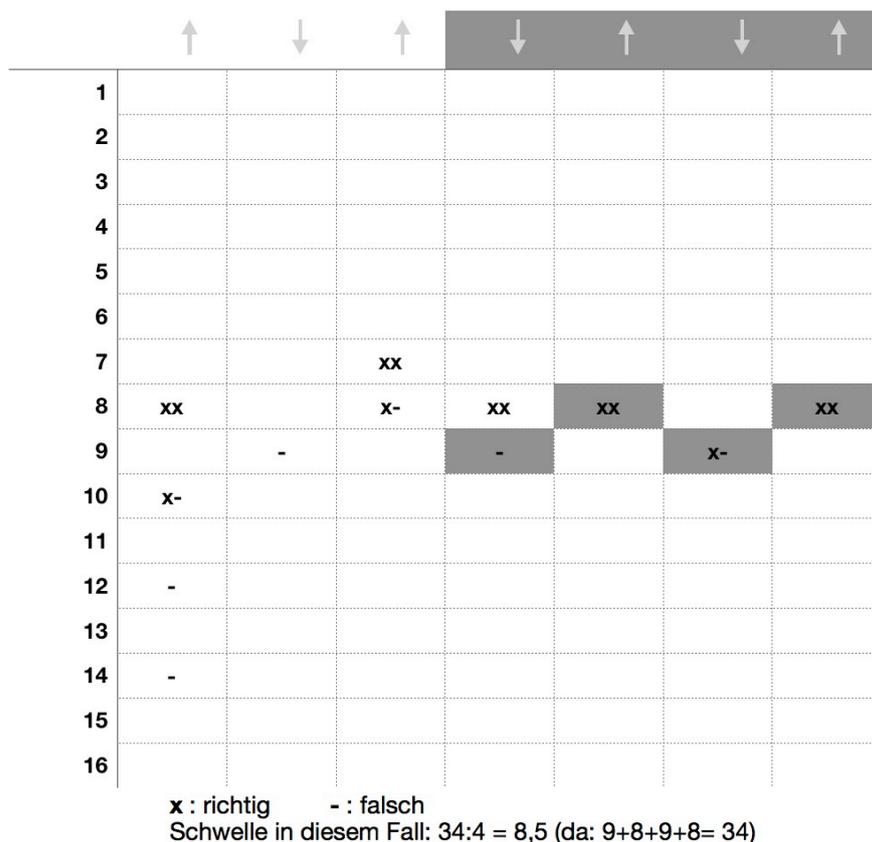


Abbildung 2 Beispiel für einen Testbogen eines Schwellentests. In grau sind die Wendepunkte dargestellt, aus denen der Schwellenwert berechnet wird.

Als nächstes folgt der Diskriminationstest. Hier werden der Testperson 16 Triplets der Sniffin' Sticks präsentiert. In jedem Triplet riechen zwei Stifte jeweils gleich und einer anders. Der

Proband muss sich hier für den Stift entscheiden, der seiner Meinung nach am ehesten anders riecht bzw. anders riechen könnte (Abbildung 3). Bei der Konzeption des Tests wurde speziell darauf geachtet, dass die ausgewählten Gerüche ähnlich intensiv sind (Hummel et al., 1997, S. 43).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	14	16
Rot																
Grün																
Blau																

| Der Stift mit der grünen Markierung ist der Stift, der anders riecht

Abbildung 3 Testbogen des Diskriminationstest

Zuletzt folgt der Identifikationstest. Bei diesem gibt es 16 einzelne Stifte, bei denen jeweils der korrekte Geruch benannt werden muss. Um die Auswahl einzugrenzen gibt es bei diesem Test zusätzlich ein kleines Heft mit vier Auswahlmöglichkeiten in Bild- und Wort-Form pro Stift (Abbildung 4). Die 16 richtigen Gerüche wurden ausgewählt, da sie besonders bekannt sind und eine ähnliche Intensität sowie eine besonders hohe Identifikationsrate unter Gesunden aufweisen konnten (Hummel et al., 1997).

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Schuhleder	Klebstoff	Gras
3	Honig	Vanille	Zimt	Schokolade
4	Schnittlauch	Zwiebel	Fichte	Pfefferminz
5	Kokos	Kirsche	Walnuss	Banane
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Gummibär	Lakritz	Kaugummi	Kekse
8	Terpentin	Gummi	Menthol	Senf
9	Knoblauch	Zwiebel	Sauerkraut	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Apfel	Orange
12	Senf	Pfeffer	Zimt	Gewürznelke
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Rum	Anis	Honig	Fichte
16	Fisch	Brot	Käse	Schinken

grau hinterlegte Antwortmöglichkeiten sind richtig

Abbildung 4 Antwortbogen Identifikationstest. Es werden vier Auswahlmöglichkeiten angeboten und zum Schluss die richtig beantworteten (grau hinterlegten Felder) addiert.

Bei dem Diskriminations- und Identifikationstest werden im Gegensatz zum Schwellentest „überschwellige“ Gerüche verwendet (Kühn et al., 2016).

Vereinfacht geht man davon aus, dass für die Bearbeitung der verschiedenen Untertests andere Erinnerungs- bzw. Gedächtnisfunktionen benötigt werden. Da zwei von drei Stiften im Schwellentest geruchslos sind und dementsprechend unauffällig sein sollten, wäre es möglich den Stift mit Geruch auch ohne Vergleich zu identifizieren. Bei dem Diskriminations- und dem Identifikationstest hingegen müssen die Stifte für eine korrekte Bearbeitung auf jeden Fall untereinander verglichen oder in Bezug zu bereits länger erinnerten Gerüchen gebracht werden. Dafür muss man sich die Gerüche länger merken können (Lötsch et al., 2008). Diskriminations- und Identifikationstest wird daher zugesprochen, tendenziell eher die komplexere, kortikale Verarbeitung zu überprüfen (Martzke et al., 1997; Welge-Lüssen und Hummel, 2009).

Wenn man diese einzelnen Testergebnisse zusammenrechnet, kommt man auf den SDI-Wert. Die Abkürzung SDI steht in diesem Fall für Schwelle, Diskrimination und Identifikation. Anhand dieses Wertes kann dann die orthonasale Riechleistung beurteilt werden. In jedem Untertest kann dabei maximal ein Wert von 16 und insgesamt somit 48 erreicht werden. Da

das Riechvermögen altersabhängig ist, erfolgt auch die Klassifikation der Riechleistung dem Patientenalter entsprechend (Abbildung 5).

	< 16 Jahre	16 - 35 Jahre	36 - 53 Jahre	> 53 Jahre
Normosmie	> 25	> 30,5	> 29	> 28
Hyposmie	16 - 25	16,5 - 30,5	16 - 29	16 - 28
Anosmie	< 16	< 16,5	< 16	< 16

Abbildung 5 Das Riechvermögen, eingeschätzt durch das Ergebnis der Sniffin' Sticks, dem SDI-Wert, wird abhängig vom Alter eingeschätzt.

4.2.1.2 Retronasal/Schmeckpulver

Beim retronasalen Riechvermögen erreichen die Gerüche das Riechepithel beim Essen, Trinken oder während der Ausatmung durch den Pharynx (Rombaux et al., 2006). Die retronasale kann mit der orthonasalen Riechleistung zusammenhängen, kann aber auch beispielsweise unabhängig von einer gestörten orthonasalen Riechfunktion noch intakt sein (Heilmann et al., 2002; Landis et al., 2005). Das Feinschmecken von Aromen wird vor allem über das Riechen wahrgenommen (Croy et al., 2014). Es wird mit Hilfe des „Schmeckpulver-Tests“ (Abbildung 6) gemessen. Dadurch, dass die Gerüche retronasal, also durch den Mund, aufgenommen werden, können sie Bereiche erreichen, die eher posterior in der Nasenhöhle liegen. Dort ist es wahrscheinlicher auf Riechepithel zu treffen, als in den eher anterioren Bereichen. Das retronasale Riechen scheint weniger durch das Alter beeinflusst zu werden, als das orthonasale Riechen. Dennoch schneiden Frauen retronasal ebenfalls tendenziell besser ab (Croy et al., 2014). Bei Riechstörungen, die schleichend entstehen, wird vermutet, dass Patienten über retronasale Prozesse Kompensationsmechanismen für das abnehmende orthonasale Riechvermögen entwickeln können. Dies scheint bei Riechstörungen mit einem plötzlichen Einsetzen wie bei posttraumatischem Riechverlust nicht möglich, weswegen Patienten typischerweise im Feinschmecken ebenfalls beeinträchtigt sind (Rombaux et al., 2006).

Die retronasale Testung erfolgt mit der aufeinanderfolgenden Gabe von 20 verschiedenen Pulvern. Diese sind zum Großteil Gewürze oder andere getrocknete Lebensmittel (Abbildung 7). Sie müssen in den Mund aufgenommen und dann mit Hilfe einer Liste, die zu jedem Pulver vier Auswahlmöglichkeiten in Wortform anbietet, benannt werden. Die jeweils ablenkenden Auswahlmöglichkeiten haben eine ähnliche Geschmacksrichtung wie die richtige Probe. So wurden z.B. zu der richtigen Antwort Zwiebel die falschen Antworten Geräuchertes, Salsami und Schnittlauch und nicht z.B. Erdbeere zugeordnet. Dies soll die richtige Identifikation über die zusätzliche gustatorische Komponente erschweren (Croy et al., 2014).

Bei diesem Test wird ebenfalls das Prinzip der „forced choice“ angewendet. Zwischen den einzelnen Proben sollte der Proband jeweils den Mund mit etwas Wasser spülen. Für jedes richtig erkannte Pulver gibt es einen Punkt. Am Ende werden diese addiert. Die Summe entspricht dem Ergebnis des retronasalen Schmeckpulvertests. Die maximale erreichbare Punktzahl in diesem Test ist 20. So bietet der Schmeckpulvertest ebenfalls eine Möglichkeit, Riechvermögen quantitativ zu überprüfen (Landis et al., 2005).



Abbildung 6 Die Schmeckpulver des Schmeckpulvertests werden dem Patienten mit kleinen Löffeln in den Mund gegeben. Um die Identifikations-Möglichkeiten einzuschränken gibt es ein Heft mit je vier Antwortmöglichkeiten dazu.

1	Zimt	Muskat	Kaffee	Kakao
2	Kirsche	Banane	Honig	Vanille
3	Zimt	Honig	Karamel	Kakao
4	Wacholder	Karamel	Muskat	Kakao
5	Birne	Himbeere	Ananas	Weintrauben
6	Himbeere	Erdbeere	Orange	Kirsche
7	Knoblauch	Schinken	Schnittlauch	Sellerie
8	Erdbeere	Johannisbeere	Apfel	Mandarine
9	Anis	Kümmel	Gewürznelke	Dill
10	Kakao	Zimt	Kaffee	Muskat
11	Milch	Kokosnuss	Vanille	Banane
12	Fisch	Schnittlauch	Brot	Geräuchertes
13	Senf	Curry	Käse	Gurke
14	Schnittlauch	Geräuchertes	Zwiebel	Salami
15	Sauerkraut	Knoblauch	Pizza	Gewürzbrot
16	Pilze	Brot	Fisch	Weißwein
17	Ingwer	Senf	Paprika	Curry
18	Zitrone	Sauerkirsche	Johannisbeere	Grapefruit
19	Paprika	Ingwer	Senf	Curry
20	Möhren	Petersilie	Schnittlauch	Sellerie

die grau unterlegten Antwortmöglichkeiten sind richtig

Abbildung 7 Antwortbogen des Schmeckpulvertests: pro Schmeckpulver gibt es vier Antwortmöglichkeiten ähnlicher Geschmacksrichtungen. Zur Auswertung werden die richtig beantworteten Felder (grau) addiert.

4.2.2 Neuropsychologische Tests

„Neuropsychologische Einschätzungen sind quantitative, standardisierte Methoden, um die komplexesten Aspekte menschlichen Verhaltens wie Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Gedächtnis, Sprache, Bauen und Zeichnen, logisches Denken, Problemlösung, Beurteilung, Planen und emotionale Prozesse zu messen“ (Lezak et al., 2012).

Neuropsychologisch bedeutet, dass jegliche Ergebnisse direkt mit der Funktion des Gehirns in Bezug stehen (Lezak et al., 2012), wie z.B. die Einschätzung der Beziehung eines direkten Effekts einer Verletzung des Gehirns und psychologischer Faktoren, die aus dieser Verletzung resultieren (Vakil, 2012). Bei der neuropsychologischen Testung sollten verschiedene Komponenten kognitiver Leistung berücksichtigt werden (Vakil, 2012). Zu Funktionen kognitiver Leistung der Frontallappen gehören exekutive Funktionen, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeitssteuerung, Planungs- und Problemlösungsstrategien, Set-Shifting sowie Inhibition (Stuss und Levine, 2002; Demakis, 2004). Klassischerweise werden für die Messung u.a. der

Trail-Making-Test, Wortflüssigkeitstests wie der COWA sowie der Wisconsin Card Sorting Test verwendet (Trimble, 1990; Stuss und Levine, 2002; Demakis, 2004). Zur Testung der Aufmerksamkeit wurde in dieser Studie der d2-R Test verwendet. Läsionen des PFC können affektive Beeinträchtigungen wie z.B. Störungen von Sozialverhalten und emotionaler Kontrolle verursachen (Stuss und Levine, 2002). Zur Messung einer möglicherweise affektiven Komponente im Sinne einer Depression wurde das BDI verwendet (Strunk und Lane, 2016).

4.2.2.1 Trail Making Test von Reitan, R.M. & Wolfson, D.

Der sehr häufig verwendete neuropsychologische Test ist ein Bestandteil der Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery, die ursprünglich für die Testung von Frontalhirnschäden entwickelt wurde (Wilson, 1991; Rabin et al., 2005). Er ermöglicht eine relativ einfache Überprüfung exekutiver Funktionen wie Aufmerksamkeit, visuelles Scannen, graphomotorische Geschwindigkeit und mentale Flexibilität (Armstrong et al., 2008; Kubo et al., 2008; Bauman Johnson et al., 2010; Misdraji und Gass, 2010; Lee et al., 2014). Es wurde gezeigt, dass Aufgaben, die multidimensionale exekutive Funktionen beinhalten, umso besser durchgeführt werden konnten, desto besser der PFC mit anderen Gehirnregionen verbunden ist (Lee et al., 2014). Der PFC wird als Koordinator eines komplex miteinander verbundenen Netzwerks von unterschiedlichen Funktionen und Bereichen angesehen (Miller und Cohen, 2001; Lee et al., 2014).

In der verwendeten Form A ist er ein Zahlenverbindungstest: Die Zahlen von 1-25, die jeweils in einem Kreis und durcheinander auf einem DIN-A4 Blatt abgebildet sind, sollen in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich mit einem Stift verbunden werden. Dabei wird die Zeit gestoppt. Der Test wird viermal jeweils mit unterschiedlicher Sortierung der Zahlen durchgeführt, sodass am Ende ein Mittelwert der Zeiten bestimmt werden kann.

4.2.2.2 Controlled Oral Word Association Test

Der Controlled Oral Word Association Test, abgekürzt COWA, überprüft die Wortflüssigkeit sowie den Wortschatz (Ross, 2003). Wortflüssigkeit wird als ein empfindlicher Parameter exekutiver Funktionen und Sprachkompetenz betrachtet (Stuss, 2002). Die Wortflüssigkeit kann durch Beeinträchtigungen der Spontanität, der Initiative, Aufmerksamkeit sowie verbaler Produktivität unter eingeschränkten Such- und Wiederabrufungsbedingungen gestört sein (Levin et al., 2001; Stuss, 2002). Der Test erfordert mehrere komplexe Funktionen wie das Beibehalten von ausgewählten Mustern, Abfragen von Informationen sowie den Einsatz des Kurzzeitgedächtnisses (Benton et al., 1994). Denn zum einen muss man wissen, welche Wörter man bereits verwendet hat, aber zum anderen muss man auch zwischen Wörtern wechseln und sich auf andere Herangehensweisen, um neue Wörter zu finden, einlassen

können (Levin et al., 2001). Patienten mit linksseitigen Frontalhirnläsionen schnitten in Studien bei der Überprüfung der Wortflüssigkeit deutlich schlechter ab als Patienten mit rechtsseitigen Frontalhirnläsionen. Daher geht man davon aus, dass linksseitige Frontalhirnläsionen die Wortflüssigkeit besonders beeinträchtigen (Benton, 1968; Miceli et al., 1981; Crowe, 1992). Allerdings schnitten Patienten mit beidseitigen frontalen Läsionen noch schlechter ab (Benton, 1968; Crowe, 1992; Levin et al., 2001).

Bei dem COWA sollen jeweils in einer Minute möglichst viele Wörter zu entweder vorgegebenen Anfangsbuchstaben oder Kategorien aufgeschrieben werden. Die ausgewählten Anfangsbuchstaben B, F und L gehören dabei zu den häufigsten Anfangsbuchstaben der deutschen Sprache, wobei der erste verwendete Buchstabe (B) am häufigsten vorkommt und dann die Häufigkeit über die weiteren Buchstaben (F und L) immer mehr abnimmt (Lezak und Lezak, 1995). Bei den Kategorien Supermarkt oder Tiere/Pflanzen/Möbel ist es egal mit welchem Buchstaben die Wörter beginnen, es sollen generell alle Wörter, die in diese Kategorien fallen, aufgeschrieben werden.

Allgemein dürfen allerdings keine Eigennamen wie z.B. Vornamen (Berta) oder Städte- und Ländernamen (Brüssel, Belgien) sowie Wörter des gleichen Wortstammes (Bauarbeiter und bauen) verwendet werden. Alle geschriebenen Wörter mit den Buchstaben B, L und F werden addiert sowie jeweils die Wörter der ersten und der zweiten Kategorie. Außerdem wird eine Gesamtfehlerzahl berechnet, wobei unterschieden wird zwischen Perseverationen, also Wiederholungen des gleichen Wortes, und Fehlern anderer Art. Perseverationen werden auch im Wisconsin Card Sorting Test beobachtet und gelten dort als typisch für Frontalhirnläsionen (Milner, 1963).

4.2.2.3 Wisconsin Card Sorting Test

Der Wisconsin Card Sorting Test oder kurz WCST ist der am häufigsten verwendete Test, um exekutive Funktionen und damit Frontalhirnfunktionen zu messen (Eling et al., 2008). Bei ihm soll man abstrakte Kategorien und mögliche Veränderungen erkennen und sich diesen anpassen. (Anderson et al., 1991; Eling et al., 2008). Die ursprüngliche Version des WCST bestand aus 128 Karten. Da diese sich aber als relativ lange und dadurch klinisch unpraktisch darstellte, wurde eine Version mit der Hälfte der Karten, also 64, entwickelt (Sherer et al., 2003). Diese Variante wurde auch in dieser Studie verwendet.

Es gibt vier Orientierungskarten: eine Karte mit einem roten Punkt, eine mit zwei grünen Sternen, eine mit drei gelben Quadraten und eine mit vier blauen Kreuzen. Die anderen 64 Karten haben als mögliche Symbole jeweils Kreise, Sterne, Quadrate oder Kreuze, die eine der vier möglichen Farben: rot, grün, gelb oder blau haben und eine Anzahl von eins, zwei, drei oder vier. Diese Karten sollen den Orientierungskarten einer Regel entsprechend zugeordnet werden, wobei drei mögliche Regeln in Frage kommen: entweder gleiche Farbe, glei-

che Form oder gleiche Anzahl. Dem Probanden wird nicht gesagt welche Regel gilt, sondern er muss diese, durch das Legen der Karten, selbstständig herausfinden. D.h. er legt die erste Karte nach seinem eigenen Gefühl und bekommt von dem Testenden die Rückmeldung, ob diese Karte falsch oder richtig gelegt wurde. Über die Rückmeldung soll der Proband die Regel erkennen und ihr folgen. Wenn er zehn Karten hintereinander richtig gelegt hat, ändert sich die Regel ohne Vorwarnung. Der Proband soll dies erkennen und nun der neuen Regel folgen. Erkennt der Proband die Regel nicht oder schafft es nicht, die Regel zehnmal hintereinander richtig zu befolgen, bleibt die Regel solange bestehen, bis er zehn aufeinanderfolgende Karten richtig gelegt hat. Der Test gilt als beendet, wenn alle 64 Karten gelegt wurden.

Für eine erfolgreiche Durchführung dieses Tests muss also geplant und zielgerichtet gehandelt werden können, sodass das erforderliche und gewünschte Verhalten erlernt, durchgeführt und aufrechterhalten werden kann. Dafür muss man über eine gewisse kognitive Flexibilität und Impulskontrolle verfügen sowie auf Feedback reagieren können, sodass man auch auf eventuelle Änderungen der Regeln angemessen reagieren kann (Sherer et al., 2003; Szczepanski und Knight, 2014).

1963 stellte die Psychologin Brenda Milner in ihrer Studie *Effects of different brain lesions on card sorting: the role of the frontal lobes* (Milner, 1963) fest, dass Patienten mit Schäden des dorsolateralen Präfrontalen Kortex Probleme haben, sich an neue Regeln zu gewöhnen. So erkennen Patienten mit Frontalhirnläsionen zwar meistens problemlos die erste Regel, können ihr Verhalten aber tendenziell schwerer an sich ändernde Regeln anpassen. Sie nannte dieses Phänomen Perseveration und überlegte sich, dass dies das Resultat einer mangelnden Unterdrückung des Antwortimpulses sei. (Miller und Cohen, 2001; Eling et al., 2008; Nyhus und Barceló, 2009). Perseverative Fehler werden als typisch für Frontalhirnläsionen gesehen. Zusätzlich tendieren Patienten mit Frontalhirnläsionen aber auch dazu, zufällige, nicht-perseverative Fehler zu machen. Dies wird mit Aufmerksamkeitsproblemen begründet (Barceló und Knight, 2002; 2014).

Für die Auswertung werden die korrekt gelegten Karten als Summe sowie in Prozent angegeben. Dementsprechend wird die Fehlerzahl durch die falsch gelegten Karten berechnet, wobei diese in perseverative und nicht-perseverative Fehler aufgeteilt werden. Perseverative Fehler sind Fehler, die gemacht wurden, weil weiter die vorherige Regel statt der neuen Regel beachtet wurde. Sie sind das Maß für die Anpassungs- bzw. Veränderungsfähigkeit des Verhaltens (Cummings und Mega, 2003). Nicht-perseverative Fehler sind alle anderen Fehler. Des Weiteren wird ausgewertet, wie viele Versuche für das Abschließen der 1. Kategorie gebraucht wurden und wie viele Kategorien insgesamt erreicht wurden. Die Kategorien sind dabei ein Bewertungskriterium für die Fähigkeit, Verhalten aufrecht erhalten zu können (Cummings und Mega, 2003). Als letztes Bewertungskriterium wird beachtet, ob es zum so-

genannten Misslingen kam. Misslingen bedeutet, dass der Proband nach fünf oder mehr richtig gelegten Karten mindestens eine Karte falsch legt.

4.2.2.4 D2-R Test

Der d2-R Test ist ein Durchstreichtest zur Überprüfung der Aufmerksamkeit, der ursprünglich für die Prüfung der Krafftahreignung entwickelt wurde. Die Version d2-R ist dabei bereits die überarbeitete und weiterentwickelte Variante (Brickenkamp et al., 2015). Bei dem d2-R Test sind in 14 Zeilen die Buchstaben d und p mit einer variierenden Anzahl von Strichen über und/oder unter dem jeweiligen Buchstaben angeordnet. Der Proband hat pro Zeile 20 Sekunden Zeit und soll alle Buchstaben d mit insgesamt zwei Strichen markieren, wobei beide Striche über dem d, beide Striche unter dem d oder ein Strich über und ein Strich unter dem d stehen können. Ziel- und Nicht-Ziel-Objekte sind sich also einerseits sehr ähnlich, andererseits gibt es mehrere Varianten des Ziel-Objekts. Dies verkompliziert die zielorientierten Bottom-Up-Prozesse sowie die vom Anwendenden geforderten Top-Down Prozesse, da komplexe Aufmerksamkeitsvorgänge benötigt werden (Bates und Lemay, 2004). Nach 20 Sekunden gilt eine Zeile als beendet und es soll direkt ohne Pause in der nächsten Zeile nach dem gleichen Prinzip weitergemacht werden, egal wie weit man in der Zeile davor gekommen ist und egal wie viele Fehler gemacht wurden. Dieses Verfahren erschwert die Testumstände zusätzlich (Bates und Lemay, 2004). Bei diesem Test geht es jedoch nicht nur um Schnelligkeit, sondern auch um Gründlichkeit. Es lassen sich Fähigkeiten wie Genauigkeit, Geschwindigkeit, Lernfähigkeit und Prüfungsstrategien, aber auch Elemente wie das Erreichen, Aufrechterhalten und Verändern von Aufmerksamkeit analysieren. (Bates und Lemay, 2004). „Aufmerksamkeit beschreibt eine elementare kognitive Funktion, bei der verhaltensrelevante Informationen gegenüber irrelevanten Informationen für die weitere sensorische Verarbeitung und als Orientierung für Verhaltensprozesse favorisiert selektiert werden“ (Squire et al., 2013). Bei visuellen Suchprozessen geht es um die effektive Steuerung der Aufmerksamkeit und der Ressourcen des visuellen Systems. Um dies bewerkstelligen zu können, gibt es verschiedene Arten von Aufmerksamkeit sowie unterschiedliche, sich ergänzende Herangehensweisen: einerseits Bottom-Up-Prozesse, die am Zielobjekt orientiert sind und andererseits Top-Down-Prozesse, die am Anwendenden orientiert sind (Wolfe, 1994; Corbetta und Shulman, 2002; Maunsell und Treue, 2006). Bottom-Up Prozesse helfen, das Zielobjekt als ungewöhnlich bzw. als anders im Kontext der umgebenden Objekte zu identifizieren. Allerdings ist es durch sie allein nicht möglich, das richtige Zielobjekt zu identifizieren, solange dieses nicht als besonders unpassend im spezifischen Kontext auffällt. Damit sind diese Prozesse abhängig von der Umgebung, in der sich orientiert werden soll und nicht unbedingt von dem spezifischen Wissen oder Verstehen der Such-Aufgabe. Für letzteres sind Top-Down-Prozesse entscheidend, denn sie sind daran beteiligt, ein Objekt als das richtige

Ziel-Objekt zu identifizieren. Sie können das entscheidende Differenzierungskriterium zwischen Ziel-Objekt und ablenkenden Objekten auswählen (Wolfe, 1994). Top-Down-Prozesse der räumlichen Aufmerksamkeit steuern zusammen mit räumlichen Informationen Augenbewegungen, sodass sich visuelle rezeptive Felder mit der zu erwartenden Position des Zielobjekts decken (Egner et al., 2008). Top-Down-Prozesse der merkmalsorientierten Aufmerksamkeit lösen Antworten in Neuronen des visuellen Feldes aus, die für das entsprechende Zielobjekt codieren. Dadurch können wiederum Augenbewegungen und räumliche Informationen gesteuert werden (Wolfe, 1994; Egner et al., 2008). Eine an Merkmalen orientierte Aufmerksamkeit benötigt man z.B. um ein bestimmtes Objekt nach speziellen Kriterien schnell zu identifizieren. Sie beinhaltet Eigenschaften bzw. Fähigkeiten, Informationen aus dem Gedächtnis abrufen zu können sowie visuelle Vorstellungskraft (Eimer, 2014; Bichot et al., 2015; Moore und Zirnsak, 2015). Denn bevor man anfängt zu suchen, muss man sich im Klaren darüber sein, wonach man suchen will (Eimer, 2014, S. 526) bzw. findet man das Gesuchte deutlich schneller, wenn man zumindest ein paar Anhaltspunkte hat, nach denen man suchen soll (Corbetta und Shulman, 2002).

Die Kombination räumlicher und merkmalsorientierter Informationen optimiert vermutlich die Kontingenzierung von Aufmerksamkeit sowie die Bewegungsabläufe der Augen während des Suchprozesses (Egner et al., 2008). In bildgebenden Verfahren wurden Aktivitäten des PFC während räumlicher sowie merkmalsorientierter Aufmerksamkeitsprozesse festgestellt (Giesbrecht et al., 2003; Bressler et al., 2008; Bichot et al., 2015). Läsionen des ventrolateralen PFC können zu Defiziten in räumlicher Aufmerksamkeit führen, die bis zum Neglect reichen können (Szczepanski und Knight, 2014). Darüber hinaus ist der PFC wahrscheinlich am visuellen Arbeitsgedächtnis und speziell an der Vorbereitung der visuellen Aufmerksamkeit für eine Zielorientierung beteiligt. Man vermutet, dass der PFC bereits vor dem eigentlichen Start der Bearbeitung Top-Down-Mechanismen zur Steuerung der Aufmerksamkeit einleitet, die einen auf Ereignisse vorbereiten und dadurch schnelleres und akkurateres Arbeiten ermöglichen (Corbetta und Shulman, 2002; Gazzaley und Nobre, 2012; Eimer, 2014). Für die Überprüfung werden klassischerweise Tests verwendet, die darauf basieren, dass Ziel-Objekte, die einem vorgegebenen Merkmal entsprechen, zwischen ablenkenden Objekten ausgewählt werden müssen (Wolfe, 1994; Moore und Zirnsak, 2015). Es gibt in der Regel mindestens einen charakteristischen Unterschied zwischen ihnen (Maunsell und Treue, 2006). Umso größer der Unterschied ist, desto leichter ist es das Ziel-Objekt zu identifizieren. Für eine optimale Differenzierung können Strategien entwickelt werden. Über die Zeit und mit Übung kann es daher möglich sein, sich zu verbessern oder zu verschlechtern (Bates und Lemay, 2004). Der Test wird ausgewertet, indem die korrekt bearbeiteten Zielobjekte (BZO) pro Zeile mit Hilfe einer Vorlage bestimmt werden. Diese werden dann jeweils für drei Zeilen addiert und ergeben so die bearbeiteten Zielobjekte eines Blockes, wobei die erste

und letzte Zeile nicht in die Wertung miteingehen. Für jeden Block werden außerdem Verwechslungs- (VF) und Auslassfehler (AF) gezählt. Bearbeite Zielobjekte, Verwechslungs- und Auslassfehler werden jeweils aus den Werten aller Blöcke addiert. Mit diesen Summen kann dann die Konzentrationsleistung (F%) mit Hilfe einer Formel ($F\% = ((AF+VF)/BZO) \times 100$) berechnet werden.

4.2.2.5 Beck Depressions Inventar

Das Beck Depressions Inventar oder kurz BDI (Beck et al., 1996) ist ein Fragebogen, der zur Selbst-Einschätzung der Schwere depressiver Symptome verwendet werden kann (Akashi et al., 2015). Das BDI besteht in der eingesetzten Variante aus 21 Multiple-Choice-Fragen. Diese Fragen berücksichtigen Diagnosekriterien einer schweren depressiven Störung wie z.B. Veränderungen des Schlafverhaltens, Konzentrationsschwierigkeiten, Traurigkeit, Selbstabneigung, Antriebslosigkeit sowie Suizidgedanken (Steer et al., 1999; Pollatos et al., 2007; WHO, 2011; Kliem et al., 2014; Jackson-Koku, 2016; Strunk und Lane, 2016). Bei jeder Frage werden fünf Auswahlmöglichkeiten angeboten, wobei nur eine pro Frage ausgewählt werden soll. Jede Auswahlmöglichkeit wird mit einer unterschiedlichen Zahl von Punkten gewertet. Die maximale Punktzahl einer Frage beträgt drei, die niedrigste Punktzahl null Punkte. Umso höher die Punktzahl einer einzelnen Antwort ist, desto eher enthält die Antwort eine Aussage mit einer depressiven Komponente. Daraus lässt sich ableiten, dass eine höhere Gesamtpunktzahl eine höhere depressive Tendenz bedeutet.

Lebensqualität und Riechvermögen sind stark miteinander verbunden. Riechen ist ein entscheidender Einfluss unseres (Über-) Lebens und sozialen Umfelds. Schließlich liefert es uns Informationen über mögliche Gefahren wie z.B. Giftstoffe oder abgelaufenes Essen, aber lässt uns auch z.B. besonders nährstoffreiche Lebensmittel positiv bewerten und ist damit wesentlich für den Genuss. Wir bekommen über das Riechen Informationen über unsere Mitmenschen und werden in Partnerwahl und Sexualverhalten beeinflusst. Eine Beeinträchtigung des Riechens kann zu starker Unsicherheit und folglich zu vermehrtem sozialen Rückzug führen, denn z.B. kann es zu Problemen im Haushalt kommen, es kann schwieriger sein die persönliche Hygiene abzuschätzen, es kann bei entsprechenden Berufen die weitere Ausübung beeinträchtigen und es kann die Freude am Essen maßgeblich reduzieren. Diese Umstände können die Lebensqualität stark beeinflussen und durch die Wirkung auf Emotionen, Stimmung und Verhalten zu Depressionen bzw. depressiven Symptomen führen. (Croy et al., 2014, S. 189; Merkonidis et al., 2015; Rochet et al., 2018, S. 2). Außerdem existiert vermutlich eine wechselseitige Beeinflussung von Depressionen und Riechen (Negoias et al., 2016). Patienten mit Depressionen neigen zu olfaktorischen Problemen, gleichzeitig neigen Patienten mit olfaktorischen Störungen zu depressiven Symptomen, die mit dem Ausmaß des Riechverlusts zunehmen. (Rochet et al., 2018). Der Verlust des Riechens an

sich beeinflusst wahrscheinlich auch die Funktionen des Gehirns und v.a. die emotionale Kontrolle (I. Croy et al., 2014). Das Volumen des olfaktorischen Bulbus unterscheidet sich signifikant zwischen depressiven und nicht-depressiven Patienten (Negoias et al., 2016; Rochet et al., 2018). Darüber hinaus fiel bei Patienten mit schweren depressiven Episoden im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein reduziertes Volumen und eine verminderte Dichte der grauen Masse des PFC auf. Speziell wurde dies im orbitofrontalen Kortex, im anterioren und posterioren cingulären Kortex sowie ebenfalls in der Amygdala, der Insula, dem Hippocampus und Thalamus festgestellt. Diese Regionen sind z.T. auch entscheidend am Riechen beteiligt (Salvadore et al., 2011; Höflich et al., 2012; Croy et al., 2014). Depressionen hängen also einerseits eng mit Riechverlusten an sich, andererseits auch mit Gehirnarealen und speziell mit der Funktion des Frontallappens zusammen. Wenn man den Frontallappen wiederum grob nach seiner dichotomen Struktur in VPFC und DLPFC aufteilt, werden dem VPFC vornehmlich affektive und dem DLPFC hauptsächlich kognitive Eigenschaften zugeordnet (Bruin et al., 1991; Stuss und Levine, 2002).

Der VPFC wird einerseits mit der Entstehung von negativen Emotionen und andererseits mit Ich-Bewusstsein und Selbst-Reflektion assoziiert. Bildgebende Verfahren lassen vermuten, dass eine ruhende Aktivität des VPFC zur negativen Affektsymptomatik beiträgt. Eine weitere Theorie ist, dass Patienten mit Schädigungen des VPFC durch den Mangel an Selbstreflektion zwar „normale“ somatische, depressive Symptome wie z.B. Fatigue, Veränderungen des Schlafverhaltens und Appetits entwickeln, aber tendenziell weniger über affektive Symptome wie z.B. Schuldgefühle, Selbsthass oder Traurigkeit berichten. Läsionen des VPFC verringern also depressive Symptome (Zald et al., 2002; Koenigs und Grafman, 2009).

Obwohl dem DLPFC hauptsächlich kognitive Aspekte wie exekutive Funktionen zugeordnet werden, lassen neuere Studien vermuten, dass er ebenfalls eine Rolle bei Depressionen spielt. Ihm wird zugesprochen, dass er durch Strategien der Neubewertung und Unterdrückung entscheidend an der Regulation negativer Emotionen beteiligt ist. Diese Strategien bilden eine Art Schutzfaktor vor Depressionen. Daher liegt es nahe, dass bei Beeinträchtigung dieser, und damit des DLPFC, eine größere Tendenz zu Depressionen besteht (Koenigs und Grafman, 2009).

4.3 Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden mithilfe des Programms SPSS Statistik für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet.

Zur Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen wurde der t-Test zum Vergleich der Mittelwerte sowie der Levene-Test zum Vergleich der Varianzen durchgeführt. Dabei wurden Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler berechnet.

Mithilfe der Analyse von Partialkorrelationen wurden beide Gruppen getrennt auf einen Zusammenhang zwischen Riechvermögen und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests geprüft, wobei das Alter als möglicher beeinflussender Faktor ausgeschlossen wurde. Eine mögliche Korrelation kann man mit dem dimensionslosen Wert r beschreiben. Er kann Größen zwischen -1 und 1 annehmen. Man kann davon ausgehen, dass kein Zusammenhang besteht, wenn r ungefähr 0 beträgt. Nimmt r Werte größer als 0 an, lässt sich von einer positiven Korrelation ausgehen, d.h. dass ein Zusammenhang besteht, bei dem bei Zunahme des einen Wertes der andere Wert ebenfalls größer wird. Ist r kleiner als 0 entspricht dies einer negativen Korrelation. Das bedeutet, dass bei Zunahme des einen Wertes der andere Wert abnimmt. Der Zusammenhang ist dementsprechend umso größer, je mehr r von 0 abweicht.

Der Signifikanztest wurde zweiseitig durchgeführt, d.h. dass keine Annahme über die Richtung der Korrelation besteht. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

5.1.1 Patientenkollektiv

Für diese Studie wurde ein relativ großes Patientenkollektiv ($N=101$) untersucht. Alle Patienten litten unter einer objektiv getesteten Riechstörungen und nahmen freiwillig ohne Aufwandsentschädigung teil. Insgesamt war die Teilnahmebereitschaft unter allen gefragten potentiellen Teilnehmern hoch. Hauptaugenmerk lag auf den 51 Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen. Als Kontrollgruppe wurden 50 Patienten mit Riechstörungen anderer Genese untersucht.

Da bekannt ist, dass Geschlecht und Alter das Riechvermögen auch bei gesunden Patienten beeinflussen können, wurde auf ein ähnliches Verhältnis dieser Faktoren in beiden Gruppen geachtet (Doty et al., 1984; Brand und Millot, 2001; Blåvarg et al., 2002; Welge-Lüssen und Hummel, 2009). Männer (64,7 %) waren, wie bereits in vorherigen Studien, häufiger als Frauen (35,3 %) von posttraumatischen Riechstörungen betroffen. Fonteyn und Kollegen erklärten diese Verteilung z.B. durch häufigeres Betreiben von riskanten (beruflichen) Tätigkeiten oder Extremsportarten, sowie eine häufigere Verwicklung in Verkehrsunfälle (Fonteyn et al., 2014). Ebenfalls typisch für posttraumatische Riechstörungen ist, dass v.a. jüngere und ältere Menschen betroffen sind (Costanzo und Becker, 1986; Costanzo und Zasler,

1992; Coelho und Costanzo, 2016). Auch diese Altersverteilung konnte in der vorliegenden Studie beobachtet werden (Tabelle 1)

Tabelle 1 Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten

	Gesamt	Geschlecht		Alter	
		Männlich	Weiblich	Mittelwert ± Standardabweichung	Altersbereich
Traumapatienten	51	33	18	51,94 ± 14,88 Jahre	25-82 Jahre
Kontrollpatienten	50	30	20	52,56 ± 15,06 Jahre	25-80 Jahre

Die mittlere Riechleistung der beiden Gruppen war in allen getesteten Riechqualitäten (Schwelle, Diskrimination, Identifikation und retronasal) vergleichbar (Abbildung 8).

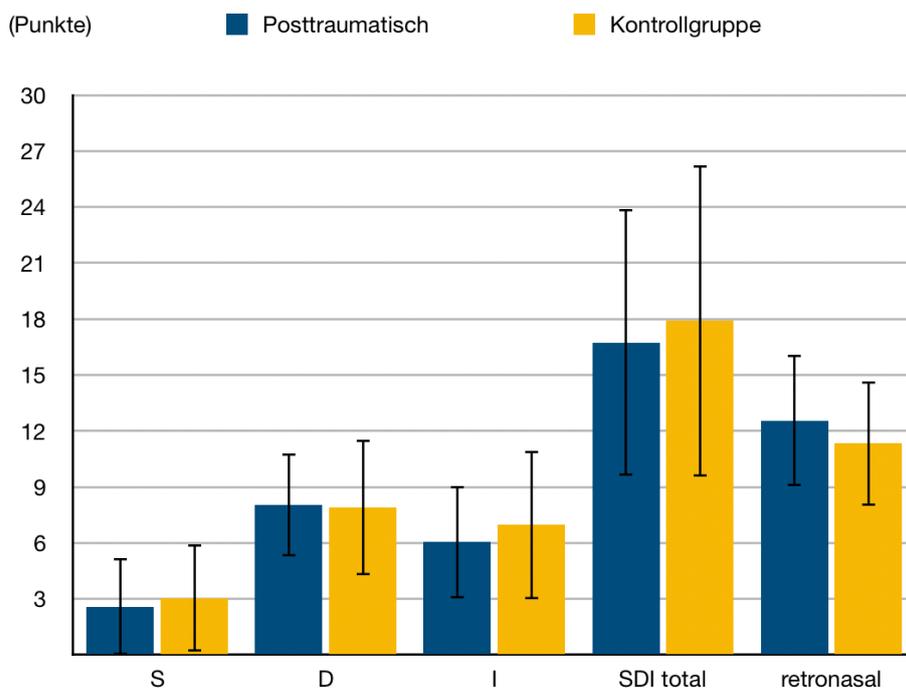


Abbildung 8 Vergleich der Mittelwerte beider Patientengruppen in den verschiedenen Riechtests

Somit bestand das wesentliche Differenzierungskriterium der beiden untersuchten Gruppen allein in der Ätiologie der Riechstörung.

Die meisten der Patienten beider Gruppen stellten sich mit Riechstörungen vor, die zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits zwischen vier und zwölf Monaten andauerten.

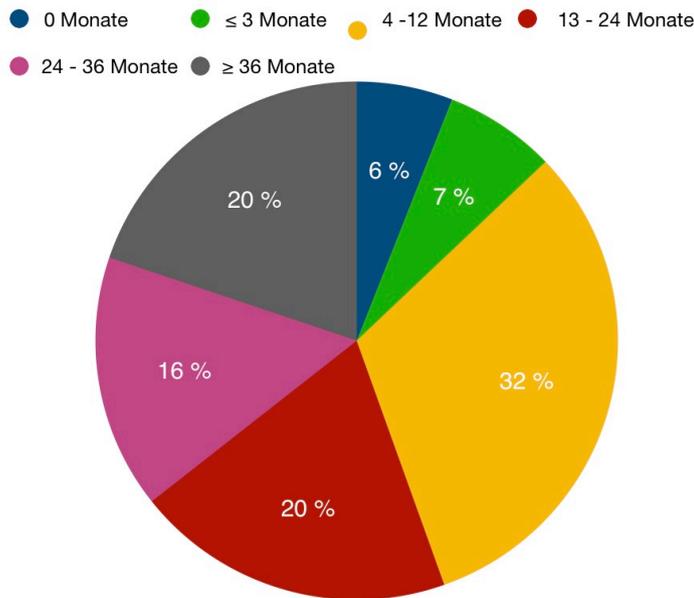


Abbildung 9 Dauer der Riechstörungen aller untersuchten Patienten

Die wenigsten Patienten berichteten von einem Zeitraum von weniger als drei Monaten (Abbildung 9).

5.1.2 Posttraumatische Patienten

In der Gruppe der posttraumatischen Patienten konnte bei einem Drittel keine genaue Ursache des Traumas dokumentiert werden. Bei den restlichen Patienten wurden v.a. Verkehrsunfälle und Stürze als Traumaursachen festgestellt (Abbildung 10). Dies entspricht den klassisch beschriebenen Unfallhergängen posttraumatischer Riechstörungen (Costanzo und Becker, 1986).

Keiner der Patienten wurde in der akuten Phase der Verletzung untersucht. Zudem berichtete keiner der posttraumatischen Patienten von Riechstörungen vor dem Trauma.

● Keine Angabe ● Sturz ● Verkehrsunfall ● Tötlichkeit ● anderes

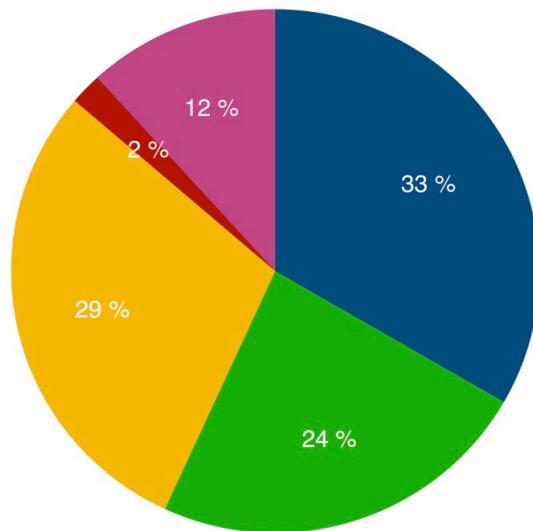


Abbildung 10 Ursachen der Traumata der untersuchten Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen

Die Einteilung der Schweregrade der Traumata basierte auf den anamnestischen Schilderungen des Unfallgeschehens, der Verletzungen sowie dem weiteren Verlauf, da nicht bei allen Patienten eine Einschätzung durch die Glasgow Coma Scale vorlag. Aufgrund dieser Beschreibungen wurden die meisten (52 %) der Schädel-Hirn-Traumata als schwer, 25 % als mittlere und 23 % als leichte SHTs klassifiziert. Dies ist vermutlich durch die hohe Verwicklung in Verkehrsunfälle zu erklären (Abbildung 10).

5.1.3 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe wurden 50 Patienten mit Riechstörungen nicht-posttraumatischer Ätiologie untersucht. Bei den meisten konnte keine genaue Ursache ausfindig gemacht werden, 26 % litten unter postviralen und 18 % unter sinunasalen Riechstörungen. Von der physiologischen altersbedingten Abnahme des Riechvermögens abgesehen, zählen Infekte der oberen Atemwege, sinunasale Erkrankungen wie z.B. Sinusitiden oder Polypen und Traumata zu den häufigsten Ursachen von Riechstörungen (Welge-Lüssen und Hummel, 2009; Hummel et al., 2011; Fonteyn et al., 2014; Lobato Gregorio et al., 2014). Dies scheint sich in der Kontrollgruppe angemessen proportional widerzuspiegeln. (Abbildung 11).

● Sinusal ● Postviral ● Operation ● Kongenital ● Idiopathisch
● Parkinson

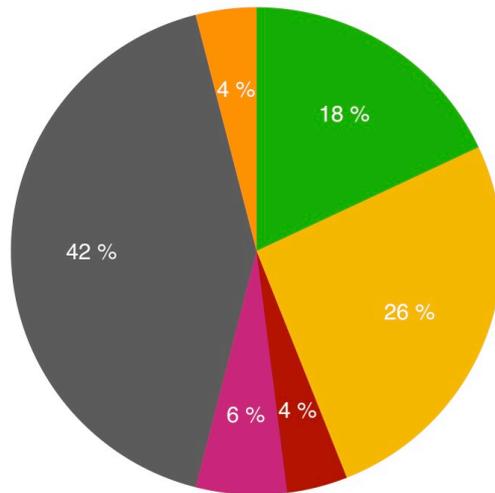


Abbildung 11 Ursachen der Riechstörungen der untersuchten Patienten der Kontrollgruppe

5.2 Korrelationsprüfungen

5.2.1 Korrelation der Ergebnisse der Riechtests mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung in den neuropsychologischen Tests und den Ergebnissen der Riechtests festgestellt werden (Tabelle 2).

Tabelle 2 Korrelation Riechvermögen mit neuropsychologischen Tests

			TMT mittel	D2II F%	WCST % rich- tig	WCST per- severa- tive Fehler	COWA Perse- verati- onen	Gesamt - Fehler
Kontroll- gruppe	SDI	Korrelati- ons- koeffizient	0,04	0,16	0,06	0,01	-0,08	0,07
		Signifi- kanz (zweisei- tig)	0,78	0,28	0,67	0,93	0,61	0,62
		df	47	47	47	47	46	46
	retro- nasal	Korrelati- ons- koeffizient	-0,08	0,05	0,19	-0,1	-0,25	0,20
		Signifi- kanz (zweisei- tig)	0,6	0,76	0,20	0,50	0,08	0,17
		df	47	47	47	47	46	46
Patienten mit post- trauma- tischen Riech- störungen	SDI	Korrelati- ons- koeffizient	-0,07	0,09	0,18	0,10	-0,03	0,16
		Signifi- kanz (zweisei- tig)	0,65	0,53	0,22	0,49	0,84	0,30
		df	48	48	47	47	40	40
	retro- nasal	Korrelati- ons- koeffizient	-0,03	- 0,01	0,13	0,02	-0,03	0,14
		Signifi- kanz (zweisei- tig)	0,89	0,96	0,47	0,89	0,88	0,43
		df	32	32	32	32	31	31

Auch im Vergleich beider Gruppen konnte kein Unterschied beobachtet werden (Tabelle 2). Dies wird anschaulich, wenn man z.B. Ergebnisse des D2-R Tests oder des WCST in Abhängigkeit des getesteten Riechvermögen graphisch darstellt. Hier sieht man in beiden Gruppen einen ähnlich geraden Verlauf der Trendlinien (Abbildung 12 und Abbildung 13).

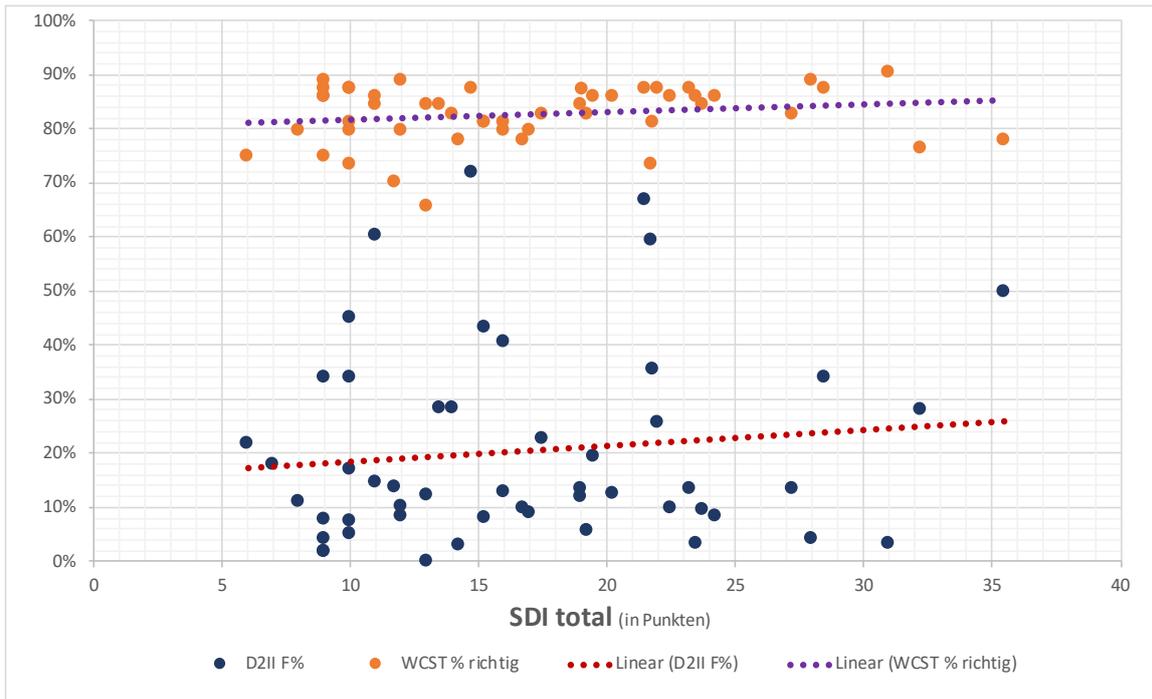


Abbildung 12 Gruppe posttraumatischer Patienten: Korrelation der Konzentrationsleistung, F %, (blaue Punkte) des d2-R-Tests und der richtig gelegten Karten des WCST (orange Punkte) in Prozent mit der Riechleistung, dargestellt durch die SDI-Punktzahl der Sniffin' Sticks; in blau und rot sind jeweils die Trendlinien dargestellt, wobei man in beiden einen ähnlich geraden Verlauf erkennen kann.

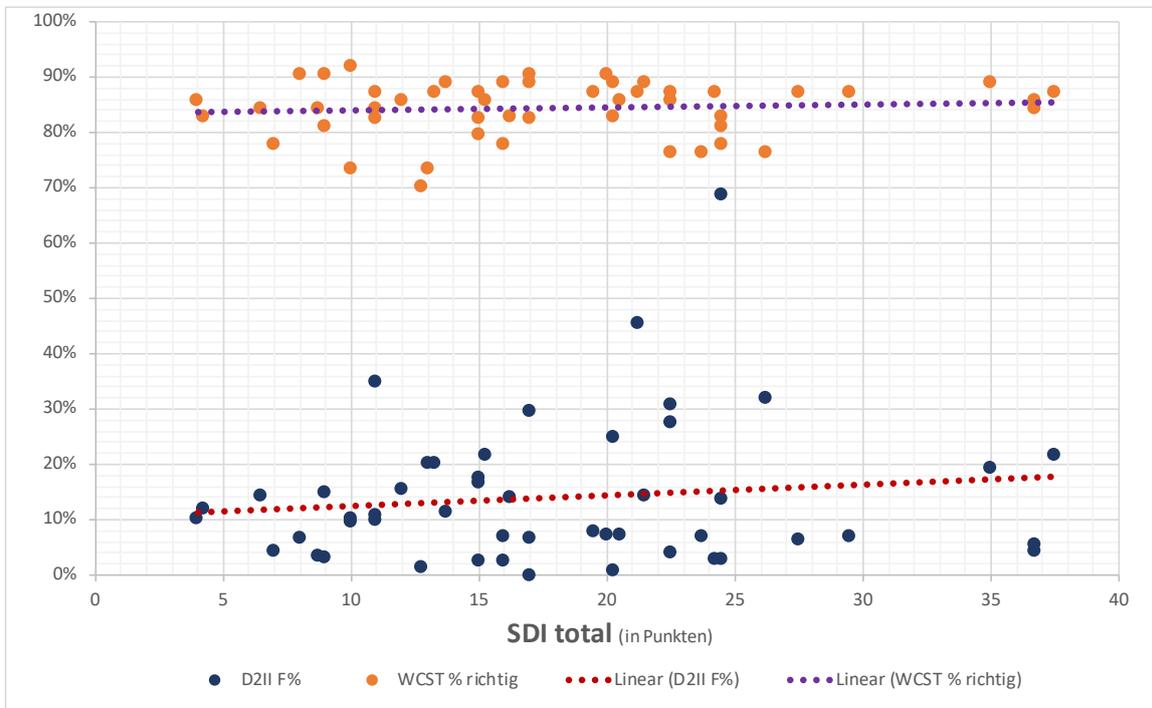


Abbildung 13 Kontrollgruppe: Korrelation der Konzentrationsleistung, F %, (blaue Punkte) des d2-R-Tests und der richtig gelegten Karten des WCST (orange Punkte) in Prozent mit der Riechleistung, dargestellt durch die SDI-Punktzahl der Sniffin' Sticks; in blau und rot sind hier jeweils die Trendlinien dargestellt. Auch hier sieht man in beiden ähnlich gerade Verläufe.

5.2.1.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests unabhängig vom Riechvermögen

Vergleicht man nur die Ergebnisse einzelner neuropsychologischer Tests lassen sich ebenfalls keine größeren Unterschiede der beiden untersuchten Gruppen feststellen. Man kann vielmehr erkennen, dass die Mediane bei allen Tests ungefähr auf der gleichen Höhe sind. Auch die Quartile sind in allen Tests in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Zwar kommen in beiden Gruppen auch einzelne Ausreißer vor, die aber die schwerpunktmäßige Verteilung der Ergebnisse nicht beeinflussen (Abbildung 18, Abbildung 16, Abbildung 17, Abbildung 14, Abbildung 15). Folglich konnten beide Gruppen in allen neuropsychologischen Tests und all ihren Bewertungskriterien vergleichbare Ergebnisse erzielen.

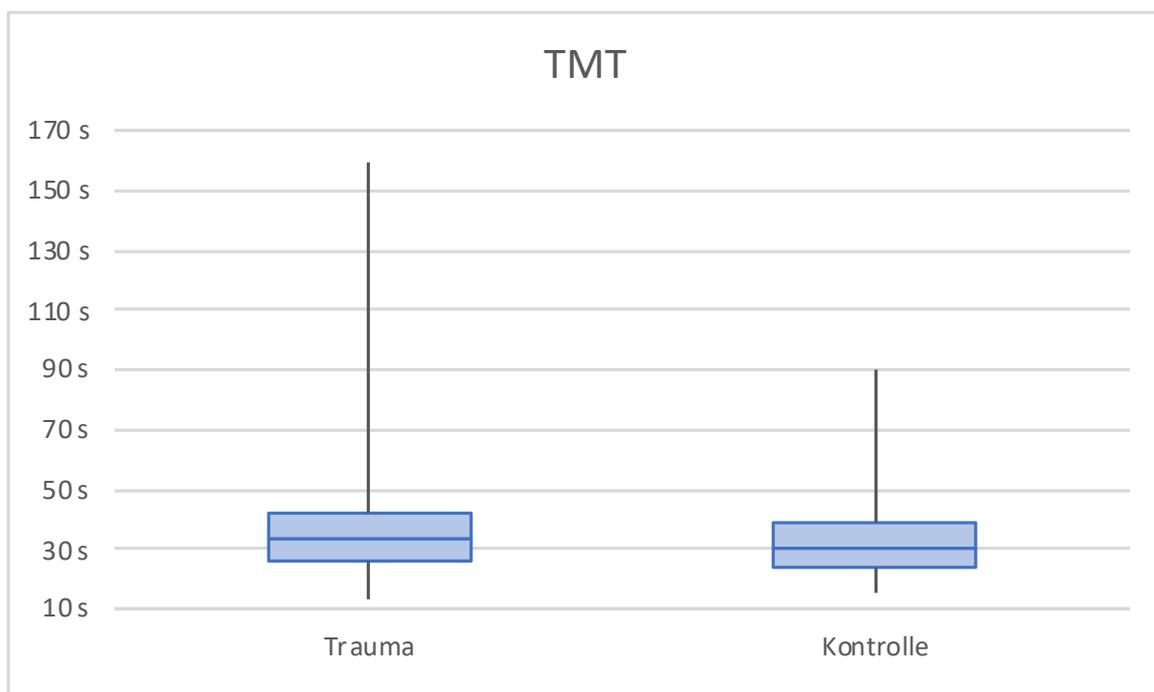


Abbildung 14 Vergleich Mittelwert des TMT beider Gruppen in Millisekunden. Bei diesem Zahlenverbindungstest geht es um Schnelligkeit. Er wird viermal hintereinander in unterschiedlicher Form durchgeführt, woraus der Mittelwert gebildet wird. Für eine erfolgreiche Durchführung werden exekutive Funktionen benötigt. Diese können bei Läsionen des präfrontalen Kortex beeinträchtigt sein.

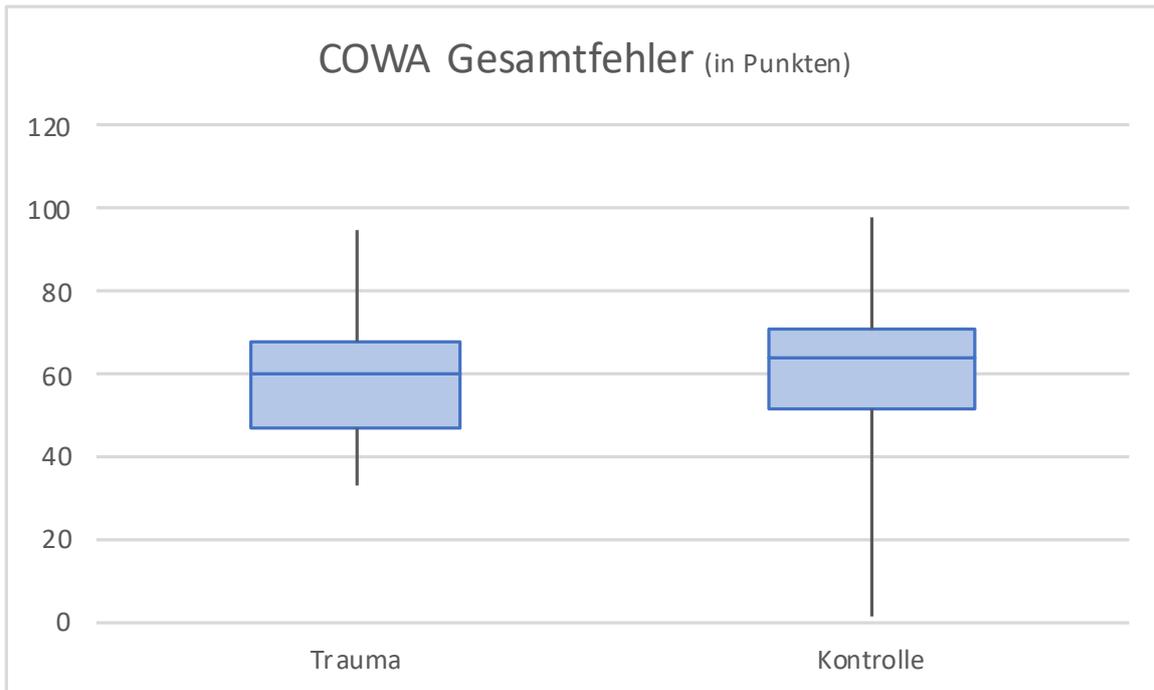


Abbildung 15 Vergleich der Leistung beider Gruppen im COWA. Als Vergleichsparameter wurde die Gesamtwortanzahl abzüglich aller Fehler verwendet. Von Patienten mit Frontalläsionen war eine geringere Anzahl an Wörtern aufgrund von Beeinträchtigungen der Wortflüssigkeit und des Wortschatzes sowie eine höhere Anzahl an Fehlern erwartet worden.

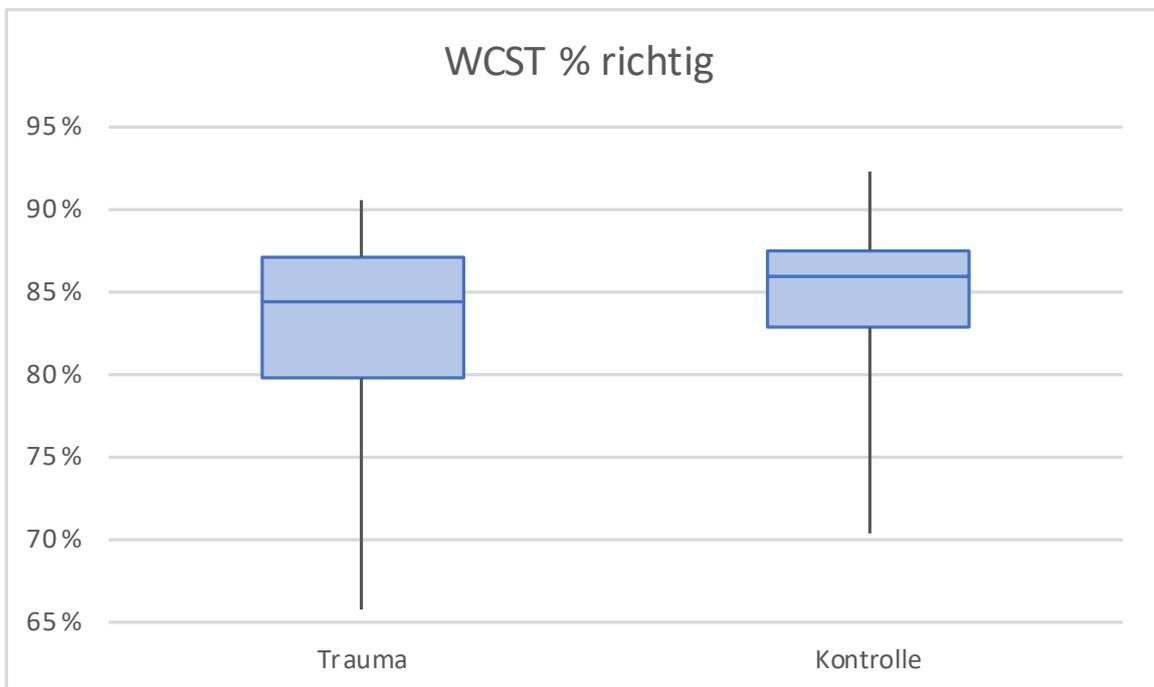


Abbildung 16 Vergleich der richtig gelegten Karten des WCST beider Gruppen in Prozent. Umso mehr Karten richtig gelegt wurden, desto eher wurde das Prinzip verstanden und desto weniger Fehler -egal ob perseverative oder nicht-perseverative- wurden gemacht.

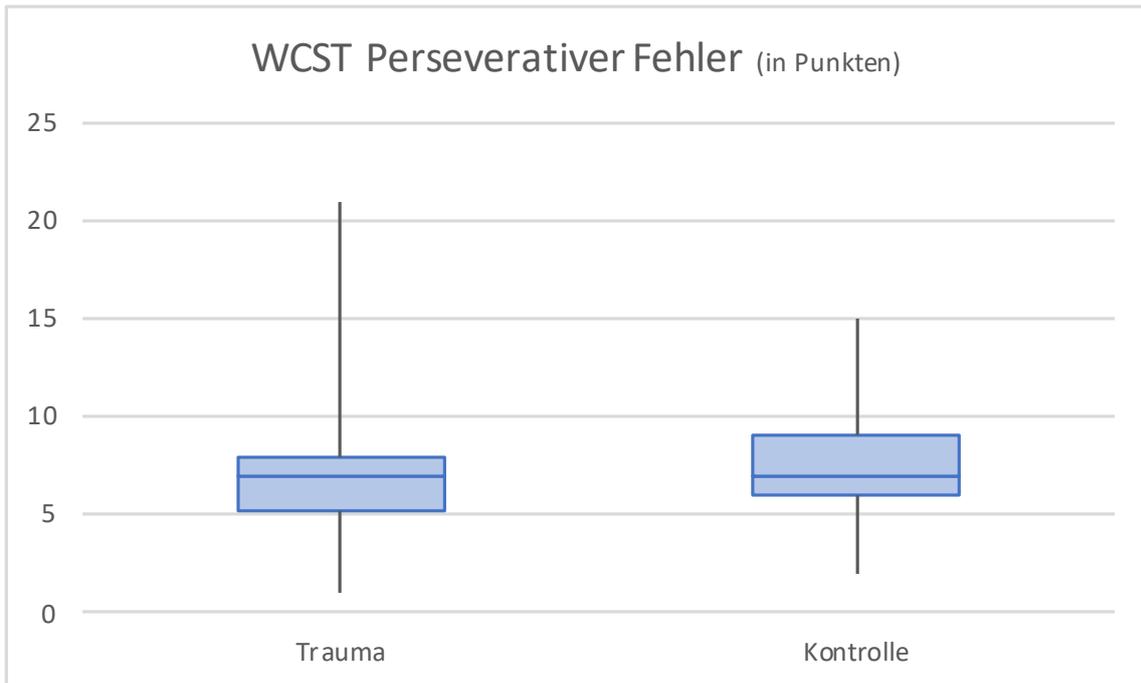


Abbildung 17 Vergleich perseverativer Fehler des WCST beider Gruppen. Perseverationen werden häufig als typisch für Frontalläsionen gesehen, was mit der mangelnden Fähigkeit die Veränderung von Regeln zu erkennen begründet wird

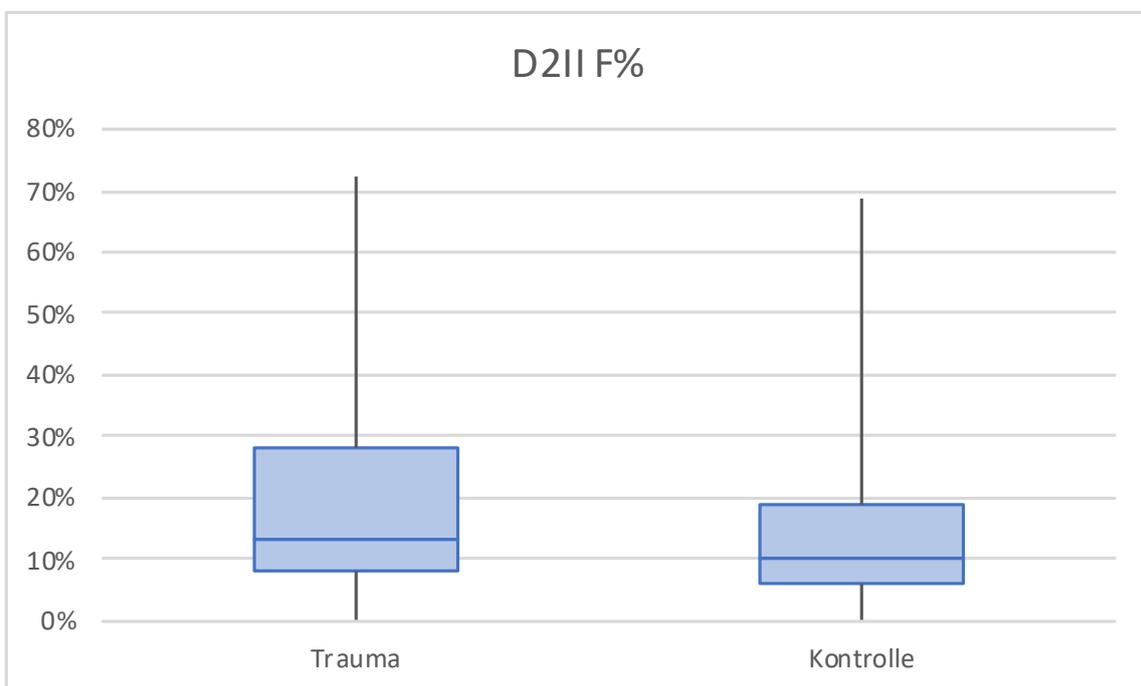


Abbildung 18 Vergleich Ergebnisse des F% Werts des D2II-Tests beider Gruppen (in Prozent). Der F% Wert ist im d2-R Test das Maß für die Konzentrationsleistung. Zur Berechnung werden alle bearbeiteten Zielobjekte sowie Auslass- und Verwechslungsfehler miteinbezogen.

5.2.2 Korrelation der neuropsychologischen Tests untereinander

Die Korrelation der neuropsychologischen Tests bestimmt, inwiefern die Ergebnisse als Gesamtleistung angesehen werden können oder inwiefern die Ergebnisse unabhängige Kompetenzen widerspiegeln. Auch wenn die Korrelationen sehr unterschiedlich hoch und teilweise nicht signifikant sind, besteht insgesamt eine Tendenz der leichten bis mittel-starken Korrelation der Ergebnisse untereinander (Tabelle 3). Dies bedeutet letztlich, dass jemand der in einem Test besser abschnitt, vermutlich auch in einem anderen Test bessere Resultate erzielen konnte. Als Konsequenz lässt sich daraus ableiten, dass die Tests sich in dem benötigten Kompetenzspektrum überschneiden. Aufgrund der niedrigen bis mittleren Korrelationen wird dennoch deutlich, dass sich die geprüften Parameter unterscheiden.

Tabelle 3 Korrelation der neuropsychologischen Tests (für beide Gruppen zusammen) untereinander; rot markiert sind die signifikanten Korrelationskoeffizienten

		TMT mittel	D2II F%	WCST % richtig	WCST perse- verative Fehler	COWA Perseve- rationen	COWA Gesamt- Fehler
TMT mittel	Korrelations- koeffizient		0,25	-0,30	0,19	0,04	-0,51
	Signifikanz (zweiseitig)		0,01	0,00	0,06	0,72	0,00
	df		98	97	97	89	89
D2II F%	Korrelations- koeffizient	0,25		-0,10	0,07	-0,02	-0,16
	Signifikanz (zweiseitig)	0,01		0,33	0,47	0,89	0,13
	df	98		97	97	89	89
WCST % richtig	Korrelations- koeffizient	-0,30	-0,10			-0,05	0,21
	Signifikanz (zweiseitig)	0,00	0,33			0,66	0,05
	df	97	97			89	89
WCST perse- verative Fehler	Korrelations- koeffizient	0,19	0,07			0,13	-0,14
	Signifikanz (zweiseitig)	0,06	0,47			0,22	0,20
	df	97	97			89	89
COWA Perse- verationen	Korrelations- koeffizient	0,04	-0,02	-0,05	0,13		
	Signifikanz (zweiseitig)	0,72	0,89	0,66	0,22		
	df	89	89	89	89		
Gesamt - Fehler	Korrelations- koeffizient	-0,51	-0,16	0,21	-0,14		
	Signifikanz (zweiseitig)	0,00	0,13	0,05	0,20		
	df	89	89	89	89		

5.2.3 Korrelation der Ergebnisse der Riechtests mit der Punktzahl des BDI

Es konnte in der Gruppe der posttraumatischen Patienten eine signifikante, inverse Korrelation der Punktzahl des BDI mit den Ergebnissen des Diskriminationstest festgestellt werden ($r = -0,352$, $p = 0,014$). In den Ergebnissen der anderen Riechtests konnte diese Tendenz ebenfalls beobachtet werden, allerdings kam es nicht zu signifikanten Ergebnissen (SDI: $r = -$

0,255 p = 0,08). In der Kontrollgruppe lassen die Ergebnisse keinen Zusammenhang vermuten (Tabelle 4).

Tabelle 4 Korrelation Riechleistung mit Punktzahl des BDI; rot dargestellt sind die höheren Korrelationen

			BDI
Kontrollgruppe	D	Korrelations-koeffizient	0,07
		Signifikanz (zweiseitig)	0,64
		df	46
	SDI	Korrelations-koeffizient	-0,01
		Signifikanz (zweiseitig)	0,94
		df	46
	retronasal	Korrelations-koeffizient	0,05
		Signifikanz (zweiseitig)	0,74
		df	46
Patienten mit post-traumatischen Riechstörungen	D	Korrelations-koeffizient	-0,35
		Signifikanz (zweiseitig)	0,01
		df	46
	SDI	Korrelations-koeffizient	-0,26
		Signifikanz (zweiseitig)	0,08
		df	46
	retronasal	Korrelations-koeffizient	-0,24
		Signifikanz (zweiseitig)	0,19
		df	30

In der graphischen Darstellung wird der Unterschied der beiden Gruppen besonders deutlich: Während man in der posttraumatischen Gruppe einen Abfall der BDI Punktzahl bei zunehmender Punktzahl im Diskriminationstest beobachten kann, verläuft die Trendlinie in der Kontrollgruppe relativ gerade (Abbildung 19; Abbildung 20).

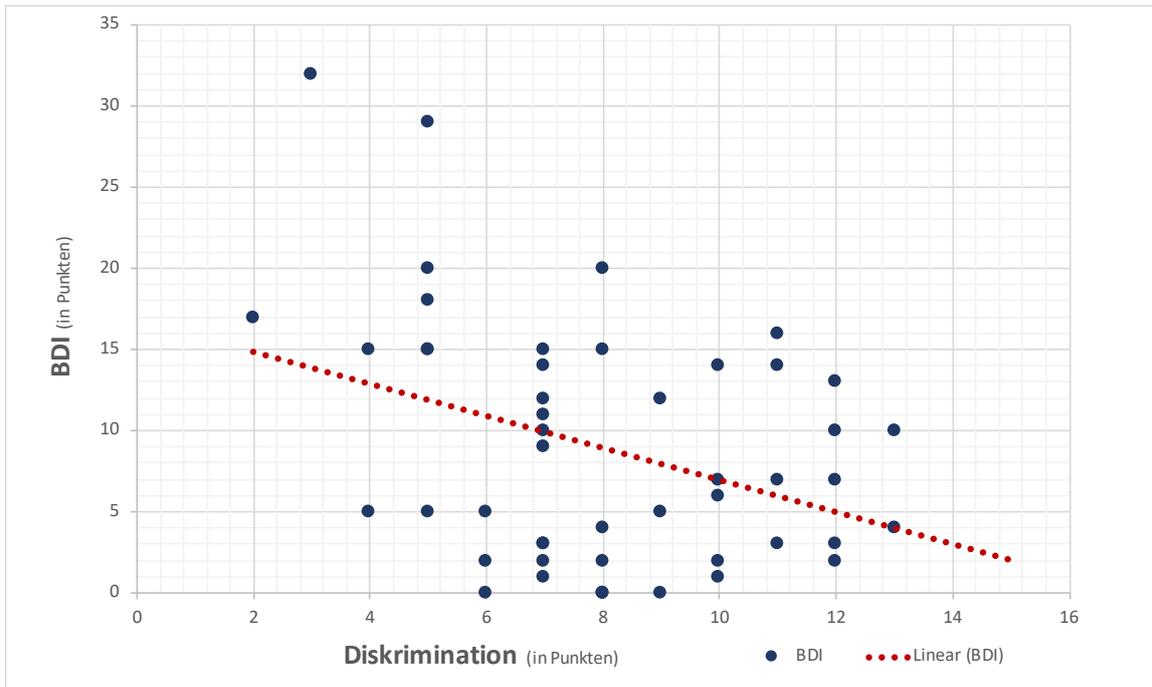


Abbildung 19 Gruppe der posttraumatischen Patienten: Korrelation der Punktzahl des BDI mit Ergebnissen des Diskriminationstest; in rot kann man einen abfallenden Trend der BDI Punktzahl bei besserer Diskriminationsfähigkeit beobachten.

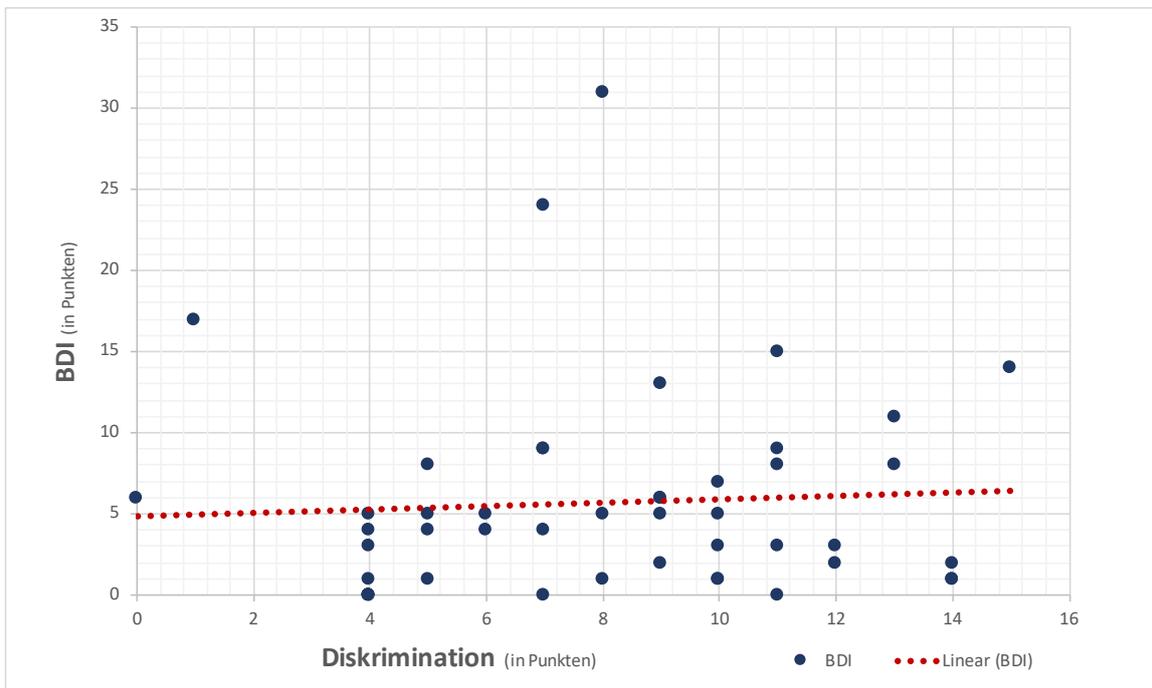


Abbildung 20 Kontrollgruppe: Korrelation der Punktzahl des BDI mit Ergebnissen des Diskriminationstest; die Graphik lässt keinen Trend (rote Linie) erkennen.

Auch wenn man die BDI-Punktzahl unabhängig von den Ergebnissen der Riechtests betrachtet, wird ein deutlicher Unterschied der beiden untersuchten Gruppen sichtbar: In der

Gruppe der posttraumatischen Patienten ist tendenziell eine höhere Punktzahl des BDI als in der Kontrollgruppe zu erkennen (Abbildung 21).

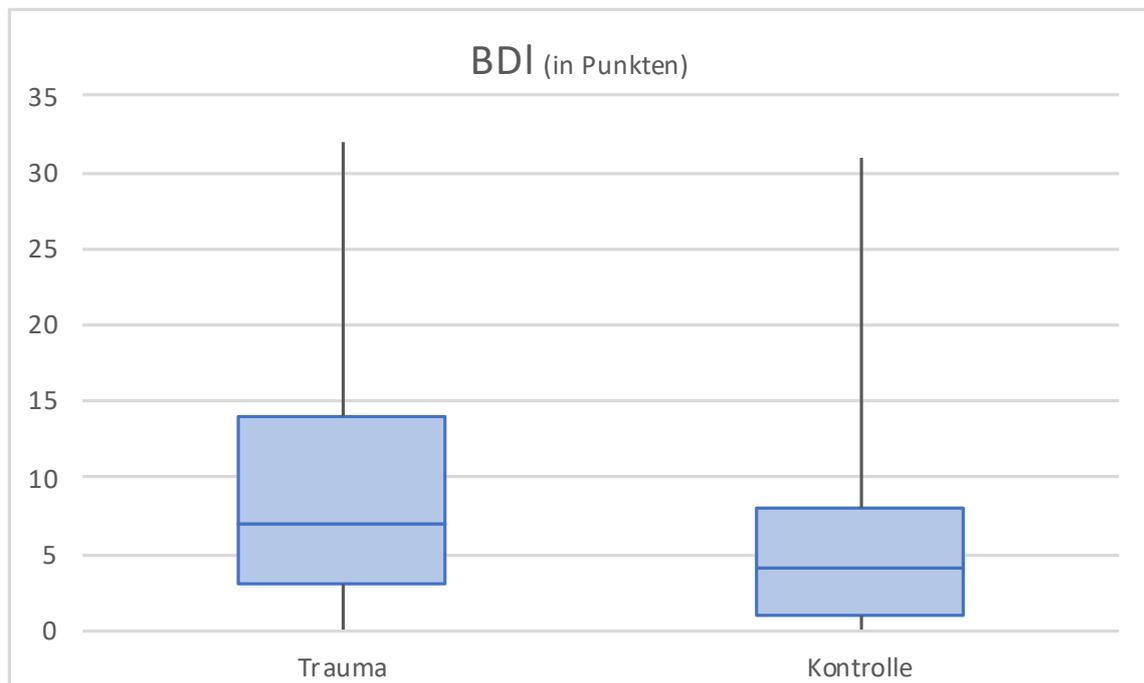


Abbildung 21 Vergleich BDI-Punktzahl posttraumatischer Patienten mit Patienten der Kontrollgruppe: Auch wenn Ausreißer in beiden Gruppen in beide Richtungen vorkommen, ist das dritte Quartil der posttraumatischen Patienten über deutlich höhere Werte als das der Kontrollgruppe verteilt. Die Mediane liegen in dieser Darstellung ebenfalls nicht auf einer Höhe.

6 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war, einen Zusammenhang zwischen posttraumatischen Riechstörungen und möglichen Frontalhirnläsionen zu beweisen. Das Riechvermögen wurde mit Hilfe von Sniffin' Sticks und dem Schmeckpulver-Test gemessen. Für das Abschätzen möglicher Frontalhirnläsionen wurden neuropsychologische Tests (TMT-A, COWA, d2-R-Test, WCST-64, BDI) verwendet, denen zugesprochen wird, speziell frontale Funktionen überprüfen zu können (Milner, 1963; Trimble, 1990; Stuss und Levine, 2002; Demakis, 2004).

Auch wenn die Ergebnislage vorangegangener Studien bisher noch nicht ganz eindeutig war, ließen einige einen Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und möglichen Beeinträchtigungen der Frontalhirnfunktionen vermuten (Varney, 1988; Martzke et al., 1991; Varney und Menefee, 1993; Callahan und Hinkebein, 1999; Crowe und Crowe, 2013).

Daher wurde erwartet, dass die Kontrollgruppe in der Bearbeitung der neuropsychologischen Tests besser abschneiden würde als die Gruppe der Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen.

- Diese Erwartung konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Es konnte in beiden untersuchten Patientengruppen kein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests und der Riechleistung festgestellt werden. Desweiteren wurde kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Gruppen gefunden.
- Im Gegensatz dazu wurde ein Zusammenhang der Diskriminationsleistung im Sniffin' Sticks Test mit der Punktzahl des Becks Depressions Inventars in der Gruppe der Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen festgestellt.

6.1 Methoden

6.1.1 Riechtests

Die verwendeten Sniffin' Sticks bieten ein gut etabliertes, psychophysiologisches Verfahren zur differenzierten Überprüfung des Riechens (Hugh et al., 2015; Rumeau et al., 2016). Die Durchführung ist unkompliziert und günstig (Fonteyn et al., 2014). Obwohl es eine semi-objektive Methode ist, besteht die Möglichkeit, das Riechvermögen verhältnismäßig detailliert quantitativ einschätzen zu können (Lötsch et al., 2008; Rumeau et al., 2016).

Dies wird gerade durch die Kombination der verschiedenen Komponenten (Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest) möglich (Lötsch et al., 2008).

In dieser Studie wurde zusätzlich das retronasale Riechvermögen mit Hilfe des Schmeckpulver-Tests erfasst. Patienten mit posttraumatischem Riechverlust können aufgrund der Plötzlichkeit des Traumas im Gegensatz zu Patienten mit sinunasalem Riechverlust häufig keine retronasalen Kompensationsmechanismen entwickeln (Rombaux et al., 2006). Diese Untersuchung spielte in der vorliegenden Studie speziell für eine Gegenüberstellung der posttraumatischen Patienten (PT) mit den Patienten der Kontrollgruppe (K) eine wichtige Rolle. Im Vergleich erreichten beide Gruppen allerdings, wie auch in den anderen Riechtests, ähnliche Mittelwerte (PT: $11,34 \pm 3,3$ und K: $12,56 \pm 3,5$).

Die Durchführung all dieser Tests ist verhältnismäßig zeitaufwändig und erfordert eine hohe Kooperation und Aufmerksamkeit der Patienten (Rumeau et al., 2016).

Dafür ist u.a. entscheidend, mit welcher Motivation die Patienten die Sprechstunde aufsuchen: Ob aus eigenem Antrieb, auf Druck von Angehörigen ermutigt oder aufgrund eines gerichtlichen Verfahrens. Diese Motivation kann schließlich eine Rolle für die subjektive Einschätzung des Leidensdrucks und der damit verbundenen Bewertung der Lebensqualität spielen (Callahan und Hinkebein, 2002). Desweiteren beeinflusst die Motivation die Gewissenhaftigkeit der Durchführung: Sollte z.B. jemand in ein Gerichtsverfahren oder ein Gutachten z.B. zur Berufsunfähigkeit verwickelt sein, besteht die Möglichkeit, dass er versucht ein schlechteres Ergebnis zu simulieren als er eigentlich erreichen könnte (Green und Iverson, 1998; Green und Iverson, 2001). In den Riechtests wird dieser Eventualität mit dem Verfahren der Forced-Choice vorgebeugt. Da Patienten, die gar nichts riechen, durch das Prinzip des Ratens auch einige richtige Antworten geben würden, würde es auffallen, wenn jemand plötzlich eine deutlich schlechtere Punktzahl als die durchschnittlich richtig geratene erreichen würde (Welge-Lüssen und Hummel, 2009; Howell et al., 2018). Gerade bei posttraumatischen Patienten sind gutachterliche Untersuchungen häufig. Sollten Zweifel an den Ergebnissen der psychophysiologischen Tests bestehen, ist zusätzlich die Durchführung einer objektiveren Untersuchung mit olfaktorisch ereignis-korrelierten Potentialen (OERPs) angeraten (Welge-Lüssen und Hummel, 2009). In dieser Studie wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen es um eine gutachterliche Beurteilung des Riechens ging. In der Regel wurden bei diesen Patienten noch OERPs untersucht. Diese Ergebnisse wurden zwar nicht in die Studie eingeschlossen, konnten aber zum Vergleich herangezogen werden. Insgesamt wurden hier keine größeren Abweichungen beobachtet, weswegen davon auszugehen ist, dass alle Patienten gewissenhaft teilnahmen und die erhobenen Ergebnisse der Riechtests das Riechvermögen darstellen konnten. Trotzdem sind Simulationen oder Übertreibungen durch die semi-Objektivität der Verfahren nicht auszuschließen. Die neuropsychologischen Ergebnisse wurden nur für die Studie verwendet und bedeuteten keine Konsequenzen für die Teilnehmer. Daher dürften Patienten kein Interesse gehabt haben, diese Tests schlechter durchzuführen als es ihnen eigentlich möglich gewesen wäre. Die Ehrlichkeit der Ausführung wurde nicht weiter z.B mit einer computergestützten Bewertung der Antwortverzerrung oder des Word Memory Tests von Green verifiziert, was gewisse Limitationen einer Einschätzung über die Gewissenhaftigkeit mit sich bringt (Green und Iverson, 1998; Green und Iverson, 2001; Merten und Brockhaus, 2004) .

6.1.2 Neuropsychologische Tests

Neuropsychologische Tests wurden ursprünglich entwickelt, um spezifische Fähigkeiten betroffener Gehirnregionen überprüfen und damit Ort und Ausmaß der Schädigung identifizieren zu können (Sun et al., 2017). Doch trotz oft massiver alltäglicher Einschränkungen schneiden Patienten mit Präfrontalläsionen in IQ- und neuropsychologischen Tests oft nor-

mal ab (Shallice und Burgess, 1991; Damasio, 1994; Miyake et al., 2000). Insgesamt sind Frontalhirnläsionen aufgrund ihrer Komplexität und Unspezifität bis heute schwer zu erfassen, bedeuten häufig aber einschneidende Veränderungen und maßgebliche Beeinträchtigungen für Betroffene in vielen Lebensbereichen (Harlow, 1868; Shallice und Burgess, 1991; Damasio, 1994; Tate, 1999; Miyake et al., 2000; García-Molina, 2012). Exekutive Funktionen werden meistens als die typischsten Funktionen der Frontallappen erachtet (Stuss und Levine, 2002; Cummings und Mega, 2003; Seniów, 2012). Diese anatomische Begrenzung ist allerdings umstritten (Baddeley, 2002). Von exekutiven Funktionen wird angenommen, dass sie nicht bestimmen was jemand, sondern wie er es macht (Lezak, 1982). Diese Komplexität wird durch die Erkenntnis, dass für einzelne Tests zwar spezielle exekutive Funktionen stärker benötigt werden als für andere, aber exekutive Funktionen gleichzeitig untrennbar miteinander verbunden sind, noch weiter verstärkt (Miyake et al., 2000; Friedman und Miyake, 2017). Für die Bearbeitung der traditionellen präfrontalen Tests werden außerdem nicht nur exekutive Funktionen, sondern auch nicht-exekutive Prozesse benötigt (Baddeley, 2002; Nyhus und Barceló, 2009). Zusammengefasst bedeutet dies, dass sich exekutive bzw. präfrontale Funktionen schwer auf eine messbare Komponente runterbrechen lassen.

Die in dieser Studie verwendeten neuropsychologischen Tests (TMT-A, COWA, WCST, d2-R-Test und BDI) konnten ein breites Spektrum präfrontaler bzw. exekutiver Funktionen abdecken: Aufmerksamkeit, visuelles Scannen, mentale Flexibilität und Wortflüssigkeit (Benton et al., 1994; Stuss, 2002; Lehtonen et al., 2005; Armstrong et al., 2008; Eling et al., 2008; Kubo et al., 2008; Koenigs und Grafman, 2009; Bauman Johnson et al., 2010; Misdraji und Gass, 2010). Aufgrund dieser Ausführlichkeit, der ähnlichen Ergebnisse sowie der Tendenz der Tests zur Korrelation untereinander (Tabelle 3), ist davon auszugehen, dass die verwendeten Tests eine einigermaßen zuverlässige Aussage über die allgemeine neuropsychologische Leistung der beiden untersuchten Patientengruppen treffen konnten.

Nachweislich sind exekutive Funktionen hochgradig individuell. Um das Ausmaß der Beeinträchtigung einschätzen zu können, wäre es sinnvoll die prämorbide Leistung gekannt zu haben (Wallesch et al., 2001; Friedman und Miyake, 2017). Denn es könnte sein, dass Patienten, die vor ihrem Unfall z.B. extrem leistungsfähig waren, durch das Trauma zwar in ihrer eigentlichen Leistungsfähigkeit eingeschränkt wurden, aber in der Untersuchung immer noch gute bis durchschnittliche Ergebnisse erreichen konnten. So könnte es möglich sein, dass die Leistungsverschlechterung des Einzelnen in der Gesamtgruppe nicht dargestellt werden konnte. Allerdings wäre ein genauer Vorher-Nachher Vergleich schwierig bzw. kaum durchzuführen, da es fast nicht möglich erscheint, objektive Ergebnisse vergleichbarer Tests der einzelnen Probanden aus der Zeit vor ihrem Trauma zu erhalten. Eine potentielle Schwäche

der durchgeführten Studie ist allerdings, dass keine weitere Unterteilung der untersuchten Patienten nach möglichen Einflussfaktoren wie Beruf oder Ausbildungsstand vor dem Trauma vorgenommen wurde.

Für eine genauere Einschätzung der Verletzungen hätten außerdem zusätzliche bildgebende Verfahren verwendet werden können, die die Versuche aber deutlich aufwendiger und teurer gemacht hätten. Aufgrund der fehlenden Bildgebung war eine exakte Lokalisation der Verletzungen in dieser Studie jedoch nicht möglich. Daher besteht die Möglichkeit, dass einige der untersuchten posttraumatischen Patienten Läsionen der Frontallappen hatten, während andere hauptsächlich von Verletzungen anderer Regionen betroffen waren. Dies könnte Auswirkungen auf die Ergebnisse haben, da Wallesch und Kollegen z.B. Unterschiede in Überprüfungen der Wortflüssigkeit zwischen Patienten mit frontalen und Patienten mit nicht-frontalen Verletzungen fanden (Wallesch et al., 2001). Deswegen muss die Gruppe der posttraumatischen Patienten dieser Studie nicht zwingend repräsentativ für Frontalhirnläsionen sein.

6.1.3 Beck Depressions Inventar

Die klinische Einschätzung von Depressionen korreliert in Studien im Durchschnitt hoch mit den Ergebnissen des BDI (Jackson-Koku, 2016). Kritisch zu sehen ist, dass die Ergebnisse depressiver Patienten mit einem anderen Maßstab als die nicht-depressiver Menschen bewertet werden müssen. Dieses Prinzip erschwert die Nutzung in Fällen, in denen vorher keine derartigen Diagnosen bekannt sind (Dolle et al., 2012; Jackson-Koku, 2016; Strunk und Lane, 2016). Auch wenn die Interpretation der Ergebnisse dadurch eingeschränkt ist, ist das BDI ein gut validiertes, verlässliches Screening-Instrument für depressive Symptome, worauf sich sein Einsatz in dieser Studie begrenzte (Aalto et al., 2012; Dolle et al., 2012; Kliem et al., 2014).

6.2 Ergebnisse

6.2.1 Zusammenhang Riechleistung mit Ergebnissen der neuropsychologischen Tests

Die Ergebnisse vorangegangener Studien bezüglich eines Zusammenhangs posttraumatischer Riechstörungen mit präfrontalen Läsionen waren bis jetzt nicht nur noch nicht eindeutig, sondern zum Teil auch sehr umstritten (Varney, 1988; Greiffenstein et al., 2002; Varney, 2002; Greiffenstein et al., 2003).

Babikian und Asarnow untersuchten in einer Meta-Analyse die Ergebnisse von Studien zu neurokognitiven Konsequenzen nach SHTs bei Kindern und stellten fest, dass die unter-

schiedlichen Resultate der verschiedenen Studien häufig auf methodischen Differenzen basierten. Zudem erschwerte die große Bandbreite von Messmöglichkeiten neurokognitiver Funktionen die Vergleichbarkeit (Babikian und Asarnow, 2009). Auch bei Studien zu Erwachsenen sind wesentliche methodische Unterschiede zu beobachten: Am häufigsten variierten die Rekrutierungskriterien, die Ausführlichkeit der Riechtestung, die getesteten Vergleichsgruppen, sowie Heterogenität und Schwere der Verletzungen.

Varney kam als erstes zu dem Schluss, dass posttraumatische Anosmien ein Hinweis auf orbitofrontale Läsionen seien und damit eine negative Vorhersagekraft für die weitere berufliche Laufbahn hätten (Varney, 1988). Martzke erhielt 1991 ähnliche Ergebnisse. Er führte ebenfalls bei Patienten mit Kopfverletzungen und Anosmien verschiedene für Frontallhirnläsionen spezifische neuropsychologische Tests durch. Beim WCST konnte er feststellen, dass eine unterschiedliche Anzahl der Probanden in Abhängigkeit der Bewertungskategorie durchfiel. Von den 20 in seiner Studie untersuchten Patienten bestanden acht den WCST aufgrund der Anzahl der perseverativen Fehler nicht. Fünf Patienten fielen aufgrund der Anzahl der erreichten Kategorien durch (Martzke et al., 1991). Geht man in dem WCST-64 von einer normalen Anzahl von sechs bis sieben perseverativen Fehlern aus, konnte in der aktuellen Studie beobachtet werden, dass von den 50 posttraumatischen Patienten, die diesen Test durchführten, 28 Patienten mit bis zu sieben perseverativen Fehlern normal abschnitten. 22 posttraumatische Patienten machten über sieben, sechs Patienten sogar über zehn perseverative Fehler und fielen damit durch. Im Vergleich dazu schnitten von den 50 untersuchten Patienten der Kontrollgruppe aber auch nur 27 Patienten normal ab. Hier machten vier Patienten mehr als zehn perseverative Fehler. Auch unter anderen Beurteilungskriterien, wie z.B. der Anzahl erreichter Kategorien, konnte kein auffälliger Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die posttraumatischen Patienten, die Martzke untersucht hatte, hatten alle milde Schädel-Hirn-Traumata erlitten, sodass er zu der Schlussfolgerung kam, dass Studien mit Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Traumata noch deutlicher orbitofrontale Einschränkungen zeigen würden (Martzke et al., 1991).

Correia und Kollegen führten 2001 eine Studie bei Patienten mit Anosmien und milden bis leichten Schädel-Hirn-Traumata unter dem Gesichtspunkt möglicher beruflicher Einschränkungen durch. Sie kamen zu dem Schluss, dass über das reine Vorliegen einer posttraumatischen Anosmie schwer eine zuverlässige Prognose für die berufliche Leistungsfähigkeit getroffen werden kann. Als mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse ihrer Studie und den Studien von Varney und Martzke führten sie z.B. an, dass die Rekrutierung der posttraumatischen Patienten nach anderen Kriterien erfolgte. Während in der Studie von Martzke und sehr wahrscheinlich auch in der von Varney neuropsychologische Untersu-

chungen im Vordergrund standen, rekrutierten Correia und Kollegen ihre Patienten aufgrund des Bestehens einer Anosmie. Daraus schlussfolgerten sie, dass die Patienten mit neuropsychologischen Auffälligkeiten in den Studien von Varney und Martzke in Hinblick auf ihren eigentlichen proportionalen Anteil der Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen übermäßig repräsentiert sein könnten und dadurch die Ergebnisse verzerren könnten. Patienten mit neuropsychologischen Schwierigkeiten hätten sowieso tendenziell eher Probleme im Berufsleben, wohingegen Patienten, die hauptsächlich wegen einer Anosmie untersucht würden, einen realistischeren Querschnitt der Betroffenen und damit der tatsächlichen Einschränkungen posttraumatischer Patienten wiedergeben könnten (Correia et al., 2001).

Auf Basis dieser Schlussfolgerung scheint der Ort der Rekrutierung maßgeblich für das Krankheitsverständnis der Betroffenen und letztlich die Fragestellung der Studie zu sein.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten über die Riech- und Schmecksprechstunde des Universitätsklinikums Dresden rekrutiert, d.h. dass auch bei ihnen die Riechstörung selber im Vordergrund stand. Somit gab es keine Filterung bezüglich der Schwere der Traumata oder möglicher weiterer Beeinträchtigungen. Es ist bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit einer posttraumatischen Riechstörung mit der Schwere des Unfalls und der Dauer der Bewusstlosigkeit nach dem Unfall steigt (Costanzo und Zasler, 1992; Costanzo und Miwa, 2006; Gudziol et al., 2014; Howell et al., 2018). Bei Kindern mit schweren SHTs wurden bereits häufiger Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen beobachtet (Babikian und Asarnow, 2009). Die Rekrutierung der Patienten über die Riechsprechstunde und die Tatsache, dass die Rekrutierung vor Ort und ohne Vorwarnung erfolgte, bedeutet allerdings eine weitere potentielle Schwäche dieser Studie. Denn so standen zum einen nicht immer alle Krankenunterlagen zur Verfügung und zum anderen konnte durch die hauptsächlich subjektive Schilderung der Unfälle nicht ausgeschlossen werden, dass manche Angaben unvollständig oder eventuell nicht wahrheitsgemäß waren. Daher konnten die Schädel-Hirn-Traumata nicht einheitlich z.B. mit Hilfe der Glasgow Coma Scale klassifiziert werden. Trotzdem ließ sich auf Basis der Anamnesen eine Einteilung vornehmen, bei denen die meisten Patienten schwere Schädel-Hirn-Traumata aufwiesen. Selbst wenn ein Teil der Patienten durch eine einheitliche Klassifizierung anders eingeteilt werden würde, würde dies mit großer Wahrscheinlichkeit zu keiner erheblichen Änderung der schwerpunktmäßigen Verteilung der Gesamtgruppe führen.

In dieser Studie ist aufgrund des freiwilligen Aufsuchens der Riechsprechstunde davon auszugehen, dass sich die untersuchten Patienten ihres gestörten Riechvermögens bewusst waren. Allein dieses Bewusstsein unterschied sie schon von anderen posttraumatischen Patienten. So hatten Callahan und Hinkebein z.B. Patienten eines Rehabilitationsprogramm

für Verletzungen des Gehirns untersucht. In dieser Studie hatten 31 der 44 anosmischen Patienten ihre Riechprobleme überhaupt nicht bemerkt (Callahan und Hinkebein, 1999).

Im Gegensatz dazu ist Patienten, die vordergründig mit der Diagnose der Riechstörung behandelt werden, eventuell nicht bewusst, in welchem Umfang das Trauma sie noch in weiteren Aspekten betrifft.

In den meisten anderen Studien wurden die Ergebnisse entweder zwischen normosmischen und anosmischen Patienten nach vorangegangenen Schädel-Hirn-Trauma (Callahan und Hinkebein, 1999; Greiffenstein et al., 2002) oder zwischen Patienten mit partieller oder totaler posttraumatischer Anosmie verglichen (Varney, 1988). Da die Einschätzung der Riechleistung in den Studien von Varney, Martzke, Greiffenstein und Bakker aber hauptsächlich auf subjektiven Einschätzungen oder wenig umfangreichen Riechtests erfolgte, ist in den anderen Studien der Schweregrad der Riechstörungen wahrscheinlich ungenauer als in dieser Studie erfasst worden (Varney, 1988; Martzke et al., 1991; Callahan und Hinkebein, 1999; Greiffenstein et al., 2002; Bakker et al., 2017). Die detailliertere und sehr ausführliche Riechtestung dieser Studie ermöglichte eine bessere Einschätzung und v.a. eine Bestimmung des Grades des Riechvermögens, sodass die Riechleistung differenzierter in Bezug zur neuropsychologischen Leistung gesetzt werden konnte.

Callahan und Hinkebein fanden Unterschiede zwischen normosmischen und anosmischen posttraumatischen Patienten. Sie stellten fest, dass die anosmischen Patienten länger im Koma lagen, größere Schwierigkeiten in komplexen Aufmerksamkeitsprüfungen wie dem TMT-B, beim Lernen von neuen Wörtern, bei Problemlösungsstrategien (erreichte Kategorien WCST) und in der Unterdrückung unerwünschten Verhaltens (WCST perseverative Fehler) hatten sowie schwerere Beeinträchtigungen und Behinderungen aufwiesen (Callahan und Hinkebein, 1999). Crowe und Crowe konnten dies 2013 bestätigen. Auch sie stellten fest, dass anosmische posttraumatische Patienten schwerer in ihren exekutiven Funktionen beeinträchtigt waren als normosmische. Sie beobachteten dabei aber keine klassischen orbitofrontalen Symptome wie eine vermehrte Impulsivität, sondern eher eine verlangsamte und konzentriertere Bearbeitung, weswegen sie die Prognosefähigkeit einer vorliegenden Anosmie über die kognitive Fähigkeit sowie den emotionalen oder beruflichen Werdegang anzweifelten. Desweiteren konnten sie die neuropsychologische Leistung in keinen Zusammenhang zu dem Schweregrad der Verletzung bringen (Crowe und Crowe, 2013). Auch andere Studien konnten keine Korrelation zwischen dem Grad der Riechstörung und dem Umfang organischer Gehirnschäden feststellen (Schechter und Henkin, 1974; Kruijk et al., 2003). So untersuchten de Kruijk et. al. 111 Patienten zwei Wochen nachdem diese sich mit milden SHTs in der Notaufnahme vorgestellt hatten und diagnostizierten bei 22 % Hyp- und bei 4 % Anosmien. Sie konnten allerdings keine Korrelation zu Symptomen in der Notauf-

nahme oder akuten Parametern milder SHTs finden (Kruijk et al., 2003). Auch in der MRT-Studie von Yousem et. al. konnte keine Abhängigkeit zwischen den einzelnen Ergebnissen der Riechtests und qualitativen oder quantitativen Schäden der für das Riechen essenziellen Gehirnregionen beobachtet werden (Yousem et al., 1996).

Greiffenstein et. al. fanden in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen der neuropsychologischen Leistung und dem Riechvermögen. Für eine mögliche Erklärung stellten sie mehrere Thesen auf: Auch wenn traumatische Verletzungen des inferioren Orbitofrontallappens zu Anosmien führen können, kann das Ausmaß der Schädigung dennoch zu klein sein, um wesentliche Verhaltens- oder kognitive Veränderungen hervorrufen zu können. Zusätzlich können posttraumatische Anosmien nicht nur durch direkte Schäden des Gehirns verursacht werden, sondern auch durch Verletzungen der Nase oder durch Abschererletzungen der Fila olfactoria an der Lamina cribrosa. Somit besteht die Möglichkeit, dass manche Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen keinerlei Schäden der Frontallappen haben (Greiffenstein et al., 2002).

Die Arbeitsgruppe um Green fand in ihren Untersuchungen heraus, dass einzelne posttraumatische Patienten, die die niedrigsten Ergebnisse im Diskriminationstest erreichten, auch die schwersten neuropsychologischen Beeinträchtigungen vorwiesen. Bei Betrachtung der ganzen Gruppe konnten sie aber keine klare Tendenz einer Korrelation erkennen. Sie führten dies auf die Heterogenität der Verletzungen und der Unfallarten zurück (Green et al., 2003).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten nicht nur keinen Zusammenhang zwischen Riechvermögen und neuropsychologischen Leistungen beweisen, sie konnten auch die Vermutung anderer Studien, dass der Zusammenhang zwischen der Riechleistung und der neuropsychologischen Einschränkung mit Höhe des Schweregrades noch deutlicher werden würde, nicht bestätigen. Allerdings ist es möglich, dass die Ergebnisse durch die Heterogenität der Verletzungen verzerrt wurden. Die Traumata waren zwar v.a. Verkehrsunfälle und Stürze auf den Hinterkopf, variierten im Ablauf und der Schwere jedoch stark. Außerdem konnten Verletzungen der präfrontalen Regionen nicht eindeutig bestimmt bzw. anatomisch begrenzt werden. Daher stellen die posttraumatischen Patienten vermutlich keine einheitliche Gruppe dar. Hinzu kommt, dass nicht nur die Verletzungen des Gehirns bzw. Kopfes so variabel waren, sondern auch die potentiellen Läsionen der Riechbahn. Da jegliche periphere Läsionen eine zentrale Verarbeitung der Gerüche verhindern, scheint es schwierig, mit herkömmlichen psychophysiologischen Tests ein Maß für zentrale Läsionen finden zu können (Green et al., 2003).

6.2.2 Zusammenhang Diskriminationsleistung mit Punktzahl des Beck Depressions Inventars

Es ist bekannt, dass Riechvermögen und Depressionen eng miteinander zusammenhängen (Pause et al., 2001; Keller und Malaspina, 2013; Croy et al., 2014; Croy, Symmank et al., 2014; Yuan und Slotnick, 2014). Interessanterweise wurde in dieser Studie bei Betrachtung aller Patienten nur ein geringer, nicht signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Riechtests und der Punktzahl des Beck Depressions Inventar gefunden ($r = -0,155$, $p = 0,130$). Im Vergleich der beiden Gruppen kristallisierte sich in dieser Frage allerdings ein Unterschied heraus: In der Gruppe der posttraumatischen Patienten wurde, im Gegensatz zu der Kontrollgruppe, eine inverse Korrelation der Diskriminationsfähigkeit und den Ergebnissen des BDI gefunden (PT: $r = -0,352$, $p = 0,014$; K: $r = 0,069$, $p = 0,639$). Dies bedeutet also, dass posttraumatische Patienten bei schlechterem Riechvermögen auch depressivere Tendenzen zeigten.

Temmel und Kollegen beschrieben eine umso größere Beeinträchtigung der Lebensqualität, desto besser das Riechvermögen vor dem Verlust war (Temmel et al., 2002). Vermutlich fällt Patienten mit plötzlichem Riechverlust, wie z.B. posttraumatischen Patienten, die veränderte Riechfähigkeit stärker auf als Patienten, bei denen sich der Riechverlust schleichend entwickelte. Zu letzteren werden klassischerweise sinunasale Erkrankungen gezählt, unter denen immerhin 18% der Kontrollgruppe litten ((Rombaux et al., 2006) Eventuell bemerkten diese Patienten den Abfall der Riechleistung weniger oder konnten sich eher an ihren Verlust gewöhnen und diesen dadurch besser akzeptieren.

Zusätzlich waren die Unfälle, die den SHTs zugrunde lagen, für die Betroffenen häufig schwer traumatisch (Bryant, 2011). Die in dieser Studie untersuchten posttraumatischen Patienten hatten nicht nur ihren Geruchssinn verloren, sondern zum Teil auch schwerwiegende Schicksalsschläge erfahren, aufwendige Behandlungen hinter sich oder litten unter zusätzlichen längerfristigen Behinderungen. All diese Erfahrungen können Stress auslösen (Bryant, 2011). Mirescu und Gould fanden heraus, dass eine erhöhte Anzahl von Stresshormonen die Neurogenese im Hippocampus und olfaktorischem System reduzieren kann (Mirescu und Gould, 2006; Yuan und Slotnick, 2014). Dies kann zu einem Teufelskreis zwischen stressreichen Ereignissen, depressiven Symptomen und Riechstörungen führen.

Gerüche selbst können darüber hinaus auch Emotionen beeinflussen (Pause et al., 2003). Es wurde herausgefunden, dass depressive Patienten unangenehme Gerüche deutlich stärker wahrnehmen als gesunde Patienten. Dies könnte z.B. Appetitverluste begründen und in

Bezug zu allgemein negativeren Denkmustern stehen (Pause et al., 2003; Atanasova et al., 2010; Naudin et al., 2012). Umgekehrt kann dieses Phänomen auch vorkommen und führt dann zu einer sogenannten olfaktorischen Anhedonie, d.h. dass z.B. eigentlich schöne Gerüche nicht mehr als angenehm empfunden bzw. sogar nur schwächer wahrgenommen werden (Naudin et al., 2012; Keller und Malaspina, 2013). Atanasova et. al. schlussfolgerten, dass die veränderten Riechfähigkeiten depressiver Patienten von der emotionalen Bewertung des Geruchs abhängen und somit vielleicht durch komplexere Verarbeitungsbeeinträchtigungen begründet werden könnten (Atanasova et al., 2010). Der Diskriminationstest wird als ein Test dieser komplexen Verarbeitung des Riechens angesehen (Martzke et al., 1997; Welge-Lüssen und Hummel, 2009). Um Gerüche unterscheiden zu können, orientiert man sich in der Regel an Hedonik, Qualität sowie Intensität. Zudem benötigt man das Kurzzeitgedächtnis, um sich an die Gerüche für den Vergleich noch erinnern zu können (Zucco et al., 2014). Depressionen können mehrere dieser Fähigkeiten beeinträchtigen (Zucco und Bollini, 2011). So können depressiven Patienten z.B. schwerer zwischen Intensitäten von Gerüchen unterscheiden (Naudin et al., 2012). Die Zuordnung in „höhere“/zentralere und „niedrigere“/periphere Verarbeitung ist grundsätzlich umstritten. Darüber hinaus ist sie speziell bei Depressionen nicht eindeutig verwendbar, da bei Depressionen bereits mehrfach eine Abnahme des „periphereren“ Schwellentests festgestellt, aber auch für die „zentralere“ Identifikationsfähigkeit sowohl reduzierte als auch normale Werte beobachtet wurden (Pause et al., 2001; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pollatos et al., 2007; Zucco und Bollini, 2011). Gerade für letztere werden ebenfalls komplexe höhere Funktionen vermutet, weswegen die deutlich niedrigere und nicht signifikante Korrelation zu den Werten des BDI interessant ist ($r = -0,168$; $p = 0,253$) (Zucco und Bollini, 2011). Crowe und Crowe konnten in ihrer Studie keine Korrelation des BDIs zu Anosmien bei posttraumatischen Patienten finden (Crowe und Crowe, 2013).

Green und Kollegen verwendeten den Diskriminationstest gerade weil sie eine Beeinträchtigung der Verarbeitung des Riechens bei posttraumatischen Patienten vermuteten. Sie konnten zwar keine eindeutige Korrelation zu neuropsychologischen Tests, dafür aber eine starke Korrelation zwischen der Diskriminationsfähigkeit und der Schwere der Verletzung feststellen (Green et al., 2003). Dies könnte eventuell auch die unterschiedlichen Ergebnisse der posttraumatischen Patienten und der Kontrollgruppe erklären.

Unter Berücksichtigung der ursprünglichen Fragestellung der Studie wäre es zudem interessant, inwiefern mögliche frontale Verletzungen zu Diskriminationsfähigkeit und Depressivität beitragen können: Emotionale Veränderungen nach SHTs können aufgrund direkter organischer Schäden des Gehirns, wie z.B. der Frontallappen, sowie der Begleitumstände entste-

hen (Wilton, 1975; Tate, 1999). Tate bemerkte in seiner Studie bei posttraumatischen Patienten zwar keine neuropsychologischen Auffälligkeiten, dafür aber einen Abfall der Motivation sowie einen Verlust emotionaler Kontrolle, was ebenfalls depressive Symptome sind (Tate, 1999). Es wird vermutet, dass der orbitofrontale Kortex Teil der sekundären olfaktorischen Rinde und damit an der höheren Verarbeitung wie z.B. der Diskrimination oder Identifikation beteiligt ist. Er soll speziell an der emotionalen Bewertung von Gerüchen, dem Belohnungssystem sowie an der Verarbeitung von Gerüchen beteiligt sein (Zatorre und Jones-Gotman, 1991; Pause et al., 2003). Bei depressiven Patienten wurden Veränderungen der Aktivität in der Amygdala sowie des orbitofrontalen Kortex festgestellt (Pause et al., 2001). Dies könnte auch bei Läsionen die Fähigkeit zur Diskrimination sowie Depressionen z.B. durch olfaktorische Anhedonien beeinflussen.

Ohne Bildgebung und ohne einen Zusammenhang der Riechleistung mit den anderen, neuropsychologischen Tests, die spezifischer auf die Überprüfung präfrontaler Funktionen ausgerichtet sind, kann das BDI in diesem Fall trotzdem nicht als Maß für Frontalhirnläsionen verwendet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Korrelation der Punktzahl des BDI mit den Ergebnissen des Diskriminationstests bei posttraumatischen Patienten ein interessanter Aspekt ist, bei dem viele mögliche Einflussfaktoren zusammenkommen und den es wahrscheinlich lohnt weiter zu erforschen.

7 Ausblick

Gerade weil Frontalhirnfunktionen so vielfältig erscheinen können und Schäden so schwierig zu diagnostizieren sind, aber so große Auswirkungen haben, wäre es ein großer Fortschritt mit einem vergleichbar leicht messbarem Parameter wie dem Riechvermögen eine Aussage über posttraumatische frontale Läsionen treffen zu können. Dies zu bestätigen oder auszuschließen ist mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht möglich. Für weitere Studien könnte es interessant sein, die Untersuchung mit Hilfe von objektiven Riechtests, bildgebenden Verfahren sowie Motivationstests zu spezifizieren. Ziel sollte es sein, Riechstörungen aufgrund peripherer Läsionen wie z.B. Verletzungen der Nase, nicht-frontale Verletzungen des Gehirns sowie Simultationsversuche auszuschließen. Desweiteren könnte ein Fragebogen wie das Community Integration Questionnaire verwendet werden, um die sozialen und partizipativen Dimensionen einer möglichen Behinderung besser erfassen zu können (Hirsh et al., 2011). Zusätzlich wäre es sinnvoll eine konsequente, frühzeitige Riechtestung bei Pa-

tienten mit SHTs durchzuführen oder zu empfehlen. Schließlich können jegliche Verletzungen des Gehirns sowie deren Konsequenzen, wie z.B. der Riechverlust starke Auswirkungen auf das Leben und die Lebensqualität haben. Allerdings sollte die allgemeine Vorhersagekraft einer Anosmie über neuropsychologische Leistungen aufgrund der genannten Einflussvariablen mit Vorsicht betrachtet werden (Bakker et al., 2017).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Vorliegen einer Hyp- oder Anosmie ein nützlicher Hinweis auf ein stattgefundenes Trauma, den Schweregrad der Verletzung sowie die Rehabilitation sein kann, daher sollte bei Vorliegen einer (posttraumatischen) Riechstörung mit besonderer Wachsamkeit auf eventuelle Komplikationen geachtet werden.

8 Zusammenfassung

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Studie war einen Zusammenhang zwischen posttraumatischen Riechstörungen und Frontalhirnläsionen zu beweisen.

Methode: Dafür wurden 51 Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen und 50 Patienten mit Riechstörungen anderer Ätiologie untersucht. Der Grad der Riechstörungen wurde mit Sniffin' Sticks und retronasalem Schmeckpulvertest eingestuft. Zusätzlich wurden neuropsychologische Tests (TMT-A, COWA, WCST, d2-R) durchgeführt, um Funktionen, die als typisch für die Frontallappen angesehen werden, zu überprüfen. Außerdem sollte jeder Patient den Fragebogen des Beck Depressions Inventars für eine Einschätzung seiner Lebensqualität beantworten.

Ergebnisse: Es konnte in beiden untersuchten Patientengruppen kein Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und der neuropsychologischen Leistung festgestellt werden. Allerdings wurde in der posttraumatischen Patientengruppe eine signifikante, inverse Korrelation zwischen der Punktzahl des BDI und der Punktzahl im Diskriminationstest beobachtet. In der Kontrollgruppe bestand zwischen diesen Faktoren kein Zusammenhang.

Schlussfolgerungen: Trotz der Ergebnisse dieser Studie kann ein Zusammenhang zwischen posttraumatischen Riechstörungen und Frontalhirnläsionen nicht ausgeschlossen werden, da u.a. die Funktionen der Frontallappen aufgrund ihrer Komplexität und Unspezifität schwierig zu messen sind. Außerdem waren die Traumata der Patienten sowie der klinische Verlauf sehr variabel und individuell. Frontalhirnläsionen können allerdings dramatische Einschnitte bedeuten, auf die klinisch besonders geachtet werden sollte. Olfaktorische Probleme können darüber hinaus zusätzlich die Lebensqualität stark beeinträchtigen und sollten daher ebenfalls Bestandteil der posttraumatischen Diagnostik sein.

9 Summary

Aim: The aim of the present study was to proof a correlation between posttraumatic olfactory disorders and frontal lobe lesions.

Method: Therefor 51 patients with trauma related olfactory loss and 50 patients with olfactory disorders with other aetiologies were tested. The Sniffin' Sticks and the retronasal smelling powder test were used for olfactory evaluation. Frontal lobe lesions were tested through neuropsychological tests (TMT-A, COWA, WCST, d2-R), which are commonly seen as typical for Frontal lobe functions. Additionally Patients had to answer questions of the Beck Depression Inventory for assessment of their quality of life.

Results: There was no correlation between the ability to smell and neuropsychological test results in either group found. However there was an inverse correlation between discriminatory abilities and the results of the BDI in the posttraumatic group. This observation could not been made in the controls.

Conclusion: In spite of the results of this study a connection between posttraumatic olfactory disorders and frontal lobe lesions cannot be excluded, since frontal lobe functions are e.g. difficult to measure, due to their complexity and unspecificity. Moreover traumas and clinical development of the patients varied a lot and were dependent of many individual factors. Nevertheless frontal lobe functions can mean dramatic impairments, which should be considered clinically. Additionally olfactory lesions influence also the posttraumatic quality of life and should raise clinical attention.

10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Sniffin Sticks Test mit Schwellentest oben links, Diskriminationstests oben rechts und Identifikationstest unten	11
Abbildung 2 Beispiel für einen Testbogen eines Schwellentests. In grau sind die Wendepunkte dargestellt, aus denen der Schwellenwert berechnet wird.	12
Abbildung 3 Testbogen des Diskriminationstest	13
Abbildung 4 Antwortbogen Identifikationstest. Es werden vier Auswahlmöglichkeiten angeboten und zum Schluss die richtig beantworteten (grau hinterlegten Felder) addiert.	14
Abbildung 5 Das Riechvermögen, eingeschätzt durch das Ergebnis der Sniffin Sticks, dem SDI-Wert, wird abhängig vom Alter eingeschätzt.	15
Abbildung 6 Die Schmeckpulver des Schmeckpulvertests werden dem Patienten mit kleinen Löffeln in den Mund gegeben. Um die Identifikations-Möglichkeiten einzuschränken gibt es ein Heft mit je vier Antwortmöglichkeiten dazu.	16
Abbildung 7 Antwortbogen des Schmeckpulvertests: pro Schmeckpulver gibt es vier Antwortmöglichkeiten ähnlicher Geschmacksrichtungen. Zur Auswertung werden die richtig beantworteten Felder (grau) addiert.	17
Abbildung 8 Vergleich der Mittelwerte beider Patientengruppen in den verschiedenen Riechtests	26
Abbildung 9 Dauer der Riechstörungen aller untersuchten Patienten	27
Abbildung 10 Ursachen der Traumata der untersuchten Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen	28
Abbildung 11 Ursachen der Riechstörungen der untersuchten Patienten der Kontrollgruppe	29
Abbildung 12 Gruppe posttraumatischer Patienten: Korrelation der Konzentrationsleistung, F %, (blaue Punkte) des d2-R-Tests und der richtig gelegten Karten des WCST (orange Punkte) in Prozent mit der Riechleistung, dargestellt durch die SDI-Punktzahl der Sniffin Sticks; in blau und rot sind jeweils die Trendlinien dargestellt, wobei man in beiden einen ähnlich geraden Verlauf erkennen kann	31
Abbildung 13 Kontrollgruppe: Korrelation der Konzentrationsleistung, F %, (blaue Punkte) des d2-R-Tests und der richtig gelegten Karten des WCST (orange Punktr) in Prozent mit der Riechleistung, dargestellt durch die SDI-Punktzahl der Sniffin Sticks; in blau und rot sind hier jeweils die Trendlinien dargestellt. Auch hier sieht man in beiden ähnlich gerade Verläufe	31

Abbildung 14 Vergleich Mittelwert des TMT beider Gruppen in Millisekunden. Bei diesem Zahlenverbindungstest geht es um Schnelligkeit. Er wird viermal hintereinander in unterschiedlicher Form durchgeführt, woraus der Mittelwert gebildet wird. Für eine erfolgreiche Durchführung werden exekutive Funktionen benötigt. Diese können bei Läsionen des präfrontalen Kortex beeinträchtigt sein.	32
Abbildung 15 Vergleich der Leistung beider Gruppen im COWA. Als Vergleichsparameter wurde die Gesamtwortanzahl abzüglich aller Fehler verwendet. Von Patienten mit Frontalhirnläsionen war eine geringere Anzahl an Wörtern aufgrund von Beeinträchtigungen der Wortflüssigkeit und des Wortschatzes sowie eine höhere Anzahl an Fehlern erwartet worden.	33
Abbildung 16 Vergleich der richtig gelegten Karten des WCST beider Gruppen in Prozent. Umso mehr Karten richtig gelegt wurden, desto eher wurde das Prinzip verstanden und desto weniger Fehler -egal ob perseverative oder nicht-perseverative- wurden gemacht.	33
Abbildung 17 Vergleich perseverativer Fehler des WCST beider Gruppen. Perseverationen werden häufig als typisch für Frontalhirnläsionen gesehen, was mit der mangelnden Fähigkeit die Veränderung von Regeln zu erkennen begründet wird	34
Abbildung 18 Vergleich Ergebnisse des F% Werts des D2II-Tests beider Gruppen (in Prozent). Der F% Wert ist im d2-R Test das Maß für die Konzentrationsleistung. Zur Berechnung werden alle bearbeiteten Zielobjekte sowie Auslass- und Verwechslungsfehler miteinbezogen.	34
Abbildung 19 Gruppe der posttraumatischen Patienten: Korrelation der Punktzahl des BDI mit Ergebnissen des Diskriminationstest; in rot kann man einen abfallenden Trend der BDI Punktzahl bei besserer Diskriminationsfähigkeit beobachten	38
Abbildung 20 Kontrollgruppe: Korrelation der Punktzahl des BDI mit Ergebnissen des Diskriminationstest; die Graphik lässt keinen Trend (rote Linie) erkennen	38
Abbildung 21 Vergleich BDI-Punktzahl posttraumatischer Patienten mit Patienten der Kontrollgruppe: Auch wenn Ausreißer in beiden Gruppen in beide Richtungen vorkommen, ist das dritte Quartil der posttraumatischen Patienten über deutlich höhere Werte als das der Kontrollgruppe verteilt. Die Mediane liegen in dieser Darstellung ebenfalls nicht auf einer Höhe	39
Tabelle 1 Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten	26
Tabelle 2 Korrelation Riechvermögen mit neuropsychologischen Tests	30
Tabelle 3 Korrelation der neuropsychologischen Tests (für beide Gruppen zusammen) untereinander; rot markiert sind die signifikanten Korrelationskoeffizienten	36
Tabelle 4 Korrelation Riechleistung mit Punktzahl des BDI; rot dargestellt sind die höheren Korrelationen	37

11 Literaturverzeichnis

Aalto A-M, Elovainio M, Kivimäki M, Uutela A, Pirkola S. 2012. The Beck Depression Inventory and General Health Questionnaire as measures of depression in the general population: A validation study using the Composite International Diagnostic Interview as the gold standard. *Psychiatry Res*, 197(1):163–171 DOI: 10.1016/j.psychres.2011.09.008.

Akashi H, Tsujii N, Mikawa W, Adachi T, Kirime E, Shirakawa O. 2015. Prefrontal cortex activation is associated with a discrepancy between self- and observer-rated depression severities of major depressive disorder: A multichannel near-infrared spectroscopy study. *J Affect Disord*, 174:165–172 DOI: 10.1016/j.jad.2014.11.020.

Amunts K, Zilles K. 2015. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*, 88(6):1086–1107 DOI: 10.1016/j.neuron.2015.12.001.

Anderson SW, Damasio H, Jones RD, Tranel D. 1991. Wisconsin Card Sorting Test Performance as a Measure of Frontal Lobe Damage. *J Clin Exp Neuropsychol*, 13(6):909–922 DOI: 10.1080/01688639108405107.

Armstrong CM, Allen DN, Donohue B, Mayfield J. 2008. Sensitivity of the comprehensive trail making test to traumatic brain injury in adolescents. *Arch Clin Neuropsychol*, 23(3):351–358 DOI: 10.1016/j.acn.2007.11.004.

Atanasova B, El-Hage W, Chabanet C, Gaillard P, Belzung C, Camus V. 2010. Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry Res*, 176(2):190–196 DOI: 10.1016/j.psychres.2008.11.016.

Babikian T, Asarnow R. 2009. Neurocognitive Outcomes and Recovery After Pediatric TBI: Meta-Analytic Review of the Literature. *Neuropsychology*, 23(3):283–296 DOI: 10.1037/a0015268.

Baddeley A. 2002. *Fractionating the Central Executive Book: The Frontal Lobes.* Stuss, D.T., Knight, R.T. (Hrsg) Oxford University Press, New York.

Bakker K, Catroppa C, Anderson V. 2017. The relationship between olfactory dysfunction and executive function in children with traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*, 39(9):876–889 DOI: 10.1080/13803395.2016.1277184.

Barceló F, Knight RT. 2002. Both random and perseverative errors underlie WCST deficits in prefrontal patients. *Neuropsychologia*, 40(3):349–356 DOI: 10.1016/S0028-3932(01)00110-5.

Bates ME, Lemay EP. 2004. The d2 Test of Attention: Construct validity and extensions in scoring techniques. *J Int Neuropsychol Soc*, 10(03) DOI: 10.1017/S135561770410307X.

Bauman Johnson WL, Maricle DE, Miller DC, Allen DN, Mayfield J. 2010. Utilization of the Comprehensive Trail Making Test as a Measure of Executive Functioning in Children and Adolescents with Traumatic Brain Injuries. *Arch Clin Neuropsychol*, 25(7):601–609 DOI:

10.1093/arclin/acq049.

Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. 1996. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients. *J Pers Assess*, 67(3):588–597 DOI: 10.1207/s15327752jpa6703_13.

Benton AL. 1968. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*, 6(1):53–60 DOI: 10.1016/0028-3932(68)90038-9.

Benton AL, Hamsher K. deS., Sivan AB. 1994. Multilingual Aphasia Examination, 3rd Edition. 3rd. Dept. of Neurology and Psychology, University of Iowa.

Bichot NP, Heard MT, DeGennaro EM, Desimone R. 2015. A Source for Feature-Based Attention in the Prefrontal Cortex - ScienceDirect. *Neuron*, 88(4):832–844 [Aufruf am: 31.07.2018] URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627315008673?via%3Dihub>.

Boschin EA, Piekema C, Buckley MJ. 2015. Essential functions of primate frontopolar cortex in cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(9):E1020–E1027 DOI: 10.1073/pnas.1419649112.

Bressler SL, Tang W, Sylvester CM, Shulman GL, Corbetta M. 2008. Top-Down Control of Human Visual Cortex by Frontal and Parietal Cortex in Anticipatory Visual Spatial Attention. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 28(40):10056–10061 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1776-08.2008.

Brickenkamp R, Schmidt-Atzert L, Liepmann D. 2015. d2-R. Test d2-Revision. Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest. Göttingen:Hogrefe, 66(4):211–220 DOI: 10.1026/0033-3042/a000274.

Brodmann K. 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. J.A.Barth, Leipzig.

Bruin JPC de, Corner MA, Feenstra MGP, Eden CGV, Uylings HBM. 1991. The Prefrontal Cortex: Its Structure, Function and Pathology. Elsevier.

Bryant R. 2011. Post-traumatic stress disorder vs traumatic brain injury. *Dialogues Clin Neurosci*, 13(3):251–262 [Aufruf am: 10.11.2018] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182010/>.

Burgess PW, Dumontheil I, Gilbert SJ. 2007. The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends Cogn Sci*, 11(7):290–298 DOI: 10.1016/j.tics.2007.05.004.

Burgess PW, Wu H. 2013. Rostral prefrontal cortex (Brodmann area 10). In: Stuss DT, Knight RT (Hrsg) *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford University Press, New York, S. 524–544.

Callahan CD, Hinkebein J. 1999. Neuropsychological Significance of Anosmia following Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*, 14(6):581 [Aufruf am: 26.07.2018] URL: https://journals.lww.com/headtraumarehab/Fulltext/1999/12000/Neuropsychological_Significance_of_Anosmia.6.aspx.

Callahan CD, Hinkebein JH. 2002. Assessment of anosmia after traumatic brain injury: performance characteristics of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *J Head Trauma Rehabil*, 17(3):251–256.

Coelho DH, Costanzo RM. 2016. Posttraumatic olfactory dysfunction. *Auris Nasus Larynx*, 43(2):137–143 DOI: 10.1016/j.anl.2015.08.006.

- Corbetta M, Shulman GL. 2002.** Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 3(3):201–215 DOI: 10.1038/nrn755.
- Correia S, Faust D, Doty RL. 2001.** A re-examination of the rate of vocational dysfunction among patients with anosmia and mild to moderate closed head injury. *Arch Clin Neuropsychol*, 16(5):477–488 DOI: 10.1016/S0887-6177(00)00059-7.
- Costanzo RM, Becker D. 1986.** Smell and taste disorders in head injury and neurosurgery patients. In: Meiselman H, Rivlin R (Hrsg) *Clinical Measurements of Taste and Smell*. MacMillan Publishing Company, New York, S. 565–578.
- Costanzo RM, Miwa T. 2006.** Posttraumatic Olfactory Loss. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. KARGER, Basel, S. 99–107 DOI: 10.1159/000093753.
- Costanzo RM, Zasler ND. 1992.** Epidemiology and pathophysiology of olfactory and gustatory dysfunction in head trauma. *J Head Trauma Rehabil*, 7(1):15–24.
- Crowe SF. 1992.** Dissociation of two frontal lobe syndromes by a test of verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol*, 14(2):327–339 DOI: 10.1080/01688639208402832.
- Crowe SF, Crowe LM. 2013.** Does the presence of posttraumatic anosmia mean that you will be disinhibited? *J Clin Exp Neuropsychol*, 35(3):298–308 DOI: 10.1080/13803395.2013.771616.
- Croy, Hoffmann H, Philpott C, Rombaux P, Welge-Luessen A, Vodicka J, Konstantinidis I, Morera E, Hummel T. 2014.** Retronasal testing of olfactory function: an investigation and comparison in seven countries. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271(5):1087–1095 DOI: 10.1007/s00405-013-2684-9.
- Croy, Nordin S, Hummel T. 2014.** Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. *Chem Senses*, 39(3):185–194 DOI: 10.1093/chemse/bjt072.
- Croy, Symmank A, Schellong J, Hummel C, Gerber J, Joraschky P, Hummel T. 2014.** Olfaction as a marker for depression in humans. *J Affect Disord*, 160:80–86 DOI: 10.1016/j.jad.2013.12.026.
- Cummings JL, Mega MS. 1994.** Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6(4):358–370 DOI: 10.1176/jnp.6.4.358.
- Cummings JL, Mega MS. 2003.** *Neuropsychiatry and behavioral Neuroscience*. Oxford University Press, USA.
- Damasio, 1994.** *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. Avon Books New York [Aufruf am: 03.11.2018] URL: https://ahandfulofleaves.files.wordpress.com/2013/07/descartes-error_antonio-damasio.pdf.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004.** Riechstörungen. *HNO*, 52(2):112–120 DOI: 10.1007/s00106-003-0877-z.
- Demakis GJ. 2004.** Frontal Lobe Damage and Tests of Executive Processing: A Meta-Analysis of the Category Test, Stroop Test, and Trail-Making Test. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26(3):441–450 DOI: 10.1080/13803390490510149.

- Dolle K, Schulte-Körne G, O’Leary AM, von Hofacker N, Izat Y, Allgaier A-K. 2012.** The Beck Depression Inventory-II in adolescent mental health patients: Cut-off scores for detecting depression and rating severity. *Psychiatry Res*, 200(2–3):843–848 DOI: 10.1016/j.psychres.2012.05.011.
- Egner T, Monti JMP, Trittschuh EH, Wieneke CA, Hirsch J, Mesulam M-M. 2008.** Neural Integration of Top-Down Spatial and Feature-Based Information in Visual Search. *J Neurosci*, 28(24):6141–6151 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1262-08.2008.
- Eimer M. 2014.** The neural basis of attentional control in visual search. *Trends Cogn Sci*, 18(10):526–535 DOI: 10.1016/j.tics.2014.05.005.
- Eling P, Derckx K, Maes R. 2008.** On the historical and conceptual background of the Wisconsin Card Sorting Test. *Brain Cogn*, 67(3):247–253 DOI: 10.1016/j.bandc.2008.01.006.
- Fonteyn S, Huart C, Deggouj N, Collet S, Eloy P, Rombaux P. 2014.** Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 131(2):87–91 DOI: 10.1016/j.anorl.2013.03.006.
- Friedman NP, Miyake A. 2017.** Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86:186–204 DOI: 10.1016/j.cortex.2016.04.023.
- Friedrich P, Anderson C, Schmitz J, Schlüter C, Lor S, Stacho M, Ströckens F, Grimshaw G, Ocklenburg S. 2018.** Fundamental or forgotten? Is Pierre Paul Broca still relevant in modern neuroscience? *Laterality Asymmetries Body Brain Cogn*:1–14 DOI: 10.1080/1357650X.2018.1489827.
- Fuster J. 2015.** *The Prefrontal Cortex*. Academic Press.
- García-Molina A. 2012.** Phineas Gage y el enigma del córtex prefrontal | *Neurología*. *Neurol Engl Ed*, 27(6):370–375 [Aufruf am: 25.06.2018] URL: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-linkresolver-phineas-gage-el-enigma-del-S0213485310001581>.
- Gazzaley A, Nobre AC. 2012.** Top-down modulation: Bridging selective attention and working memory. *Trends Cogn Sci*, 16(2):129–135 DOI: 10.1016/j.tics.2011.11.014.
- Giesbrecht B, Woldorff MG, Song AW, Mangun GR. 2003.** Neural mechanisms of top-down control during spatial and feature attention. *NeuroImage*, 19(3):496–512 DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00162-9.
- Gottfried JA. 2006.** Smell: Central Nervous Processing. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. KARGER, Basel, S. 44–69 DOI: 10.1159/000093750.
- Green P, Iverson G. 1998.** Exaggeration of anosmia in 80 litigating head injury cases. *Arch Clin Neuropsychol*, 13(1):138–138 DOI: 10.1093/arclin/13.1.138.
- Green P, Iverson GL. 2001.** Effects of injury severity and cognitive exaggeration on olfactory deficits in head injury compensation claims. *NeuroRehabilitation*, 16(4):237–243 [Aufruf am: 02.11.2018] URL: <https://content.iospress.com/articles/neurorehabilitation/nre00113>.
- Green P, Rohling ML, Iverson GL, Gervais RO. 2003.** Relationships between olfactory discrimination and head injury severity. *Brain Inj*, 17(6):479–496 DOI: 10.1080/0269905031000070242.
- Greiffenstein MF, Baker WJ, Gola T. 2002.** Brief Report: Anosmia and Remote Outcome in Closed

- Head Injury. *J Clin Exp Neuropsychol*, 24(5):705–709 DOI: 10.1076/jcen.24.5.705.1011.
- Greiffenstein MF, Baker WJ, Gola T. 2003.** Straw Man Walking: Reply to Varney (2002). *J Clin Exp Neuropsychol*, 25(1):152–154 DOI: 10.1076/jcen.25.1.152.13633.
- Gruber O, Arendt T, von Cramon DY. 2005.** Frontalhirn : Funktionen und Erkrankungen - neurobiologische Grundlagen. 2., neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Förstl H (Hrsg) Springer, Berlin, Heidelberg.
- Gudziol V, Hoenck I, Landis B, Podlessek D, Bayn M, Hummel T. 2014.** The impact and prospect of traumatic brain injury on olfactory function: a cross-sectional and prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271(6):1533–1540 DOI: 10.1007/s00405-013-2687-6.
- Harlow JM. 1868.** Recovery from the passage of an iron bar through the head. Vortrag auf: Boston.
- Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T. 2002.** Clinical Assessment of Retronasal Olfactory Function. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 128(4):414–418 DOI: 10.1001/archotol.128.4.414.
- Hirsh AT, Braden AL, Craggs JG, Jensen MP. 2011.** Psychometric Properties of the Community Integration Questionnaire in a Heterogeneous Sample of Adults With Physical Disability. *Arch Phys Med Rehabil*, 92(10):1602–1610 DOI: 10.1016/j.apmr.2011.05.004.
- Hoffmann M. 2013.** The Human Frontal Lobes and Frontal Network Systems: An Evolutionary, Clinical, and Treatment Perspective. *Int Sch Res Not* DOI: 10.1155/2013/892459.
- Höflich A, Baldinger P, Savli M, Lanzenberger R, Kasper S. 2012.** Imaging treatment effects in depression. *revneuro*, 23(3):227–252 DOI: 10.1515/revneuro-2012-0038.
- Horton AM, Reynolds CR. 2015.** Ralph M. Reitan: Evidenced Based Before Evidence Based Was Cool. *Arch Clin Neuropsychol*, 30(8):740–747 DOI: 10.1093/arclin/acv070.
- Howell J, Costanzo RM, Reiter ER. 2018.** Head trauma and olfactory function. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg*, 4(1):39–45 DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.02.001.
- Hugh SC, Siu J, Hummel T, Forte V, Campisi P, Papsin BC, Propst EJ. 2015.** Olfactory testing in children using objective tools: comparison of Sniffin' Sticks and University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). *J Otolaryngol - Head Neck Surg*, 44(1) DOI: 10.1186/s40463-015-0061-y.
- Hummel T, N Landis B, Hüttenbrink K-B. 2011.** Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 10:Doc04 DOI: 10.3205/cto000077.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, 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(1):39–52.
- Jackson-Koku G. 2016.** Beck Depression Inventory. *Occup Med*, 66(2):174–175 DOI: 10.1093/occmed/kqv087.
- Jurado MB, Rosselli M. 2007.** The Elusive Nature of Executive Functions: A Review of our Current Understanding. *Neuropsychol Rev*, 17(3):213–233 DOI: 10.1007/s11065-007-9040-z.

- Keller A, Malaspina D. 2013.** Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord*, 13:8 DOI: 10.1186/1472-6815-13-8.
- Kern RC, Quinn B, Rosseau G, Farbman AI. 2000.** Post-traumatic Olfactory Dysfunction. :4.
- Kliem S, Mößle T, Zenger M, Brähler E. 2014.** Reliability and validity of the beck depression inventory-fast screen for medical patients in the general German population. *J Affect Disord*, 156:236–239 DOI: 10.1016/j.jad.2013.11.024.
- Koenigs M, Grafman J. 2009.** The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res*, 201(2):239–243 DOI: 10.1016/j.bbr.2009.03.004.
- Krudop WA, Pijnenburg YAL. 2015.** Historical Evolution of the Frontal Lobe Syndrome. *Psychopathology*, 48(4):222–229 DOI: 10.1159/000381986.
- Kruijk JRD, Leffers P, Menheere PPCA, Meerhoff S, Rutten J, Twijnstra A. 2003.** Olfactory function after mild traumatic brain injury. *Brain Inj*, 17(1):73–78 DOI: 10.1080/0269905021000010221.
- Kubo M, Shoshi C, Kitawaki T, Takemoto R, Kinugasa K, Yoshida H, Honda C, Okamoto M. 2008.** Increase in Prefrontal Cortex Blood Flow during the Computer Version Trail Making Test. *Neuropsychobiology*, 58(3–4):200–210 DOI: 10.1159/000201717.
- Kühn M, Abolmaali N, Smitka M, Podlesek D, Hummel T. 2016.** [Olfactory dysfunction : Update on diagnosis and treatment]. *HNO*, 64(7):517–529 DOI: 10.1007/s00106-016-0175-1.
- Landis BN, Frasnelli J, Reden J, Lacroix JS, Hummel T. 2005.** Differences Between Orthonasal and Retronasal Olfactory Functions in Patients With Loss of the Sense of Smell. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 131(11):977–981 DOI: 10.1001/archotol.131.11.977.
- Lee NR, Wallace GL, Raznahan A, Clasen LS, Giedd JN. 2014.** Trail making test performance in youth varies as a function of anatomical coupling between the prefrontal cortex and distributed cortical regions. *Front Psychol*, 5 DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00496.
- Lehtonen S, Stringer AY, Millis S, Boake C, Englander J, Hart T, High W, Macciocchi S, Meythaler J, Novack T, Whyte J. 2005.** Neuropsychological outcome and community re-integration following traumatic brain injury: The impact of frontal and non-frontal lesions. *Brain Inj*, 19(4):239–256 DOI: 10.1080/0269905040004310.
- Leopold DA. 1988.** THE RELATIONSHIP BETWEEN NASAL ANATOMY AND HUMAN OLFACTION*+. *Laryngoscope*, 98(11):1232–1238.
- Levin HS, Song J, Ewing-Cobbs L, Chapman SB, Mendelsohn D. 2001.** Word fluency in relation to severity of closed head injury, associated frontal brain lesions, and age at injury in children. *Neuropsychologia*, 39(2):122–131 DOI: 10.1016/S0028-3932(00)00111-1.
- Lezak MD. 1982.** The Problem of Assessing Executive Functions. *Int J Psychol*, 17(1–4):281–297 DOI: 10.1080/00207598208247445.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. 2012.** *Neuropsychological Assessment*. 5. Aufl.

Oxford University Press, USA.

Lezak MD, Lezak PE of NP and NMD. 1995. Neuropsychological Assessment. Oxford University Press, USA.

Lombion-Pouthier S, Vandel P, Nezelof S, Haffen E, Millot J-L. 2006. Odor perception in patients with mood disorders. *J Affect Disord*, 90(2):187–191 DOI: 10.1016/j.jad.2005.11.012.

Lötsch J, Reichmann H, Hummel T. 2008. Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss. *Chem Senses*, 33(1):17–21 DOI: 10.1093/chemse/bjm058.

Loukas M, Pennell C, Groat C, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. 2011. Korbinian Brodmann (1868–1918) and His Contributions to Mapping the Cerebral Cortex. *Neurosurgery*, 68(1):6–11 DOI: 10.1227/NEU.0b013e3181fe5cac.

Malloy P, Bihle A, Duffy J, Cimino C. 1993. The orbitomedial frontal syndrome. *Arch Clin Neuropsychol*, 8(3):185–201 DOI: 10.1016/0887-6177(93)90035-Y.

Martzke JS, Kopala LC, Good KP. 1997. Olfactory Dysfunction in Neuropsychiatric Disorders: Review and Methodological Considerations. *Biol Psychiatry*, 42(8):721–732 DOI: 10.1016/S0006-3223(96)00442-8.

Martzke JS, Swan CS, Varney NR. 1991. Posttraumatic anosmia and orbital frontal damage: Neuropsychological and neuropsychiatric correlates. *Neuropsychology*, 5(3):213–225 DOI: 10.1037/0894-4105.5.3.213.

Maunsell JHR, Treue S. 2006. Feature-based attention in visual cortex. *Trends Neurosci*, 29(6):317–322 DOI: 10.1016/j.tins.2006.04.001.

Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. 2010. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 91(11):1637–1640 DOI: 10.1016/j.apmr.2010.05.017.

Merkonidis C, Grosse F, Ninh T, Hummel C, Haehner A, Hummel T. 2015. Characteristics of chemosensory disorders—results from a survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 272(6):1403–1416 DOI: 10.1007/s00405-014-3210-4.

Merrick C, Godwin CA, Geisler MW, Morsella E. 2014. The olfactory system as the gateway to the neural correlates of consciousness. *Front Psychol*, 4 DOI: 10.3389/fpsyg.2013.01011.

Merten T, Brockhaus R. 2004. Ein Paradigmenwechsel in der Neuropsychologie. *reportpsychologie*, 29(5):302–308.

Miceli G, Caltagirone C, Gainotti G, Masullo C, Silveri MC. 1981. Neuropsychological correlates of localized cerebral lesions in non-aphasic brain-damaged patients. *J Clin Neuropsychol*, 3(1):53–63 DOI: 10.1080/01688638108403113.

Miller EK, Cohen JD. 2001. An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu Rev Neurosci*, 24(1):167–202 DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167.

Milner B. 1963. Effects of Different Brain Lesions on Card Sorting: The Role of the Frontal Lobes | *JAMA Neurology* | JAMA Network. *Arch Neurol*, 9(1):90–100 [Aufruf am: 13.07.2018] URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/564510>.

- Mirescu C, Gould E. 2006.** Stress and Adult Neuregenesis. *Hippocampus*, 16:233–238.
- Misdraji EL, Gass CS. 2010.** The Trail Making Test and its neurobehavioral components. *J Clin Exp Neuropsychol*, 32(2):159–163 DOI: 10.1080/13803390902881942.
- Miyake A, Friedman NP. 2012.** The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Curr Dir Psychol Sci*, 21(1):8–14 DOI: 10.1177/0963721411429458.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. 2000.** The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognit Psychol*, 41(1):49–100 DOI: 10.1006/cogp.1999.0734.
- Moore T, Zirnsak M. 2015.** The What and Where of Visual Attention. *Neuron*, 88(4):626–628 DOI: 10.1016/j.neuron.2015.11.005.
- Naudin M, El-Hage W, Gomes M, Gaillard P, Belzung C, Atanasova B. 2012.** State and Trait Olfactory Markers of Major Depression. *PLOS ONE*, 7(10):e46938 DOI: 10.1371/journal.pone.0046938.
- Negoias S, Hummel T, Symmank A, Schellong J, Joraschky P, Croy I. 2016.** Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder. *Brain Imaging Behav*, 10(2):367–372 DOI: 10.1007/s11682-015-9400-x.
- Nyhus E, Barceló F. 2009.** The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: A critical update. *Brain Cogn*, 71(3):437–451 DOI: 10.1016/j.bandc.2009.03.005.
- Ong W-Y, Stohler CS, Herr DR. 2018.** Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. *Mol Neurobiol* DOI: 10.1007/s12035-018-1130-9.
- Osborne-Crowley K, Mcdonald S. 2016.** Hyposmia, Not Emotion Perception, Is Associated With Psychosocial Outcome After Severe Traumatic Brain Injury. *Neuropsychology*, 30 DOI: 10.1037/neu0000293.
- Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. 2001.** Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res*, 35(5):271–277 DOI: 10.1016/S0022-3956(01)00029-2.
- Pause BM, Raack N, Sojka B, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. 2003.** Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology*, 40(2):209–225 DOI: 10.1111/1469-8986.00023.
- Petrides M, Tomaiuolo F, Yeterian EH, Pandya DN. 2012.** The prefrontal cortex: Comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex*, 48(1):46–57 DOI: 10.1016/j.cortex.2011.07.002.
- Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, Kleemann AM, Schreder T, Schandry R, Wiesmann M. 2007.** Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J Affect Disord*, 102(1–3):101–108 DOI: 10.1016/j.jad.2006.12.012.
- Rabin LA, Barr WB, Leslie B. Burton. 2005.** Assessment practices of clinical neuropsychologists in

the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members - ScienceDirect. Arch Clin Neuropsychol, 20(1):33–65 [Aufruf am: 01.08.2018] URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887617704000538?via%3Dihub>.

Ray RD, Zald DH. 2012. Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(1):479–501 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.08.005.

Reitan RM. 1994. Ward Halstead's contributions to neuropsychology and the Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. *J Clin Psychol*, 50(1):47–70 DOI: 10.1002/1097-4679(199401)50:1<47::AID-JCLP2270500106>3.0.CO;2-X.

Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2004. Effects of head injury on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am*, 37(6):1167–1184 DOI: 10.1016/j.otc.2004.06.005.

Roberts RJ, Sheehan W, Thurber S, Roberts MA. 2010. Functional Neuro-Imaging and Post-Traumatic Olfactory Impairment. *Indian J Psychol Med*, 32(2):93–98 DOI: 10.4103/0253-7176.78504.

Rochet M, El-Hage W, Richa S, Kazour F, Atanasova B. 2018. Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship. *Brain Sci*, 8(5) DOI: 10.3390/brainsci8050080.

Rolls ET. 2004. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*, 55(1):11–29 DOI: 10.1016/S0278-2626(03)00277-X.

Rolls ET, Baylis LL. 1994. Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *J Neurosci*, 14(9):5437–5452 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.14-09-05437.1994.

Rolls ET, Hornak J, Wade D, McGrath J. 1994. Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(12):1518–1524 [Aufruf am: 18.07.2018] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1073235/>.

Rombaux P, Weitz H, Moraux A, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. 2006. Olfactory Function Assessed With Orthonasal and Retronasal Testing, Olfactory Bulb Volume, and Chemosensory Event-Related Potentials | Otolaryngology | JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery | JAMA Network. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 132(12):1346–1351 [Aufruf am: 01.08.2018] URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/484601>.

Rorden C, Karnath H-O. 2004. Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nat Rev Neurosci*, 5(10):812–819 DOI: 10.1038/nrn1521.

Ross TP. 2003. The reliability of cluster and switch scores for the Controlled Oral Word Association Test. *Arch Clin Neuropsychol*:12.

Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, LaFrance WC, Coffey CE. 2002. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(4):377–405 DOI: 10.1176/jnp.14.4.377.

Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. 2016. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 133(3):203–206 DOI:

10.1016/j.anorl.2015.08.004.

Salvadore G, Nugent AC, Lemaitre H, Luckenbaugh DA, Tinsley R, Cannon DM, Neumeister A, Zarate CA, Drevets WC. 2011. Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *NeuroImage*, 54(4):2643–2651 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.011.

Salzman CD, Fusi S. 2010. Emotion, Cognition, and Mental State Representation in Amygdala and Prefrontal Cortex. *Annu Rev Neurosci*, 33:173–202 DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135256.

Schechter PJ, Henkin RI. 1974. Abnormalities of taste and smell after head trauma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37(7):802–810 [Aufruf am: 02.11.2018] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC494787/>.

Schofield PW, Moore TM, Gardner A. 2014. Traumatic Brain Injury and Olfaction: A Systematic Review. *Front Neurol*, 5 DOI: 10.3389/fneur.2014.00005.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U. 2006. Kopf und Neuroanatomie: 1182 Illustrationen, 72 Tabellen. Voll M, Wesker K (Hrsg) Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York (Prometheus; LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke; Erik Schulte; Udo Schumacher. Unter Mitarb. von Jürgen Rude. Ill. von Markus Voll, Karl Wesker ; Kop) URL: http://primoproxy.slub-dresden.de/cgi-bin/permalink.pl?libero_mab213842710.

Seniów J. 2012. Executive Dysfunctions and Frontal Syndromes. *Manif Stroke*, 30:50–53 DOI: 10.1159/000333407.

Shallice T, Burgess PW. 1991. DEFICITS IN STRATEGY APPLICATION FOLLOWING FRONTAL LOBE DAMAGE IN MAN. *Brain*, 114(2):727–741 DOI: 10.1093/brain/114.2.727.

Shepherd GM. 2007. Perspectives on Olfactory Processing, Conscious Perception, and Orbitofrontal Cortex. *Ann N Y Acad Sci*, 1121(1):87–101 DOI: 10.1196/annals.1401.032.

Sherer M, Nick TG, Millis SR, Novack TA. 2003. Use of the WCST and the WCST-64 in the Assessment of Traumatic Brain Injury. *J Clin Exp Neuropsychol Neuropsychol Dev Cogn Sect A*, 25(4):512–520 DOI: 10.1076/jcen.25.4.512.13877.

Siddiqui SV, Chatterjee U, Kumar D, Siddiqui A, Goyal N. 2008. Neuropsychology of prefrontal cortex. *Indian J Psychiatry*, 50(3):202–208 DOI: 10.4103/0019-5545.43634.

Squire RF, Noudoost B, Schafer RJ, Moore T. 2013. Prefrontal Contributions to Visual Selective Attention. *Annu Rev Neurosci*, 36(1):451–466 DOI: 10.1146/annurev-neuro-062111-150439.

Steer RA, Ball R, Ranieri WF, Beck AT. 1999. Dimensions of the Beck depression inventory-II in clinically depressed outpatients. *J Clin Psychol*, 55(1):117–128 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4679(199901)55:1<117::AID-JCLP12>3.0.CO;2-A.

Strunk KK, Lane FC. 2016. The Beck Depression Inventory, Second Edition (BDI-II): A Cross-Sample Structural Analysis. *Meas Eval Couns Dev:074817561666401* DOI: 10.1177/0748175616664010.

Stuss DT. 2002. Principles of Frontal Lobe Function. Knight RT (Hrsg) Oxford University Press,

USA.

Stuss DT, Levine B. 2002. Adult Clinical Neuropsychology: Lessons from Studies of the Frontal Lobes. *Annu Rev Psychol*, 53(1):401–433 DOI: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135220.

Sun H, Luo C, Chen X, Tao L. 2017. Assessment of cognitive dysfunction in traumatic brain injury patients: a review. *Forensic Sci Res*, 2(4):174–179 DOI: 10.1080/20961790.2017.1390836.

Szczepanski SM, Knight RT. 2014. Insights into Human Behavior from Lesions to the Prefrontal Cortex. *Neuron*, 83(5):1002–1018 DOI: 10.1016/j.neuron.2014.08.011.

Tate RL. 1999. Executive Dysfunction and Characterological Changes After Traumatic Brain Injury: Two Sides of the Same Coin? *Cortex*, 35(1):39–55 DOI: 10.1016/S0010-9452(08)70784-6.

Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. 2002. Characteristics of Olfactory Disorders in Relation to Major Causes of Olfactory Loss. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 128(6):635–641 DOI: 10.1001/archotol.128.6.635.

Trimble MR. 1990. Psychopathology of frontal lobe syndromes. *Semin Neurol*, 10(3):287–294 DOI: 10.1055/s-2008-1041280.

Vakil E. 2012. Neuropsychological assessment: Principles, rationale, and challenges. *J Clin Exp Neuropsychol*, 34(2):135–150 DOI: 10.1080/13803395.2011.623121.

Varney NR. 1988. Prognostic Significance of Anosmia in patients with Closed-Head Trauma. *J Clin Exp Neuropsychol*, 10(2):250–254 DOI: 10.1080/01688638808408239.

Varney NR. 2002. WISHING DOESN'T MAKE IT SO: A Reply to Greiffenstein, Baker, and Gola. *J Clin Exp Neuropsychol*, 24(6):852–853 DOI: 10.1076/jcen.24.6.852.8398.

Varney NR, Menefee L. 1993. Psychosocial and executive deficits following closed head injury: Implications for orbital frontal cortex. *J Head Trauma Rehabil*, 8(1):32 [Aufruf am: 28.07.2018] URL: https://journals.lww.com/headtraumarehab/Abstract/1993/03000/Psychosocial_and_executive_deficits_following.5.aspx.

Ventegodt S, Hermansen TD, Kandel I, Merrick J. 2008. Human Development XII: A Theory for the Structure and Function of the Human Brain. *Sci World J*, 8:621–642 DOI: 10.1100/tsw.2008.7.

Wallesch C-W, Curio N, Galazky I, Jost S, Synowitz H. 2001. The Neuropsychology of Blunt Head Injury in the Early Postacute Stage: Effects of Focal Lesions and Diffuse Axonal Injury. *J Neurotrauma*, 18(1):11–20 DOI: 10.1089/089771501750055730.

Welge-Lüssen A, Hummel T. 2009. Riech- und Schmeckstörungen / Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen. Thieme, Stuttgart [u.a.] URL: <http://swbplus.bsz-bw.de/bsz287707709kap-1.htm>.

WHO. 2011. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems. World Health Organization, Geneva.

Wilson B. 1991. Theory, assessment, and treatment in neuropsychological rehabilitation. *Neuropsychology*, 5(4):281–291 DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.5.4.281>.

Wilton NM. 1975. PSYCHIATRIC SEQUELAE OF HEAD INJURY11Delivered at the XIV Bienni-

- al Congress of the Australian Physiotherapy Association, Sydney, August, 1975. *Aust J Physiother*, 21(3):101–103 DOI: 10.1016/S0004-9514(14)61214-9.
- Wolfe JM. 1994.** Guided Search 2.0 A revised model of visual search. *Psychon Bull Rev*, 1(2):202–238 DOI: 10.3758/BF03200774.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. 1996.** Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 17(6):1171–1179.
- Yuan T-F, Slotnick BM. 2014.** Roles of olfactory system dysfunction in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 54:26–30 DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.05.013.
- Zald DH, Mattson DL, Pardo JV. 2002.** Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(4):2450–2454 DOI: 10.1073/pnas.042457199.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 1991.** HUMAN OLFACTORY DISCRIMINATION AFTER UNILATERAL FRONTAL OR TEMPORAL LOBECTOMY. *Brain* DOI: 10.1093/oxfordjournals.brain.a101868.
- Zucco GM, Bollini F. 2011.** Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders. *Psychiatry Res*, 190(2–3):217–220 DOI: 10.1016/j.psychres.2011.08.025.
- Zucco GM, Hummel T, Tomaiuolo F, Stevenson RJ. 2014.** The influence of short-term memory on standard discrimination and cued identification olfactory tasks. *J Neurosci Methods*, 222:138–141 DOI: 10.1016/j.jneumeth.2013.11.006.