

Diplomarbeit

**Subjektive Wahrnehmung und objektive Beurteilung
der Geruchsfunktion bei Patienten und Patientinnen
mit ausgewählten Tremorerkrankungen**

eingereicht von

Michael Luschnig

Geburtsdatum: 17.09.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Univ.-Klinikum für Neurologie

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt
und**

Sen. Scientist Dr.ⁱⁿ Petra Katschnig-Winter MSc.

.....
(Ort, Datum)

.....
(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet, und die den verwendeten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

.....
(Ort, Datum)

.....
(Unterschrift)

Danksagungen

Ich bedanke mich beim Erstbetreuer meiner Diplomarbeit, Herrn Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt, Leiter der Abteilung für Neurogeriatrie der Univ.-Klinik für Neurologie Graz, für die Möglichkeit, diese Diplomarbeit zu erstellen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Petra Katschnig-Winter MSc., dafür, dass sie mir als Zweitbetreuerin sowohl bei Themenwahl und Planung, als auch beim Erstellen der Arbeit immer mit Professionalität, aber auch mit viel Ruhe und Geduld zur Seite gestanden ist.

Weiters möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der PROMOVE-Studie für die freundliche Einbindung und für die angenehme Zusammenarbeit bedanken. Neben den Teams der Allgemeinen Ambulanz und der Neurosonologischen Ambulanz sind das vor allem Frau Dr. Mariella Kögl-Wallner, Frau Ass.-Prof. Dr. Petra Schwingenschuh und Herr Dr. Stephan Seiler, bei dem ich mich für die freundliche und fachkundige Hilfe bei der statistischen Datenauswertung ganz besonders bedanke.

Für die organisatorische Hilfe bedanke ich mich bei Frau Michaela Schweiger, die stets eine unkomplizierte Lösung für die Studierenden findet.

Für die gemeinsame Zeit danke ich meinen Freunden und Kollegen an der MUG, ohne die das Studium mit all seinen Höhen und Tiefen deutlich schwerer erträglich gewesen wäre.

Für die unbezahlbare Unterstützung während der gesamten Studienzeit danke ich von Herzen meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, deren Rückhalt mir zu jeder Zeit gewiss war, und meinen Großeltern.

Bei Angelika bedanke ich mich für die eingebrachten Verbesserungsvorschläge, für die Hilfe beim Korrekturlesen, vor allem aber dafür, dass ich mich in jeder Lebenssituation voll und ganz auf ihre Unterstützung verlassen kann.

Inhalt

Abstract.....	1
Zusammenfassung.....	2
1. Einleitung.....	5
1.1 Grundlagen der Geruchswahrnehmung	5
1.1.1 Primäre Reizverarbeitung und Reizweiterleitung	5
1.1.1.1 Anatomische und histologische Grundlagen	5
1.1.1.2 Physiologische Grundlagen	7
1.1.2 Zentrale Verarbeitung und Integration von Geruchsreizen.....	9
1.1.2.1 Geruchszentren: Paläocortex und Amygdala	9
1.1.2.2 Geruchswahrnehmung und Verhaltenssteuerung	11
1.1.3 Pathophysiologie von Geruchsstörungen	13
1.2 Allgemeine Einführung in Bewegungsstörungen	14
1.2.1 Morbus Parkinson	15
1.2.2 Andere Parkinsonsyndrome	17
1.2.3 Dystonie	19
1.2.4 Essentieller Tremor	20
1.2.5 Diagnostik und Therapie	22
1.3 Studienziele.....	24
2. Datenerhebung und Datenauswertung	25
2.1 Methodik.....	25
2.1.1 Überblick über die PROMOVE Studie	25
2.1.1.1 Studienziele und Projektdesign	25
2.1.1.2 Rekrutierung der StudienteilnehmerInnen.....	26
2.1.1.3 Untersuchung und Datensammlung.....	26
2.1.2 Der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT).....	29
2.1.3 StudienteilnehmerInnen	34
2.1.4 Statistischen Datenanalyse	36
2.2 Resultate.....	38
2.2.1 Varianzanalysen	39
2.2.2 Korrelationsanalysen.....	42
2.2.3 ROC-Kurven	43

3. Literaturrecherche und Diskussion	45
3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche	45
3.1.1 Morbus Parkinson	45
3.1.2 Andere Parkinsonsyndrome und SWEDDs.....	49
3.1.3 Dystonien	51
3.1.4 Essentieller Tremor	52
3.2 Diskussion der Studienergebnisse.....	55
Referenzen	61
Abbildungsverzeichnis.....	68
Tabellenverzeichnis	69
Abkürzungsverzeichnis.....	70
Anhang.....	73
Non Motor Symptoms- Questionnaire:	73

Abstract

Background: Due to increasing prevalences movement disorders have become a considerable economic and social issue of our society. Separating Parkinson's disease from other movement disorders associated with tremor such as essential tremor or dystonia can be a diagnostic challenge, especially in early stages. Olfactory dysfunction, which is frequently seen in Parkinson's disease, has become a common diagnostic criteria and is generally collected by history. However, if the patients' subjective perception reliably predicts the olfactory function and how frequently olfactory dysfunction is found in movement disorders with tremor other than Parkinson's disease has not been investigated so far.

Methods: The aim of this study was to investigate if subjective perception and objective assessment of the olfactory function in patients with Parkinson's disease, dystonia (dystonic tremor) and essential tremor are concordant. In addition to the subjective perception collected by history the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) was carried out in 45 patients (PD: N=22, DT: N=15, ET: N=8) and 16 healthy controls. Furthermore we calculated the prevalence of olfactory dysfunction in patients with Parkinson's disease, dystonic tremor and essential tremor in our cohort.

Results: 38 participants suffered from an olfactory dysfunction but only 9 of them (23.7%) had indicated a decreased ability to smell by history. The results in the objective assessment did not differ significantly between patients with dystonic tremor and essential tremor and healthy controls. However, while only 31.3% of the control group showed an olfactory dysfunction, a decreased ability to smell was detected in 62.5% of patients with essential tremor, 53.3% of patients with dystonic tremor and 90.9% of patients with Parkinson's disease.

Discussion: With this study we could confirm that an objective smell test is required for a reliable assessment of the olfactory function in diagnosing movement disorders.

Zusammenfassung

Hintergrund: Bewegungsstörungen stellen in der Mehrzahl Erkrankungen des fortgeschrittenen Alters dar, deren Prävalenzen aufgrund der steigenden Lebenserwartung in unserer Gesellschaft im Zunehmen sind. Die Abgrenzung des Morbus Parkinson (MP) gegenüber anderen mit Tremor assoziierten Krankheiten wie dem essentiellen Tremor (ET) oder der Dystonie kann vor allem in Frühstadien der Erkrankungen eine Herausforderung darstellen. Im diagnostischen Procedere wird oft auf die bei Morbus Parkinson sehr häufige Störung der Geruchswahrnehmung zurückgegriffen, die in der Regel anamnestisch erhoben wird. Die Frage nach der Übereinstimmung zwischen subjektiver Wahrnehmung und tatsächlicher Geruchsfunktion ist allerdings ebenso unzureichend untersucht wie die grundsätzliche Frage der Prävalenz von Geruchsstörungen bei anderen Bewegungsstörungen mit Tremor als Morbus Parkinson.

Methodik: Die Kernfrage dieser Arbeit bezieht sich auf die Übereinstimmung zwischen subjektiver Wahrnehmung und objektiver Beurteilung der Geruchsfunktion bei PatientInnen mit Morbus Parkinson, Dystonie (dystonem Tremor, DT) und essentiellen Tremor. Zusätzlich zur anamnestischen Erhebung der Geruchsfunktion wurde bei insgesamt 45 PatientInnen (MP: N=22, DT: N=15, ET: N=8) und 16 gesunden Kontrollpersonen der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) durchgeführt. In weiterer Folge werden die Prävalenzen von Geruchsstörungen bei PatientInnen mit Morbus Parkinson, dystonem Tremor und essentiellen Tremor in unserer Kohorte untersucht und die Anwendbarkeit der Geruchstestung im diagnostischen Procedere hinterfragt.

Ergebnisse. In unserem Kollektiv lag bei insgesamt 38 Personen eine Störung der Geruchswahrnehmung vor, nur 9 Personen (23.7%) hatten diese auch in der Anamnese angegeben. Selbst 3 der 7 PatientInnen mit Morbus Parkinson, bei denen der Geruchstest eine Anosmie ergab, hatten zuvor die Frage nach einer Geruchsstörung verneint. Die bei den PatientInnen mit dystonem Tremor und essentiellen Tremor erzielten UPSIT-Werte unterschieden sich nicht signifikant von jenen der Kontrollgruppe. Allerdings wiesen 90.9% der PatientInnen mit Morbus Parkinson, 53.3% der PatientInnen mit dystonem Tremor und 62.5% der PatientInnen mit essentiellen Tremor eine zumindest leichte Störung der Geruchswahrnehmung auf, während dieser Wert in der Kontrollgruppe bei nur 31.3% lag.

Diskussion: Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse die These, dass die Anwendung von objektiven Testverfahren erforderlich ist, um eine ausreichende Beurteilung der Geruchsfunktion in der Diagnostik von Bewegungsstörungen durchführen zu können.

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der Geruchswahrnehmung

1.1.1 Primäre Reizverarbeitung und Reizweiterleitung

1.1.1.1 Anatomische und histologische Grundlagen

Die Regio olfactoria befindet sich jeweils am Oberrand der oberen Nasenmuschel und an der gegenüberliegenden Fläche der Nasenscheidewand beider Nasenhöhlen. Sie wird aus einem mehrreihigen Sinnesepithel, bestehend aus Stütz- und Sinneszellen, und den sogenannten Bowman-Drüsen gebildet.

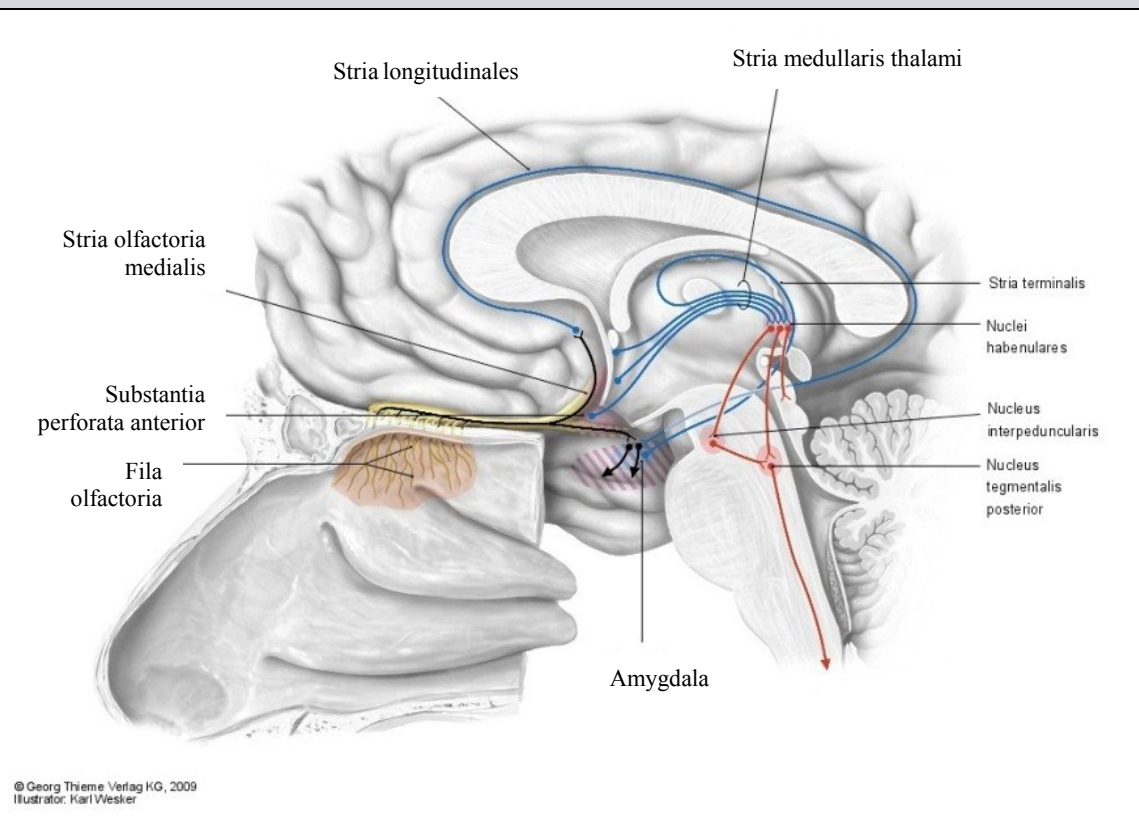
Im Neuroepithel der Regio olfactoria finden sich die 10^7 primären Sinneszellen des olfaktorischen Systems. (Silbernagel, Despopoulos 2007) Es handelt sich dabei um bipolare Nervenzellen, deren stielartige Dendriten (rezeptorische Anteile) die Oberfläche der Stützzellen mit ihrem Saum aus Mikrovilli in Form des Riechkegels überragen und je fünf bis 20 Zilien (Riechhärchen) ausbilden. Sie erneuern sich in einem 30- bis 60-tägigen Zyklus durch Basalzellteilung. (Silbernagel, Despopoulos 2007) Das gesamte olfaktorische Epithel wird durch eine dünne, aus den Bowman-Drüsen sezernierte Schleimschicht vom Luftraum getrennt.

Die Axone der Sinneszellen werden nach zentral hin zu den Fila olfactoria gebündelt und von Schwann-Zellen ummantelt. Die Fila olfactoria gelangen durch die Lamina cribrosa zum Bulbus olfactorius, wo sie in den Glomeruli olfactorii Synapsen mit den sekundären Sensorneuronen (Mitralzellen) ausbilden.

Der Mensch zählt zu den *Mikrosmatikern*, sein Geruchssinn ist im Vergleich zu anderen Säugern schwach ausgeprägt. Auch die Bulbi olfactorii sind dementsprechend einfach aufgebaut. Histologisch lassen sich drei Bereiche voneinander abgrenzen: Lamina glomerulosa, Lamina mitralis und Lamina granularis. In der Lamina glomerulosa findet die Umschaltung vom ersten sensorischen Neuron auf das zweite statt.

In den Glomeruli olfactorii der Bulbi olfactorii werden die Reizsignale aller Axone der über das olfaktorische Sinnesepithel verstreuten Neurone desselben Typs (ca. 10^3) an dieselben Mitral- und Pinselzellen weitergegeben. Man spricht daher von *Konvergenzzentren*.

Abb.1 Geruchsbahn im Median-Sagittalschnitt



adaptiert nach Schünke, M. et al. Bilddatenbank Anatomie. Thieme 2009

Periglomeruläre Zellen und Körnerzellen sorgen für die Verbindung von Mitral- und Pinselzellen. Sie werden durch den primären olfaktorischen Cortex sowie durch den kontralateralen Nucleus olfactorius anterior gehemmt und wirken ihrerseits hemmend auf Mitral- und Pinselzellen. Diese wiederum generieren an denselben reziproken Synapsen eine erregende Wirkung. Durch diese Verschaltung besteht die Möglichkeit einer verstärkten *Kontrastierung* durch Selbst- und Umfeldhemmung, sowie einer *Disinhibierung* durch höhere Zentren. (Silbernagel, Despopoulos 2007)

Die Axone der Mitralzellen ziehen entweder im Tractus olfactorius zum primären olfaktorischen Cortex (Substantia perforata anterior [Area olfactoria], präpiriformer Cortex, Nucleus corticalis amygdalae und Regio periamygdalaris), oder werden im sogenannten Nucleus olfactorius anterior umgeschaltet und ziehen dann über die Commissura anterior zu den Mitralzellen des kontralateralen Bulbus.

Die zu den primären Riechzentren verlaufenden Fasern werden in ihrer Gesamtheit als Stria olfactoria lateralis bezeichnet. Die Stria olfactoria medialis umfasst neben den Axonen aus dem Nucleus olfactorius anterior auch Afferenzen, die aus dem olfaktorischen Cortex zu den Bulbi ziehen. Die Projektionen der Stria olfactoria medialis bilden des Weiteren eine direkte Verbindung zur Area subcallosa und damit zum limbischen System. (Mumenthaler, Mattle 2002)

Im olfaktorischen Cortex kommt es zur primären Verarbeitung der Reize, die bewusste Geruchswahrnehmung erfolgt in den präpiriformen und periamygdalären Rindengebieten (Riechrinde). Die Geruchsinformationen werden dann an den Hypothalamus, das limbische System, die Formatio reticularis und (zum Teil über den Thalamus) an den Neocortex, insbesondere an die Inselregion und den orbitofrontalen Cortex weitergegeben.

1.1.1.2 Physiologische Grundlagen

Die Geruchswahrnehmung selbst erfolgt an den Zilien des Riechepithels. Um die Sensorproteine der Zilienmembran des Neuroepithels zu erreichen, müssen die Moleküle primär in der darüber liegenden Schleimschicht gelöst werden. Demnach gelangen nur wasserlösliche Stoffe an die Membran einer Sinneszelle. Hier kommt es zur Bindung der Geruchsstoffe an spezifische Rezeptoren und bei ausreichender Dosierung zur Auslösung eines depolarisierenden Sensorpotentials (Transduktion). Dieses verhält sich direkt proportional zur Stärke des Reizes.

Bei Erreichen eines Schwellenwertes wird in der Nervenfasern ein Aktionspotential ausgelöst (Transformation). Je höher das Sensorpotential ist, desto häufiger kommt es zur Auslösung und Weiterleitung eines Aktionspotentials.

Da die Substanzen, die zu einer Geruchsgruppe gehören, annähernd die gleiche Molekülgröße besitzen, scheint die Membran einer Riechgeißel jeweils auf nur eine bestimmte Molekülgröße zu reagieren. (Kahle, Frotscher 2005) Man geht davon aus, dass jede olfaktorische Sensorzelle nur eines der 500 bis 750 Gene exprimiert, die für die Codierung der einzelnen Sensorproteine verantwortlich sind. Etwa 40% dieser Gene codieren allerdings nur Teilsequenzen, weshalb die Zahl der humanen Sensortypen auf 200 bis 400 geschätzt wird.

Als *Sensorspezifität* wird die Erkennung spezifischer, molekularer Struktureigenschaften eines Duftstoffes bezeichnet, wobei die einzelnen Moleküle eines Duftstoffes zur Erregung mehrerer Sensortypen führen. Gerüche bestehen wiederum aus einer Vielzahl riechender Partikel. Bei einem Geruch handelt es sich daher um eine komplexe, im Riechhirn integrierte Wahrnehmung. (Silbernagel, Despopoulos 2007)

Für jeden Geruch existieren eine spezifische *Wahrnehmungsschwelle* (Absolutschwelle, Registrierung eines unbestimmten olfaktorischen Reizes), sowie eine *Erkennungsschwelle*, die von Luftfeuchtigkeit und Lufttemperatur beeinflusst werden und etwa zwischen 10^{-15} und 10^{-14} Gramm pro Liter Luft liegen. Bei gleichbleibender Exposition über mehrere Minuten kommt es durch *Adaptation* zu einer Abnahme der Geruchsempfindung (Erhöhung der Reizschwelle), wobei in diesem Prozess sowohl sensorbedingte (Desensitisierung), als auch neuronale Mechanismen eine Rolle spielen.

Für die Reizleitung wird der ursprüngliche Reiz durch die Frequenz der generierten Aktionspotentiale codiert, wobei diese von der Reizstärke, von deren zeitlicher Änderung, oder von beiden Faktoren abhängen kann. An der folgenden Synapse kommt es zur Decodierung des Signals, in Abhängigkeit von der Frequenz wird mehr oder weniger Überträgerstoff ausgeschüttet und dadurch das exzitatorische postsynaptische Potential bestimmt. Auch hier ist das Erreichen eines Schwellenwertes für die Generierung weiterer Aktionspotentiale Voraussetzung. Die Decodierung der Information vor der synaptischen Übertragung bietet modulierenden Neuronen die Möglichkeit, das Signal je nach Bedarf abzuschwächen oder zu verstärken.

Die Vielzahl der unterscheidbaren Gerüche wird in sieben Geruchsklassen eingeteilt: blumig, ätherisch, moschusartig, kampferartig, faulig, schweißartig und stechend. (Silbernagel, Lang 2005) Bestimmte aggressive olfaktorische Reize wie Säure- oder Ammoniakdämpfe werden nicht durch die Neuronen der Regio olfactoria, sondern durch freie Endigungen des Nervus trigeminus in der Nasenschleimhaut weitergeleitet. (Silbernagel, Despopoulos 2007)

1.1.2 Zentrale Verarbeitung und Integration von Geruchsreizen

Das Telencephalon besteht aus vier Abschnitten, die nach dem Zeitpunkt ihrer Entwicklung in alte und neue Anteile gegliedert werden, in ihrer Gesamtheit das Zwischenhirn und den Hirnstamm umhüllen und deshalb als Hirnmantel (Pallium) bezeichnet werden.

Den ältesten Anteil stellt das Paläopallium dar. Es entspricht dem Riechhirn im engeren Sinne, bestehend aus dem Bulbus olfactorius und dem Paläocortex, und bildet den Hemisphärenboden. Im Gehirn eines primitiven Säugetiers stellt das Paläopallium den größten Bereich der Hemisphäre dar. Auch das über dem Paläopallium gelegene Striatum wird als Abschnitt der Hemisphärenwand betrachtet, obwohl es nicht an deren Außenfläche liegt.

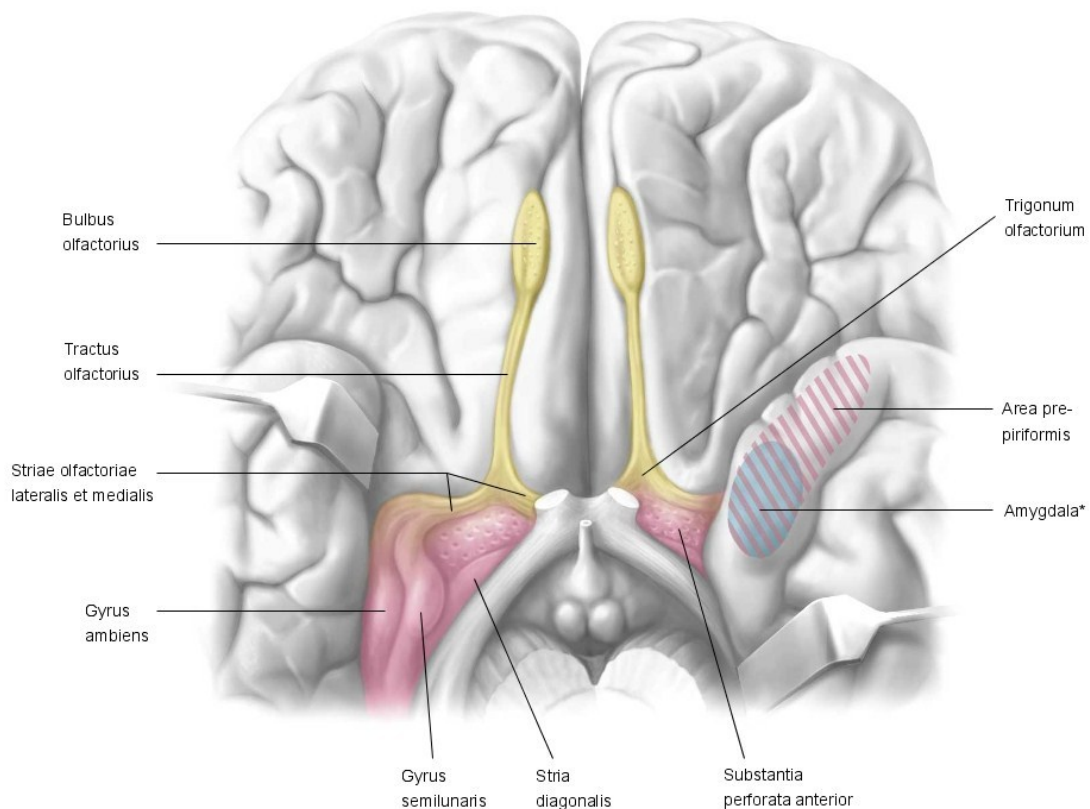
Die größte Entfaltung erreicht das Neopallium, das durch seine starke Ausdehnung andere Endhirnabschnitte in die Tiefe verdrängt. Die Entwicklung des Neocortex erfolgt als letzter Schritt der Gehirnentwicklung. Über dem Striatum entsteht die Insel, ein in die Tiefe verlagertes Abschnitt des Neocortex, der einen Übergang zum Paläocortex bildet.

Zu den alten Anteilen des Telencephalon wird auch das Archipallium gezählt, das die mediale Wand der embryonalen Hemisphäre bildet. Der Archicortex wird im Zuge der Gehirnentwicklung als Rindenband zum Ammonshorn eingerollt und nach kaudal verlagert. An der Oberfläche der Hemisphäre hat er nur als dünne, den Balken bedeckende Schicht (Indusium griseum) Anteil.

1.1.2.1 Geruchszentren: Paläocortex und Amygdala

Der Paläocortex bildet als ältester Rindenbezirk einen Teil der Hirnbasis. Zusammen mit Bulbi und Tractus olfactorii bildet er das Riechhirn im engeren Sinne (*Rhinencephalon*). Die Tractus olfactorii stellen die Verbindung zwischen den Bulbi und dem Cortex dar. Das *Tuberculum olfactorium* als zentrale Struktur des Paläocortex ist beim Menschen in die Tiefe der Hemisphäre verlagert. Dessen beim Blick auf den Hirnstamm sichtbare Oberfläche wird aufgrund der zahlreichen Gefäßeintritte als *Substantia perforata anterior* bezeichnet. Histologisch kann diese in eine äußere Lamina pyramidalis und eine innere Lamina multiformis eingeteilt werden.

Abb.2 Die vordere Geruchsbahn in einer Ansicht von kaudal



© Georg Thieme Verlag KG, 2009
Illustrator: Markus Voll

adaptiert nach Schünke, M. et al. Bilddatenbank Anatomie. Thieme 2009

Kurz vor Erreichen des Tuberculum olfactorium teilen sich die Faserbündel des Tractus olfactorius auf (Trigonum olfactorium) und umschließen im weiteren Verlauf das Tuberculum. Für die kaudale Begrenzung des Tuberculum sorgt das diagonale Broca-Band, in dem afferente Fasern des Bulbus verlaufen. Das Broca-Band wird topographisch bereits zum Lobus piriformis gerechnet, dessen restliche Anteile an der Innenfläche des Lobus temporalis zu finden sind: der Gyrus ambiens mit dem *präpiriformen Cortex* und der Gyrus semilunaris mit der *periamygdalären Rinde*. Im Anschluss an den Lobus piriformis ist beim Blick auf die Hirnbasis ein Anteil des Hippocampus, der Uncus, ersichtlich. Dieser geht in den Gyrus parahippocampalis über und wird von der sogenannten entorhinalen Rinde, einem Übergangsbereich zwischen Archicortex und Neocortex, überlagert.

Der Mandelkern (Corpus amygdaloideum), eine Übergangsstruktur zwischen Rindenareal und Kerngebiet an der medialen Fläche des Lobus temporalis, gliedert sich in vier Unterkerne, wobei die Zugehörigkeit zum Amygdalakomplex nicht für alle Kerngebiete sicher geklärt ist. Da nicht nur die umgebende periamygdaläre Rinde, sondern auch seine kortikomediale Hälfte zu den primären olfaktorischen Zentren gehört, kann das Corpus amygdaloideum trotz seines Kerncharakters zum Paläocortex gerechnet werden. (Kahle, Frotscher 2005)

Die Subnuclei der Amygdala können in eine kortikomediale und eine basolaterale Gruppe zusammengefasst werden, wobei nur die kortikomediale einen alten Hirnanteil darstellt. Sie wird von Fasern des Bulbus olfactorius erreicht und ist der Ursprung der Stria terminalis, während die basolaterale Gruppe in Kontakt mit dem präpiriformen und dem entorhinalen Cortex steht. Für die primäre Verarbeitung von olfaktorischen Reizen ist nach derzeitigem Wissensstand nur die kortikomediale Kerngruppe relevant.

Im gesamten Paläopallium, insbesondere vom Bulbus olfactorius über den Tractus olfactorius zur Substantia perforata anterior, aber auch im Bereich des Mandelkerns, überwiegen peptiderge Nervenzellen (Corticoliberin, Enkephalin u.a.). (Kahle, Frotscher 2005)

1.1.2.2 Geruchswahrnehmung und Verhaltenssteuerung

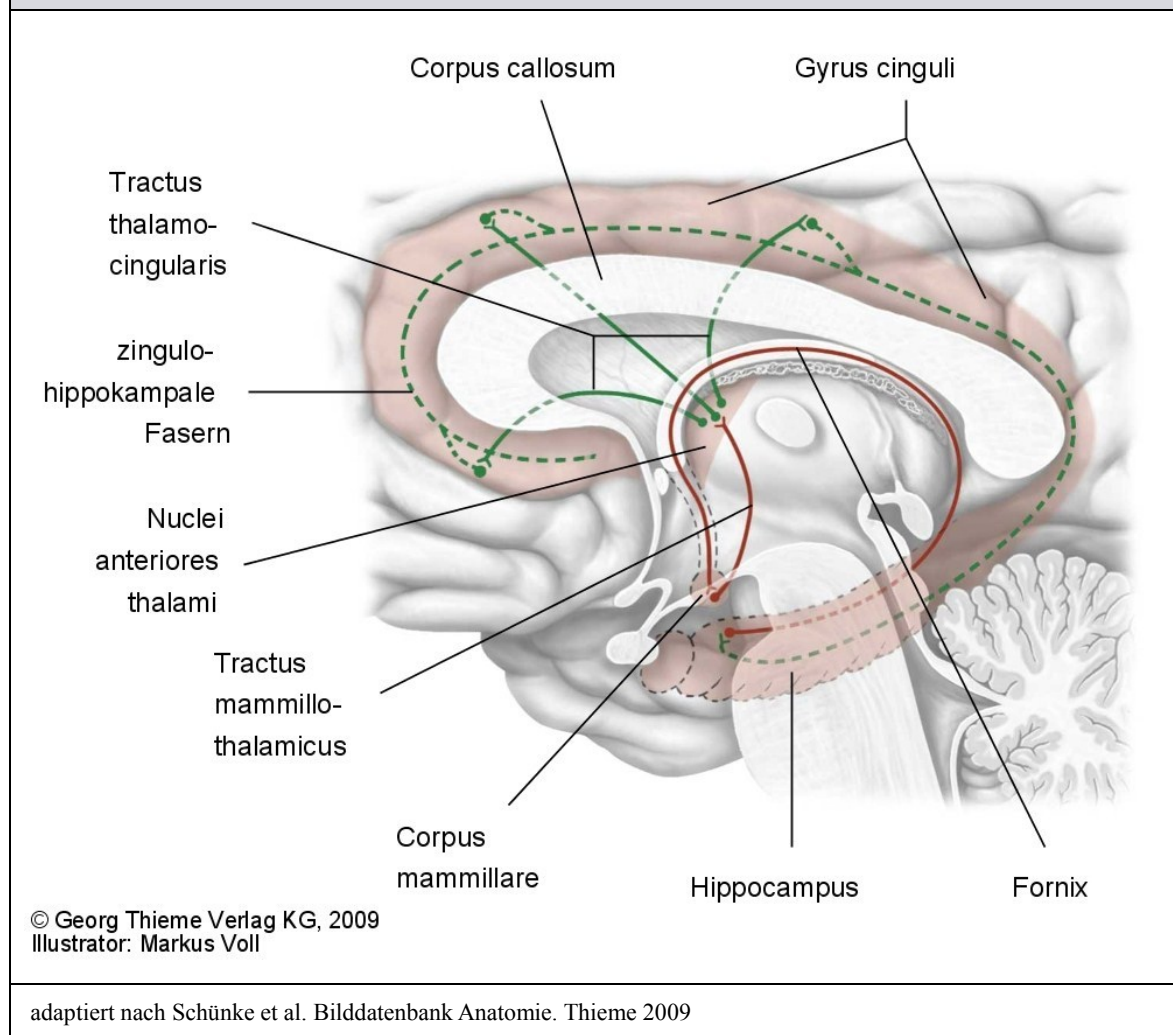
Der Einfluss von Geruchswahrnehmungen auf das menschliche Verhalten ist unter anderem deshalb bedeutend, weil das olfaktorische System bereits vor einer neocorticalen Verarbeitung der wahrgenommenen Reize direkt Impulsverhalten hervorruft. Aus diesem Grund zählen Gerüche zu den Umgebungsreizen, die am engsten mit dem Verhalten verknüpft sind.

Eine entscheidende Rolle in der Integration von Geruchsreizen spielt das limbische System, ein *funktionell* zusammenhängendes, dem Hypothalamus übergeordnetes System aus alten telencephalen Anteilen und deren Verbindungen zu subkortikalen Zentren, das von Teilen des Riechhirns mitgebildet wird und eine enge Verknüpfung zu den primären olfaktorischen Zentren aufweist.

Ausgehend von der Riechrinde ziehen Fasern zu diversen Kerngebieten, wie der Regio entorhinalis, der Amygdala (basolateraler Komplex), dem Hypothalamus (anteriore und laterale Regionen) und dem Nucleus medialis thalami. Im Bereich der Regio entorhinalis enden neben Bahnen aus primären Geruchszentren auch solche aus neocorticalen Bereichen. Direkte Verbindungen zwischen Bulbus olfactorius und Hippocampus sind bislang nicht nachgewiesen. (Kahle, Frotscher 2005)

Zu den Aufgaben der Geruchswahrnehmung zählen: 1. die Auslösung von Speichel- und Magensaftsekretion durch angenehme bzw. die Warnung vor verdorbenen Speisen durch unangenehme Gerüche, 2. die Hygieneüberwachung (Schweiß, Exkreme), 3. die soziale Information „Familie“, „Feind“ etc., 4. Einflüsse auf das Sexualverhalten und 5. auf die Affektlage (Lust und Unlustgefühle u.Ä.) (Silbernagel, Despopoulos 2007)

Abb.3 Limbisches System, Neuronenkreis nach Papez



1.1.3 Pathophysiologie von Geruchsstörungen

Zu den häufigsten Störungen des Geruchssinnes zählt die meist passagere *konduktive Hyposmie*, die durch Zirkulationsstörungen, beispielsweise durch Schnupfen, Nasenmissbildungen, Fremdkörper, Tumoren, Hämatome oder Abszesse hervorgerufen wird.

Die Sinneszellen per se können durch verschiedene Mechanismen geschädigt werden. Ihre Empfindlichkeit nimmt physiologisch im Alter und pathologisch unter dem Einfluss von bestimmten Toxinen (unter anderem von Zementstaub, Blei, Cadmium, Cyanid und Chlorverbindungen) und Pharmaka (Morphin, Kokain) ab. Auch genetische Defekte können die Empfindlichkeit herabsetzen, Östrogen hingegen führt zu einer Empfindlichkeitszunahme.

Störende Einflüsse im Bereich der Axone wie deren Abriss bei Frakturen im Bereich der Lamina cribrosa sind ebenfalls als Ursache von Geruchsstörungen in Betracht zu ziehen.

Die zentrale Verarbeitung von Geruchsreizen kann bei diversen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen beeinträchtigt sein. Die häufigste neurologische Ursache für eine Geruchsstörung ist ein durchgemachtes Schädel-Hirn-Trauma, wobei eine Anosmie auf eine kontusionelle Hirnläsion und/oder einen Abriss der Fila olfactoria schließen lässt. (Mumenthaler, Mattle 2002) Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Epilepsien, Entzündungen und Tumoren des ZNS und Schizophrenien können eine zentrale Geruchsstörung auslösen, die sich als Hypo- bzw. Anosmie, aber auch als Hyperosmie, Parosmie (inadäquate Geruchsempfindung) oder Kakosmie (unangenehme Geruchsempfindung) manifestieren kann. Spontane Kakosmien sind die häufigste Form von Geruchshalluzinationen (Unzinatus-Krisen) und ein Hinweis auf epileptische Entladungen in der anteromedialen Schläfenlappenregion.

1.2 Allgemeine Einführung in Bewegungsstörungen

Bewegungsstörungen stellen eine breit gefächerte Gruppe von Erkrankungen des zentralen Nervensystems dar, die grundsätzlich Personen aller Altersklassen betreffen können. Vor allem die Inzidenz des Morbus Parkinson (MP) steigt allerdings mit dem Lebensalter. Aufgrund der steigenden durchschnittlichen Lebenserwartung ist damit zu rechnen, dass sich die Zahl der ParkinsonpatientInnen in den kommenden 25 Jahren verdoppeln wird. (Dorsey et al. 2007) Nicht zuletzt deshalb werden Bewegungsstörungen mittelfristig eine größer werdende medizinische, aber auch sozialpolitische Herausforderung unserer Gesellschaft darstellen.

Bewegungsstörungen können sowohl durch Bewegungsarmut und -verlangsamung, in der Regel kombiniert mit erhöhtem Muskeltonus (hypokinetischen Störungen), als auch durch das Auftreten von Überbewegungen (hyperkinetische Störungen) gekennzeichnet sein.

Zu den hypokinetischen Bewegungsstörungen werden das idiopathische Parkinsonsyndrom oder Morbus Parkinson (MP), sowie die sogenannten atypischen Parkinsonsyndrome (Multisystematrophie, Progressive supranukleäre Blickparese, Kortikobasale Degeneration) gezählt. Hinzu kommen sekundäre Parkinsonsyndrome, wobei das medikamentös induzierte Parkinsonsyndrom und das vaskuläre Parkinsonsyndrom am häufigsten beschrieben werden. Bei der Demenz mit Lewykörperchen oder dem Parkinson-Demenzsyndrom bestehen neben einem Parkinsonsyndrom auch kognitive Einbußen.

In die Gruppe der hyperkinetischen Bewegungsstörungen fallen Tremorerkrankungen wie der essentielle Tremor (ET), choreatische Bewegungsstörungen, Myoklonus, Tic-Erkrankungen, und Dystonien. PatientInnen mit Dystonie weisen häufig auch einen Tremor auf, der nicht zwangsläufig den dystonen Körperteil betreffen muss (dystoner Tremor, Tremor assoziiert mit Dystonie).

Das Wissen über Risikofaktoren für das Auftreten von Bewegungsstörungen ist nach wie vor unvollständig. Während es sich bei der Chorea Huntington um eine genetisch determinierte Erkrankung handelt, treten die meisten Bewegungsstörungen sporadisch auf.

Auch Parkinsonsyndrome, Dystonien und ET können familiär gehäuft auftreten, wobei für familiäre Parkinsonsyndrome und Dystonien zuletzt eine Vielzahl von Mutationen in verschiedenen Genloci detektiert werden konnten. (Zimprich 2011, Albanese, Lalli 2012)

Für den essentiellen Tremor wurde ein Risikolocus in Genom-weiten Assoziationsstudien erfasst, unverändert fehlt aber der Nachweis für ein Gen, das einen monogenetischen essentiellen Tremor auslöst. (Haubenberger, Auff 2008, Zeuner, Deuschl 2012)

1.2.1 Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson (MP, idiopathisches Parkinsonsyndrom) stellt mit einer Prävalenz von 0,15% der Gesamtbevölkerung die häufigste hypokinetische Bewegungsstörung dar. In Österreich sind etwa 16,000 Personen von der Erkrankung betroffen. (Lindgren et al. 2005)

Den quantitativ wichtigsten Risikofaktor für das Auftreten eines MP stellt wie bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen das Alter dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt im Bereich von 60 Jahren, die durchschnittliche Erkrankungsdauer bis zum Tod beträgt 15 Jahre. (Katzenschlager et al. 2008) Das Erkrankungsrisiko nimmt mit dem Lebensalter zu, bei über 60-Jährigen liegt die Prävalenz bei circa 1%, bei über 80-Jährigen steigt sie auf circa 3% an. (Mumenthaler, Mattle 2002)

Zur klassischen, motorischen Parkinsonsymptomatik zählen Bewegungsverlangsamung (Bradykinesie), erhöhter Muskeltonus (Rigor), Zittern (Tremor) sowie Gangbildveränderungen, abnorme Körperhaltung, reduzierte Stellreflexe und Sturzneigung. (Mumenthaler, Mattle 2002) Typischerweise sind die motorischen Symptome initial nur auf einer Körperhälfte vorhanden oder zumindest halbseitig betont. Die Bradykinesie führt zu einer deutlichen Abnahme der Spontanbewegungen. Das Arm-Mitschwingen beim Gehen ist reduziert oder fehlt, repetitive Bewegungen wie das Finger- oder Fuß-„Tapping“ werden mit abnehmender Geschwindigkeit und Amplitude ausgeführt. Axiale Bewegungen wie das Umdrehen am Ort sowie auch im Liegen bereiten häufig große Probleme. Zudem fallen eine verminderte Mimik (Hypomimie) und ein seltener Lidschlag auf. Der erhöhte Muskeltonus tritt beim MP typischerweise in Form eines Rigors auf, der beim passiven Bewegen der Extremitäten und des Nackens beurteilt wird und häufig durch die Aktivierung von kontralateralen Muskelgruppen verstärkt werden kann.

Das typische Gangbild ist im Grunde eine Folge der Bradykinesie und der Tonus-erhöhung: Oberkörper und Kopf werden nach vorne geneigt, physiologische Mitbewegungen sind reduziert. Der Gang selbst ist kleinschrittig und schlurfend.

Bei circa 75% der MP-PatientInnen tritt im Krankheitsverlauf ein Tremor, typischerweise ein distaler Ruhetremor (Pronatoren-Supinatoren-Tremor) auf. (Mumenthaler, Mattle 2002) Der Tremor kann durch kognitive Aufgaben oder beim Gehen verstärkt vorhanden sein und verschwindet in der Regel bei Intentionsbewegungen. Auch ein Haltetremor oder ein kinetischer Tremor können vorhanden sein.

Die Reduktion der posturalen Reflexe bedingt, dass reflektorische Ausgleichsbewegungen nicht im erforderlichen Maße stattfinden. In Kombination mit der allgemeinen Bewegungsarmut führt das zu einer erhöhten Sturzneigung bei PatientInnen mit MP.

Neben den beschriebenen motorischen Symptomen ist der MP aber auch durch das Auftreten von nicht-motorischen Symptomen gekennzeichnet. Dazu gehören einerseits neuropsychologische und psychiatrische Symptome wie eine verminderte Gedächtnisleistung, eine allgemeine Verlangsamung der Denkabläufe, sowie eine Neigung zur Perseveration, aber auch Depressionen und Angststörungen, andererseits autonome und sensorische Störungen (im Bereich der olfaktorischen und visuellen Wahrnehmung und der Propriozeption), sowie auch Schlafstörungen. (Mumenthaler, Mattle 2002, Doty, Deems & Stellar 1988, Bulens et al. 1986, Buttner et al. 1993, Snider, Sandyk 1987, Chaudhuri et al. 2006)

Die dem MP zugrundeliegenden pathologischen Mechanismen betreffen vor allem die dopaminergen Neurone der Substantia nigra und des Locus coeruleus, die am stärksten vom neurodegenerativen Prozess betroffen sind. Innerhalb der betroffenen Areale sind hyaline Einschlusskörper, sogenannte Lewykörperchen zu finden. (Mumenthaler, Mattle 2002)

Nicht immer sind alle Symptome gleich ausgeprägt. In Bezug auf die Motorik können entweder Bradykinese und Rigor (*akinetisch-rigider Typ, ARMP*), oder der Tremor (*Tremor-dominanter Typ, TDMP*) im Vordergrund stehen. Sind Bradykinese, Rigor und Tremor in ähnlichem Ausmaß vorhanden, spricht man vom *Äquivalenztyp des MP (ÄMP)*. Häufig wird ein MP mit Betonung von posturaler Instabilität und Gangstörung als eigenständiger, vierter Typus angegeben.

1.2.2 Andere Parkinsonsyndrome

Vom idiopathischen Parkinsonsyndrom abzugrenzen sind zum einen die symptomatischen oder sekundären Parkinsonsyndrome, zum anderen die sogenannten atypischen Parkinsonsyndrome, die klinisch ähnlich wie ein MP imponieren können, denen aber ein anderer Pathomechanismus zugrunde liegt.

Die Diagnose eines *sekundären Parkinsonsyndroms* wird dann gestellt, wenn bestimmte auslösende Faktoren für die Parkinsonsymptomatik vorhanden sind. Infrage kommen unter anderem vaskuläre Veränderungen in den Basalganglien, raumfordernde Prozesse, Infektionen, Intoxikation oder die Einnahme von bestimmten Medikamenten. Klinisch unterscheiden sich symptomatische Parkinsonsyndrome insofern vom MP, als die Symptome in der Regel keine halbseitige Betonung aufweisen und schlecht auf die Gabe von L-DOPA ansprechen. (Mumenthaler, Mattle 2002)

Zu den *atypischen Parkinsonsyndromen*, die manchmal auch als Parkinson-Plus Syndrome bezeichnet werden und insgesamt seltene Erkrankungen darstellen, zählen die Multisystematrophie (MSA), die Corticobasale Degeneration (CBD) und die Progressive supranukleäre Blickparese (PSP).

Unter dem Begriff der MSA wurden drei ursprünglich eigenständig beschriebene Syndrome, die olivo-ponto-cerebelläre Atrophie, die striato-nigrale Degeneration, und das Shy-Drager-Syndrom, zu einer Krankheitsentität zusammengefasst. Es handelt sich um eine neurodegenerative Erkrankung, in der die einzelnen Komponenten in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden sein können. Pathologisch werden Zelluntergang und Gliose in der Substantia nigra, dem Striatum, der Pons, der Medulla oblongata und des Cerebellums gefunden. Zu den Leitsymptomen zählen ein Parkinsonsyndrom, cerebelläre Symptome wie Ataxie, Pyramidenbahnzeichen und autonome Störungen wie orthostatische Hypotonie, Inkontinenz oder sexuelle Funktionsstörungen. (Mumenthaler, Mattle 2002) Je nachdem, welche Symptome im Vordergrund stehen, kann klinisch eine Subtypisierung in MSA-P (Akzentuierung des Parkinsonsyndroms) und MSA-C (Akzentuierung der cerebellären Symptomatik) erfolgen. MSA-PatientInnen weisen insgesamt ein schlechtes Ansprechen auf Dopaminersatztherapie auf, die Krankheit verläuft in der Regel progressiv und führt innerhalb weniger Jahre zur Pflegebedürftigkeit.

Bei der CBD sind Zelluntergang und Gliose im Bereich der Substantia nigra und den Gyri prä- und postcentrales zu finden. Das klinische Bild entspricht einem Parkinsonsyndrom mit zentralen Paresen, Sensibilitätsstörungen und Apraxie. (Mumenthaler, Mattle 2002) Auch eine Dystonie der Extremitäten und Myokloni gehören zum Krankheitsbild. (Hawkes 2003) Die Therapie mit L-DOPA zeigt ein geringes Ansprechen, die PatientInnen entwickeln meist innerhalb weniger Jahre eine hochgradige Behinderung.

Die PSP ist pathologisch durch einen Zelluntergang in der Substantia nigra, dem Globus pallidus, dem Nucleus subthalamicus, dem periaquäduktalen Grau des Mittelhirns und anderen cerebralen Kerngebieten gekennzeichnet. Klinisch liegt ein Parkinsonsyndrom mit früher Gangstörung und häufigen Stürzen, Fallneigung nach hinten, einem dyston nach hinten rekliniertem Hals (Retrocollis), axial betontem Rigor und einer Augenmotilitätsstörung, die vor allem die vertikalen Blickbewegungen (speziell beim Blick nach unten) betrifft, vor. Typischerweise geht die Krankheit außerdem mit einer progressiven dementiellen Entwicklung einher. Das Ansprechen auf L-DOPA ist schwach, die PSP führt in der Regel innerhalb weniger Jahre zum Tod.

Zur Vollständigkeit sollen an dieser Stelle noch zwei weitere Erkrankungen erwähnt werden, die typischerweise mit einer Parkinsonsymptomatik einhergehen.

Die Lewy-Körperchen-Demenz (Lewy-Body Demenz, LBD) ist durch einen im Vergleich zum MP stärker progressiven Verlauf und Demenzentwicklung bereits in frühen Krankheitsstadien gekennzeichnet. Parkinsonsymptome müssen nicht im Vordergrund stehen, können aber vor allem bei frühem Krankheitsbeginn stark ausgeprägt sein. In der pathologischen Untersuchung finden sich Lewy-Einschlusskörperchen in den Neuronen des Cortex und des Hirnstammes. (Mumenthaler, Mattle 2002)

Beim Guam-Parkinson-Demenz-Komplex (Guam-PDC) tritt zusätzlich zum Parkinsonsyndrom eine Alzheimer-Demenz und fakultativ eine Motor-Neuronen-Erkrankung (ALS) auf.

1.2.3 Dystonie

Die Prävalenz von Dystonien liegt in Österreich Schätzungen zufolge bei 98/100.000. Dem zufolge sind in Österreich etwa 8.000 Menschen von einer primären Dystonie betroffen. (Muller et al. 2002)

Klinisch präsentieren sich Dystonien als eine langsame, über längere Zeit anhaltende Kontraktion von einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen, die abnorme und häufig schmerzhafte Stellungen von Rumpf, Kopf und/oder Gliedmaßen zur Folge haben.

Dystonien stellen insgesamt eine Reihe von Syndromen dar, deren Pathophysiologie heute als ein mehrstufiger Prozess interpretiert wird, dem eine genetische Prädisposition und ein auslösendes Ereignis (Trigger) zugrunde liegen. Im Laufe des Krankheitsprozesses kommt es zu Veränderungen in der Signalübertragung an den motorischen Synapsen, die in erster Linie als Verlust von inhibitorischen Faktoren verstanden werden. (Albanese, Lalli 2012)

Obwohl das Verständnis über die ätiologischen und pathophysiologischen Mechanismen der verschiedenen Dystonieformen in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat, bleibt die Dystonie eine klinische Diagnose. Vor allem bei milden oder untypischen Ausprägungsformen kommen Fehldiagnosen mit anderen hyperkinetischen Störungen wie essentiell Tremor, Morbus Parkinson oder Myoklonus vor. (Lalli, Albanese 2010) In Angrenzung zum MP zeichnen sich primäre Dystonien grundsätzlich durch eine unauffällige Dopamin-Transporter- Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (DaTSPECT) aus. (Albanese, Lalli 2012)

Man unterscheidet zwischen fokalen und generalisierten Dystonieformen. Zu den *generalisierten Dystonien* werden die Torsionsdystonien und die L-DOPA-responsive Dystonie gezählt. Die meist autosomal dominant vererbten Torsionsdystonien sind klinisch durch vorwiegend rotatorische Bewegungen von Rumpf und Kopf, häufig begleitet von athetotischen Fingerbewegungen, gekennzeichnet. Die DOPA-responsive Dystonie ist eine Erkrankung vorwiegend des jugendlichen Alters, bei der Gehstörungen infolge von dystonen Fehlstellungen und Bewegungen der Beine, in der Regel mit starken tageszeitlichen Fluktuationen, charakteristisch sind. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt. Die PatientInnen zeigen ein gutes Ansprechen bereits auf kleine L-DOPA-Dosen. (Mumenthaler, Mattle 2002)

In die Gruppe der *fokalen Dystonien* fallen die cervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus), der Blepharospasmus, die oromandibuläre Dystonie, das Meige-Syndrom als Kombination von Blepharospasmus und oromandibulärer Dystonie, die spasmodische Dysphonie und Gliederdystonien. Der Torticollis spasmodicus ist durch eine tonische Kopfdrehung auf eine bestimmte Seite, hervorgerufen durch eine Kontraktion des Musculus sternocleidomastoideus und anderer Hals- und Schultergürtelmuskeln charakterisiert. Bei einem Drittel der Betroffenen entwickeln sich im weiteren Verlauf zusätzliche dystone Symptome. Beim Blepharospasmus führt eine beidseitige tonische Aktivierung des Musculus orbicularis oculi zu einem nicht unterdrückbaren, oft lang andauernden Augenschluss. Eine oromandibuläre Dystonie betrifft die perioralen Muskelgruppen und die Zunge. Diese Form tritt häufig sekundär im Rahmen einer chronischen Neuroleptikatherapie, oder akut bei der Verabreichung bestimmter Antiemetika (z.B. Metoclopramid) auf. Klassische Formen einer Gliederdystonie stellen der Schreibkrampf und der Musikerkrampf bei Berufsmusikern dar. Eine Dystonie der Larynxmuskulatur wird als spasmodische Dysphonie bezeichnet. (Mumenthaler, Mattle 2002) Insgesamt kommen fokale Dystonien häufiger vor als generalisierte Formen.

In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit Dystonie, ähnlich wie MP-PatientInnen, regelmäßig auch nicht-motorische Symptome aufweisen, welche den motorischen Symptomen möglicherweise sogar vorausgehen können. (Albanese, Lalli 2012)

1.2.4 Essentieller Tremor

Der essentielle Tremor (ET) stellt insgesamt die häufigste Tremorerkrankung dar, der Altersgipfel für die Manifestation liegt zwischen dem 35. und dem 45. Lebensjahr. Die Angaben für die Prävalenz sind nicht einheitlich, da vor allem leichte Verlaufsformen oft keine Therapieindikation darstellen und deshalb nicht registriert werden. Wie beim MP stellt das Alter auch beim ET den quantitativ wichtigsten Risikofaktor dar. In der Bevölkerungsgruppe der über 95-jährigen werden Prävalenzen von bis zu 22% angegeben. (Zeuner, Deuschl 2012)

Bei etwa 50% der ET-PatientInnen, vor allem bei frühzeitigem Ausbruch der Erkrankung, ist eine positive Familienanamnese für Tremor zu erheben. Genetische Faktoren, welche die Entstehung eines ET begünstigen, konnten mittlerweile identifiziert werden. (Zeuner, Deuschl 2012)

Im Unterschied zu den anderen neurologischen Bewegungsstörungen betreffen die pathophysiologischen Mechanismen des ET nicht die Stammganglien. Von einer cerebellären Beteiligung in der Krankheitsentstehung ist einerseits aufgrund von klinischen Beobachtungen, andererseits aufgrund von aktuellen Ergebnissen aus den Bereichen des Neuroimaging und der neurophysiologischen Forschung auszugehen. Ein möglicherweise zugrundeliegender neurodegenerativer Prozess ist derzeit Gegenstand der Forschung. (Zimprich 2011)

Nach dem Konsensuspapier der Movement Disorder Society (MDS) von 1998 wird der ET aktuell als bilateraler, weitgehend symmetrischer Halte- oder Intentionstremor der Hände und Unterarme, der auch andere Lokalisationen betreffen kann und über einen Zeitraum von drei bis fünf Jahren ohne zusätzliche Zeichen einer neurologischen Erkrankung persistiert, definiert. (Deuschl, Bain & Brin 1998)

Das Leitsymptom des ET ist ein Tremor der Hände und Unterarme, der in 97% der Fälle vorhanden ist. Der ET kann sich zusätzlich auch als Stimmtremor (67%), als horizontaler oder vertikaler Kopftremor (48%), selten als Kinn- oder Zungentremor, als Stammtremor oder als Tremor im Bereich der unteren Extremitäten manifestieren. (Zeuner, Deuschl 2012, Teive 2012, Whaley et al. 2007) Ein isolierter Kopftremor wird diskutiert, ist aber gegenwärtig mit der Diagnose eines ET vereinbar. (Zeuner, Deuschl 2012, Quinn et al. 2011) Auch steht eine mit Dystonie-assoziierte familiäre Form des ET derzeit zur Debatte. (Zeuner, Deuschl 2012, Hedera et al. 2010)

Zur typischen Anamnese gehören eine Verstärkung des Tremors bei Nervosität und eine Besserung bei Konsum von Alkohol. (Mumenthaler, Mattle 2002) Im Krankheitsverlauf können beim ET zusätzliche Symptome wie Gangunsicherheit, posturale Instabilität oder eine Tonussteigerung auftreten. Auch nicht-motorische Symptome wie kognitive, psychiatrische und sensorische Auffälligkeiten wurden beschrieben. (Zeuner, Deuschl 2012)

Weil rezente Studien mit PatientInnen mit ET zum Teil unklare und widersprüchliche Ergebnisse hervorbrachten, wird diskutiert, dass es sich beim ET nicht um eine singuläre Krankheitsentität handle. Dementsprechend gilt eine Klassifikation der diversen Phänotypen des ET im Moment als vorrangige Aufgabe. (Zeuner, Deuschl 2012)

Der Zusammenhang zwischen ET und Parkinsonsyndromen ist nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass ET-PatientInnen ein höheres Risiko aufweisen, an einem Parkinsonsyndrom zu erkranken, als die Allgemeinbevölkerung. (Benito-Leon et al. 2009) In Bezug auf eine mögliche genetische Assoziation der beiden Krankheitsentitäten steht zur Debatte, ob sich familiäre Parkinsonsyndrome primär als ET manifestieren können. (Zeuner, Deuschl 2012)

1.2.5 Diagnostik und Therapie

In der Diagnostik von Bewegungsstörungen stehen klinische Kriterien im Vordergrund. Insbesondere in den Frühstadien der einzelnen Erkrankungen sind die krankheitstypischen Symptome oft nur schwach ausgeprägt und unspezifische Auffälligkeiten können im Vordergrund stehen, wodurch die Zuordnung zu bestimmten Erkrankung mitunter nicht sicher möglich ist. Auch treten die einzelnen Bewegungsstörungen in unterschiedlichen Verlaufsformen auf. Zur Unterstützung im diagnostischen Prozess stehen bildgebende, elektrophysiologische und laborchemische Verfahren zur Verfügung, auf die in Kapitel 2.1.1 (Überblick über die PROMOVE Studie) noch genauer eingegangen wird. Eine definitive Diagnosestellung ist nur durch eine pathologische Untersuchung möglich.

Vor allem die Unterscheidung zwischen ET und TDMP kann eine diagnostische Herausforderung darstellen. Als wichtiger Parameter gilt hier die striatale dopaminerge Funktion, die sich beim ET und bei Dystonien im Gegensatz zum MP normal oder nur minimal vermindert darstellt. (Albanese, Lalli 2012)

Neuropathologische Studien legen nahe, dass der neurodegenerative Prozess bei PatientInnen mit ARMP im Krankheitsverlauf stärker ausgeprägt ist als beim TDMP. (Paulus, Jellinger 1991, Iijima et al. 2011) Der Schweregrad des Tremors bei MP-PatientInnen korreliert zudem nicht mit dem Verlust dopaminergener Neurone, weshalb immer wieder auch andere pathophysiologische Mechanismen der Tremorentstehung diskutiert werden. Ein möglicher Zusammenhang zwischen MP und ET ist Gegenstand der Forschung und wird vor allem dann vermutet, wenn Tremor das Hauptsymptom des MP ist oder eine positive Familienanamnese für Tremor besteht. (Ondo, Lai 2005)

Zum heutigen Zeitpunkt steht eine Reihe von Therapiekonzepten für die verschiedenen Bewegungsstörungen zur Verfügung. Im Wesentlichen handelt es sich allerdings um eine symptomatische Therapie ohne positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Die medikamentöse Therapie des MP zeigt in der Regel eine gute Wirksamkeit in Bezug auf Bradykinese und Rigor, nicht aber in Bezug auf den Tremor. Für PatientInnen mit MP könnten zukünftig vielleicht auch neuromodulative und neuroprotektive Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

1.3 Studienziele

Geruchsstörungen stellen in unterschiedlichem Ausmaß ein gemeinsames Symptom verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen dar. Zu den häufigsten dieser Erkrankungen zählt neben dem Morbus Alzheimer auch der Morbus Parkinson, wo eine hohe Prävalenz von Geruchsstörungen durch zahlreiche Studien belegt werden konnte und Geruchstests verbreitet im diagnostischen Prozess zum Einsatz kommen.

Die Frage der Prävalenz von olfaktorischen Defiziten bei anderen Bewegungsstörungen mit Tremor als MP ist angesichts der zum Teil schwierigen Abgrenzung der einzelnen Krankheitsbilder, vor allem in Frühstadien, von großem Interesse. Während einige Arbeiten zu Geruchsstörungen bei atypischen und sekundären Parkinsonsyndromen und essentiellen Tremor veröffentlicht wurden, existieren für das Krankheitsbild der Dystonie bzw. des dystonen Tremors kaum entsprechende Daten.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde die Geruchswahrnehmung bei PatientInnen mit ausgewählten Bewegungsstörungen mit Tremor (MP, ET, Dystonie), sowie bei gesunden Kontrollpersonen untersucht, wobei primär eine subjektive Beurteilung und in weiterer Folge eine objektive Überprüfung der Geruchsfunktion erfolgte.

Die Hauptfragestellung betraf die Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung und der objektiven Beurteilung der Geruchsfunktion. Diese Frage ist insofern von großem Interesse, als im klinischen Betrieb häufig keine objektive Beurteilung der Geruchswahrnehmung im Sinne eines normierten Tests erfolgt. Eine Divergenz zwischen subjektiver Einschätzung der PatientInnen und objektiver Evaluierung mittels standardisierten Geruchstests könnte dafür sprechen, solche Tests in die Routine-diagnostik von Bewegungsstörungen zu integrieren.

Außerdem erfolgte eine Beurteilung der Geruchsfunktion in den einzelnen Krankheitsentitäten. Die Ergebnisse der Datenerhebung wurden mit der bestehenden Literatur abgeglichen. Von besonderem Interesse war die PatientInnengruppe mit dystonem Tremor, da für dieses Krankheitsbild kaum Studienergebnisse vorhanden sind.

2. Datenerhebung und Datenauswertung

2.1 Methodik

2.1.1 Überblick über die PROMOVE Studie

Im Zuge der PROMOVE Studie wird am Universitätsklinikum für Neurologie der Medizinischen Universität Graz seit 2010 eine prospektive Datenbank für Bewegungsstörungen angelegt.

2.1.1.1 Studienziele und Projektdesign

Ziel des Projektes ist die Erhebung des zum heutigen Zeitpunkt üblichen diagnostischen und therapeutischen Vorgehens, sowie der sozialen Situation von insgesamt 300 PatientInnen mit Bewegungsstörungen aus dem Einzugsgebiet der Universitätsklinik, um die Wertigkeit verschiedener diagnostischer und therapeutischer Verfahren in Bezug auf die Diagnosestellung, die Krankheitsprogression und die allgemeine Lebenssituation der PatientInnen evaluieren zu können. Des Weiteren sollen verlässliche Daten über die demographische Verteilung der untersuchten Krankheitsbilder und über mögliche Risikofaktoren für das Auftreten derselben gewonnen werden.

Zusätzlich zu den 300 PatientInnen werden 140 Kontrollpersonen ohne neurologische Erkrankung und ohne schwerwiegende andere Erkrankung in die Studie eingeschlossen. Die StudienteilnehmerInnen werden einmal jährlich über einen Zeitraum von fünf Jahren untersucht.

Vor der Datenerfassung wird allen TeilnehmerInnen eine Einverständniserklärung vorgelegt, in der die Art der Untersuchung und das geplante Prozedere vollständig erklärt werden. Das Lesen und Unterschreiben der Einverständniserklärung ist Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. Die Einwilligungsfähigkeit der TeilnehmerInnen muss vom behandelnden Arzt / von der behandelnden Ärztin bestätigt werden.

Da es sich um eine prospektive Studie ohne experimentelle Interventionen handelt, bestehen für die PatientInnen weder ein über das im Rahmen der Standardbehandlung hinausgehende Risiko, noch ein Nutzen. Die Behandlung der PatientInnen wird durch die Teilnahme nicht beeinflusst.

Obwohl es sich nicht um eine Medikamentenstudie handelt, werden unerwünschte Ereignisse im Verlauf entsprechend der „good clinical practice“ dokumentiert.

2.1.1.2 Rekrutierung der StudienteilnehmerInnen

Einschlusskriterien für PatientInnen: Alter >18 Jahre, Vorliegen einer Bewegungsstörung, Einverständniserklärung wird verstanden (MMSE >24) und unterschrieben;

Ausschlusskriterien für PatientInnen: Alter <18 Jahren, fehlende Bereitschaft oder Einwilligungsfähigkeit (Unterschrift durch SachwalterIn ggf. möglich), Teilnahme an einer klinischen Studie zu einer experimentellen medikamentösen Therapie für Bewegungsstörungen;

PatientInnen aus der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Universitätsklinik für Neurologie Graz, welche die genannten Kriterien erfüllen, werden konsekutiv zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Eine Aufzeichnung über alle eingeladenen PatientInnen wird angelegt.

In die Kontrollgruppe werden 140 Personen eingeschlossen, die mit keinem der eingeschlossenen PatientInnen blutsverwandt sind, im gemeinsamen Haushalt leben, und die auch nicht Betreuungsperson einer Patientin / eines Patienten sind. Wenn eine neurologische Erkrankung (insbesondere eine Bewegungsstörung oder Demenz), eine Krebserkrankung oder eine lebensbedrohliche internistische Erkrankung vorliegt, kann die betreffende Person nicht in die Kontrollgruppe aufgenommen werden. Das Mindestalter beträgt auch hier 18 Jahre, der Einschluss von zumindest zehn Kontrollpersonen pro 5-Jahres-Altersspanne wird angestrebt.

Falls eine Studienteilnehmerin / ein Studienteilnehmer oder deren / dessen rechtliche Vertretung einen vorzeitigen Abbruch der Teilnahme an der Studie wünscht, ist dem ohne Angabe von Gründen stattzugeben. Über jeden Studienabbruch erfolgt eine Aufzeichnung.

2.1.1.3 Untersuchung und Datensammlung

Im Studienprotokoll sind neben der Erhebung von persönlichen Daten, der Familien-, Sozial- und Medikamentenanamnese und der aktuellen Medikation auch Testverfahren zur Erfassung von nicht-motorischen Symptomen (inklusive kognitiver und neuropsychiatrischer Testverfahren), eine klinisch-neurologische Untersuchung (inklusive Krankheits-spezifischen Beurteilungsskalen), bildgebende Verfahren, und eine Laboranalyse vorgesehen. Im Folgenden werden nur die für diese Diplomarbeit relevanten Untersuchungsmodalitäten angeführt.

In der Anamnese der Patientin / des Patienten werden der Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs inklusive der primären Symptomatik, die Art und Weise der Krankheitsprogression, und eventuelle motorische und nicht-motorische Komplikationen abgefragt.

Im Rahmen der Familienanamnese werden Bewegungsstörungen, Demenzen, psychiatrische und vaskuläre Erkrankungen innerhalb der Familie und, im Falle des Vorliegens einer Bewegungsstörung, das Verwandtschaftsverhältnis zum betroffenen Familienmitglied und dessen Alter bei Ausbruch der Erkrankung erfasst. Die ausführliche Familienanamnese dient der Identifikation von familiären Bewegungsstörungen.

Die Medikamentenanamnese umfasst jeden in der Vorgeschichte durchgeführten Therapieversuch in Bezug auf Bewegungsstörungen und deren Dauer, die zum Untersuchungszeitpunkt bestehende Therapie, sowie die Vor- und Begleitmedikation unter besonderer Berücksichtigung von antipsychotischen Medikamenten und Medikamenten zur Behandlung vaskulärer Erkrankungen. Zudem wird die in der Ambulanz für Bewegungsstörungen eingeleitete Therapie (Art, Dosis und Dauer) dokumentiert. Sämtliche Daten über die Therapie und mögliche Änderungen derselben werden über den gesamten Studienverlauf erfasst.

Im Zuge der Datenerhebung erfolgt auch eine Aufzeichnung aller bestehenden Vor- und Begleiterkrankungen, unter besonderer Berücksichtigung von neurologischen, psychiatrischen und internistischen (vaskulären) Krankheiten. Auch bestehende vaskuläre Risikofaktoren werden erhoben. Co-Morbiditäten und vaskuläre Risikofaktoren werden während des gesamten Studienverlaufs aufgezeichnet.

Zur Erhebung von nicht-motorischen Symptomen (NMS) werden unter anderem die „*CERAD-plus*“ Testbatterie, der „*Non-Motor Symptoms Questionnaire*“ (NMSQ) und der „*University of Pennsylvania Smell Identification Test*“ (UPSIT) angewandt.

Die neuropsychologische Testbatterie CERAD wurde zur Früherkennung und Beurteilung typischer kognitiver Symptome bei Alzheimer-Demenz entwickelt. Zu den fünf Subtests des CERAD zählt auch die „*Mini Mental State Examination*“ (MMSE). (Folstein, Folstein & McHugh 1975) Die CERAD Testbatterie erfüllt alle an ein Verfahren zur Demenzdiagnostik gestellten Anforderungen. Seit 2005 kommt eine erweiterte Form (CERAD-plus) zur Anwendung, mit der eine verbesserte Befunderhebung bei subcortikalen Störungen möglich ist. (Ivemeyer, Zerfaß 2006)

Der NMSQ (siehe Anhang) stellt ein etabliertes Verfahren zur Erfassung von nicht-motorischen Symptomen bei MP-PatientInnen dar, erlaubt aber keine Beurteilung des Schweregrads der Symptome. Der NMSQ umfasst 30 Symptome in zehn Domänen (Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, Sexualfunktion, Herz-Kreislauf-System, Apathie / Aufmerksamkeit / Gedächtnis, Halluzinationen / Wahnvorstellungen, Depression / Angst / Anhedonie, Schlaf / Fatigue, Schmerzen, Sonstiges). PatientInnen mit MP leiden durchschnittlich an mindestens zehn der abgefragten Symptome, von denen jedes signifikant häufiger auftritt als bei gesunden Kontrollpersonen. Frage 2 des NMSQ betrifft die subjektive Einschätzung hinsichtlich eines Geruchsdefizits. (Chaudhuri et al. 2006)

Der UPSIT gilt als Standardverfahren zur Beurteilung eines möglichen Defizits in der Geruchswahrnehmung, das ein besonders häufiges nicht-motorisches Symptom bei MP-PatientInnen darstellt. Eine genaue Beschreibung des UPSIT findet sich in Kapitel 2.1.2.

Zusätzlich zur Erhebung des Status neurologicus kommen spezielle, auf die einzelnen Krankheiten abgestimmte Testverfahren zur Beurteilung der motorischen Symptomatik zum Einsatz.

Bei allen PatientInnen mit MP oder Differentialdiagnosen des MP erfolgt eine Befunderhebung mittels der „*Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*“ (MDS-UPDRS). Dabei handelt es sich um eine überarbeitete und erweiterte Version der UPDRS, der am weitesten verbreiteten Skala zur Beurteilung der klinischen MP-Symptomatik. Der MDS-UPDRS gliedert sich in vier Teilbereiche (Erfahrungen des täglichen Lebens - nicht motorische Aspekte [I], Erfahrungen des täglichen Lebens - motorische Aspekte [II], Motorische Untersuchung [III], Motorische Komplikationen [IV]) und liefert einen Summenscore. (Goetz et al. 2007)

Die „*Fahn-Tolosa-Marin (FTM-) tremor rating scale*“ kommt bei allen TremorpatientInnen zum Einsatz. Bewertet werden das Ausmaß des Tremors in drei Teilbereichen: (1.) Ruhe-, Halte- und Aktionstremor von Kopf, Rumpf und oberen Extremitäten; (2.) Tremor der Hand bei bestimmten Aktivitäten (Schreiben, Zeichnen, Wasser von einem Glas in ein anders gießen); (3.) Einfluss des Tremors auf Aktivitäten des täglichen Lebens. (Fahn, Tolosa & Marin 1988)

Die quantitative Beurteilung der primären Dystonie erfolgt mittels der „*Burke-Fahn-Marsden (BFM-) Skala*“. Neun mögliche Manifestationen einer Dystonie (Augen, Mund, Sprechen/Schlucken, Hals, Rumpf, Extremitäten [4]) werden nach Schweregrad von 0 (keine Dystonie) bis 4 (schwere Dystonie) beurteilt. In die Gesamtbewertung fließt auch mit ein, ob für das Auftreten der Dystonie ein provozierender Faktor notwendig ist (0 [keine Dystonie] bis 4 [Dystonie in Ruhe]). Die Werte für Augen, Mund und Hals werden vor der Einrechnung in die Gesamtbewertung halbiert. Der Maximalwert der BFM- Skala liegt bei 120 Punkten. (Burke et al. 1985)

2.1.2 Der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

Der „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ (UPSIT) wurde primär zur quantitativen Einschätzung des Geruchssinnes entwickelt. In Studien zur Reliabilität des UPSIT stellte sich heraus, dass er zuverlässiger war und dem klinischen Bild besser entsprach als traditionelle, psychophysische Schwellwerts- und Supraschwellwertsmaßnahmen.

Seit seiner Einführung wird der UPSIT als Indikator für verschiedene olfaktorische Defizite und deren Ursachen, unter anderem für neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer verwendet.

Die ursprüngliche Version des UPSIT (amerikanische Version) war außerhalb der Vereinigten Staaten insofern nur bedingt einsetzbar, als einige Gerüche und auch einige Antwortmöglichkeiten vielen europäischen ProbandInnen nicht bekannt waren. Im Jahre 2000 erschienen sowohl eine deutschsprachige Ausgabe des UPSIT mit angepassten Geruchsproben und Antwortmöglichkeiten, als auch eine deutschsprachige Ausgabe des dazugehörigen Handbuches mit einer normativen Datenbank, bestehend aus Untersuchungsergebnissen von annähernd 4000 Personen zwischen vier und 99 Jahren.

Der UPSIT besteht aus vier Heften zu je zehn Seiten, von denen jede ein in einem kleinen Testfeld gespeichertes Odoriermittel enthält, welches durch Rubbeln freigegeben wird. Die Geruchsstoffe sind eingebettet in Harnstoffformaldehydpolymermikrokapseln (10-50µm), die durch ein Bindemittel stabilisiert werden. Es ist vorgesehen, den Geruchsstoff durch Rubbeln des braunen Teststreifens mit einer Bleistiftspitze freizusetzen. Über jedem Teststreifen findet man eine Multiple choice Frage („Dieser Duftstoff riecht nach:“) und vier Antwortmöglichkeiten. Es ist entscheidend, dass die Testperson sich für eine der vier möglichen Antworten entscheidet, selbst wenn kein Geruch detektiert wird.

Abb.4 Beispielfrage aus einem verwendeten UPSIT-Testheft

	34	33	32	31
34. Dieser Duftstoff riecht nach:				
a. Fichte	(a)	(a)	(a)	(a)
b. Rauch	(b)	(b)	(b)	(b)
c. Flieder	(c)	(c)	(c)	(c)
d. Apfelsine	(d)	(d)	(d)	(d)

adaptiert nach Doty, R.L. Geruchidentifikationstest™ (The Smell Identification Test™). Sonsonics, Inc. 1984

Der UPSIT bewertet die Fähigkeit von Testpersonen, eine große Anzahl von Duftstoffen auf einer Supraschwellwertebene zu erkennen. Die abhängige Variable des UPSIT ist, im Unterschied zu traditionellen Messungen, nicht die Bestimmung der Duftstoffkonzentration, sondern die Anzahl der richtig beantworteten Fragen. (Doty, Shaman & Dann 1984)

Zur Interpretation eines einzelnen Testergebnisses muss dieses anhand der im Handbuch mitgelieferten Tabellen mit Durchschnittswerten von Personen gleichen Alters und Geschlechts verglichen werden. Daraus ergibt sich ein Perzentilenergebnis, das die Interpretation der individuellen olfaktorischen Funktion erlaubt. Es ist erforderlich, die Resultate jeweils unter Berücksichtigung des gesamten Kontextes einer Testperson (Beruf, allgemeiner Gesundheitszustand, psychologischer Zustand etc.) zu beurteilen.

In den folgenden Tabellen sind Perzentilennormen für den UPSIT zu finden, die auf den Auswertungen der Testergebnisse von 1819 Männern und 2109 Frauen aller Altersstufen beruhen. Die Normen gliedern sich in Intervalle von jeweils fünf Jahren im Bereich zwischen null und 84 Jahren, alle älteren Personen stellen eine gemeinsame Gruppe dar.

Abb.5 Perzentilwerte zum UPSIT für männliche Testpersonen

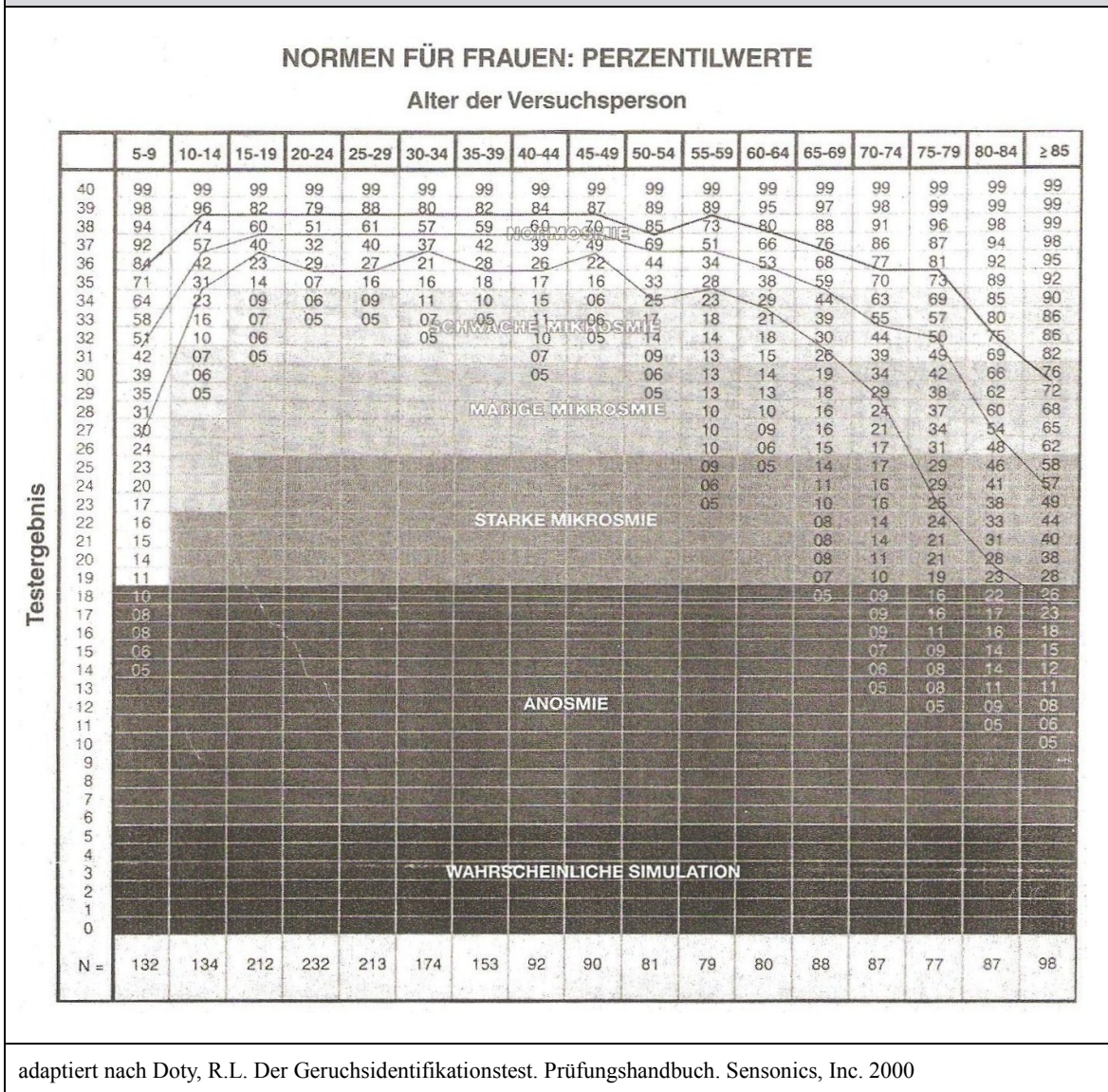
NORMEN FÜR MÄNNER: PERZENTILWERTE
Alter der Versuchsperson

	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	≥ 85
40	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99
39	98	94	77	90	89	85	87	91	90	95	93	97	97	99	99	99	99
38	94	81	59	68	73	70	64	75	70	89	82	92	93	95	98	99	99
37	93	71	44	50	54	53	50	53	58	73	70	78	83	90	95	99	99
36	90	59	35	31	37	37	36	43	49	60	56	66	71	83	87	99	95
35	83	52	26	22	23	25	27	26	31	41	42	56	64	77	74	97	95
34	80	44	17	16	15	18	19	21	22	33	33	47	54	74	65	93	89
33	76	32	11	14	10	11	12	17	15	30	27	34	44	66	53	85	86
32	69	28	08	11	07	10	09	13	11	21	23	26	44	62	44	78	84
31	63	19	06	07	05	08	06	11	10	19	23	22	41	58	35	71	81
30	59	15	05	06		07	05	08	10	18	23	21	36	52	35	65	81
29	49	12		05		05		06	07	14	19	15	31	48	34	63	75
28	45	10						06	06	14	18	15	31	42	32	63	74
27	36	05						06	06	10	18	13	27	36	31	56	68
26	34							05	08	12	13	24	34	29	50	63	
25	29								08	12	13	20	30	27	47	60	
24	25								08	11	13	20	25	27	46	54	
23	23								06	11	13	17	23	24	43	47	
22	21								05	11	11	15	23	26	40	44	
21	17								07	11	10	18	23	40	44		
20	17								05	11	08	16	21	34	44		
19	15									11	07	14	18	31	42		
18	10									11	07	13	15	28	40		
17	06									09	07	13	11	25	40		
16	06									05	05	10	11	24	37		
15												08	10	19	32		
14												08	06	16	32		
13												08	05	16	28		
12												06		10	25		
11												05		06	21		
10														05	12		
9															07		
8															05		
7																	
6																	
5																	
4																	
3																	
2																	
1																	
0																	
N =	126	145	197	148	186	160	129	103	81	80	73	68	59	77	62	68	57

WAHRSCHEINLICHE SIMULATION
ANOSMIE
STARKE MIKROSOMIE
SCHWACHE MIKROSOMIE
MÄRISCHE MIKROSOMIE
NORMOSMIE

adaptiert nach Doty, R.L. Der Geruchsidentifikationstest. Prüfungshandbuch. Sonsonics, Inc. 2000

Abb.6 Perzentilwerte zum UPSIT für weibliche Testpersonen



adaptiert nach Doty, R.L. Der Geruchsidentifikationstest. Prüfungshandbuch. Sensonics, Inc. 2000

Die Tabellen ermöglichen die einfache Bestimmung des Perzentilergebnisses einer Testperson. Dieses findet sich am Schnittpunkt von Altersgruppe und Testergebnisreihe. Die Interpretation eines Perzentilergebnisses lässt sich am einfachsten anhand eines Beispiels erläutern: Ins 95. Perzentil zu fallen bedeutet, dass 95% der Probanden gleichen Geschlechts und gleicher Altersgruppe das gleiche oder ein schlechteres Ergebnis erzielt haben.

Als Anosmie wird die absolute Unfähigkeit zur Wahrnehmung von qualitativen Geruchsempfindungen definiert. Jede Verringerung der Geruchsfunktion wird als Mikrosmie bezeichnet. Diese Kategorie wird weiter in die drei Klassen schwer, mäßig und leicht abgestuft.

Die Wiederholbarkeit des UPSIT liegt über 0.9 (90%), die Reliabilität liegt im Bereich von traditionellen Geruchstests wie zum Beispiel Schwellwertmessungen. (Doty, Frye & Agrawal 1989)

Die benötigte Zeit für den UPSIT wird mit etwa 15 Minuten angegeben. Der Test wurde in einer Länge von 40 Fragen entwickelt, um (1.) eine deutliche Trennung zwischen den Resultatsverteilungen von anosmischen und gesunden Probanden zu erreichen, (2.) einen breiten Bereich für die Empfindlichkeitsmessung zur Detektion subtiler Empfindlichkeitsunterschiede bereitzustellen, und (3.) statistische Richtwerte für die Wahrscheinlichkeit einer Simulation zu erhalten.

Aufgrund des starken Verhältnisses zwischen den einzelnen Abschnitten und auch zwischen einzelnen Abschnitten und der gesamten Testbatterie, reichen zur groben Beurteilung der Geruchsfunktion auch zwei (eventuell auch eines) der vier Hefte aus, wenn die Durchführung des gesamten Tests aus Zeitgründen nicht möglich ist. (Doty, Frye & Agrawal 1989)

In der olfaktorischen Funktionstestung ging man traditionell von der Grundannahme aus, dass Geruchsstörungen im Allgemeinen in Bezug auf einen bestimmten Duftstoff oder auf eine bestimmte Teilmenge von Duftstoffen, anders ausgedrückt als „spezifische Anosmien“ auftreten. Diverse klinische Studien legen allerdings den Schluss nahe, dass Geruchsstörungen in der Regel eine größere Anzahl von riechenden Chemikalien betreffen. Erst diese Entdeckung rechtfertigte den klinischen Einsatz von Schwellwerttests, die sich im Allgemeinen nicht auf einen speziellen Duftstoff stützen.

Im Rahmen der Erprobung des UPSIT wurde auch überprüft, ob bestimmte Fehlercluster innerhalb der 40 Fragen mit bestimmten, zu einem Geruchsverlust führenden Krankheiten oder Zuständen assoziiert sind. Zwar wurden primär keine Muster dieser Art gefunden, verschiedene Autoren beschrieben in Folgestudien allerdings in diese Richtung weisende Auffälligkeiten. So wurden in einer Längsschnittstudie fünf Odoriermittel für Männer (Zitrone, Pizza, Gras, Schokolade, Weintraube) und vier Odoriermittel für Frauen (Zitrone, Pizza, Früchtebonbon, Lebkuchen) identifiziert, die vor allem bei altersbedingten Störungen der Geruchswahrnehmung häufig nicht erkannt wurden. (Ship, Weiffenbach 1993)

Die Originalversion des UPSIT wurde auch dazu entworfen, unwahrscheinliche Ergebnisse zu erkennen. Ein anosmischer Proband würde im Mittel ein Viertel der Fragen richtig beantworten. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein anosmischer Proband fünf oder weniger Fragen richtig beantwortet, liegt bei 0.0432740. Das heißt, dass ab diesem Wert mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Simulation ausgegangen werden kann. (Doty, Shaman & Dann 1984)

2.1.3 StudienteilnehmerInnen

Aus der PROMOVE Studie wurden die Ergebnisse von insgesamt 61 Personen (45 PatientInnen und 16 Kontrollpersonen (KO), 28 Männer und 33 Frauen) im Zuge der Diplomarbeit ausgewertet. Die PatientInnengruppe wurde weiter in die drei Untergruppen Morbus Parkinson (MP), dystoner Tremor (DT) und essentieller Tremor (ET) unterteilt.

In die MP-Gruppe wurden ausschließlich PatientInnen mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, definiert nach den UK Parkinson's Disease Brain Bank Criteria (Hughes et al. 1992) als Vorhandensein von Bradykinese in Kombination mit mindestens einem weiteren Kardinalsymptom (Ruhetremor, Rigor oder posturale Instabilität), aufgenommen.

Die DT-Gruppe umfasste sowohl PatientInnen mit dystonem Tremor, definiert als Tremor im dystonen Körperteil, als auch solche, deren Tremor der Hände mit einer Dystonie in einem anderen Körperteil assoziiert ist (Tremor assoziiert mit Dystonie). (Deuschl et al. 1992)

Essentieller Tremor wurde definiert als bilateraler, vorwiegend symmetrischer Halte- oder Aktionstremor der Hände und Unterarme, der sichtbar ist und persistiert. (Deuschl, Bain & Brin 1998)

Die folgende Beschreibung der Gruppen und die statistische Auswertung der Daten erfolgen unter Verwendung von Mittelwerten und der jeweiligen Standardabweichung.

Morbus Parkinson: Die Gruppe umfasste 22 PatientInnen (5 Frauen, 17 Männer) in einem mittleren Alter von 57.9 ± 10.7 Jahren und einer mittleren Krankheitsdauer von 6 ± 5.5 Jahren. Zur Bewertung des Schweregrades der Erkrankung wurde die MDS-UPDRS (Goetz et al. 2007), sowie deren Teilbereich zur Beurteilung der Motorik (MDS-UPDRS3) herangezogen. Die PatientInnen erreichten Mittelwerte von 54.1 ± 27.6 Punkten im MDS-UPDRS und 36.7 ± 18.4 im MDS-UPDRS3.

Im Hinblick auf Studien, die auf Unterschiede in der Geruchswahrnehmung bei PatientInnen mit verschiedenen Subtypen des MP hinweisen (Iijima et al. 2011, Stern et al. 1994), erfolgte eine weitere Unterteilung der Gruppe anhand des motorischen Phänotyps in Äquivalenz-Typ (ÄMP, n=10), Tremor-Dominanz-Typ (TDMP, n=6) und Akinetisch-Rigider-Typ (ARMP, n=6).

Dystoner Tremor: Insgesamt bestand die DT-Gruppe aus 15 Personen (11 Frauen, 4 Männer), davon zeigten acht einen dystonen Tremor (DT), vier einen Tremor assoziiert mit Dystonie (TaD) und drei sowohl DT als auch TaD. Das Alter der PatientInnen betrug im Mittel 57.7 ± 14.5 Jahre und die Krankheitsdauer 17.4 ± 11.4 Jahre. In der DT-Gruppe erfolgte eine Beurteilung des Schweregrades anhand der BFM- Skala (Burke et al. 1985), wo ein Mittelwert von 3.9 ± 2.4 Punkten erzielt wurde.

Essentieller Tremor: In der ET-Gruppe (3 Frauen, 5 Männer) lagen Alter und Krankheitsdauer bei durchschnittlich 63.5 ± 18.2 Jahren und 16.2 ± 16.4 Jahren. Bei vier der acht ET-PatientInnen (1 Mann, 3 Frauen) lag eine positive Familienanamnese für Tremor vor. Der Schweregrad des Tremors wurde anhand der FTM- tremor rating scale (Fahn, Tolosa & Marin 1988) beurteilt und ergab im Mittel 31.1 ± 12.1 Punkte.

Kontrollen: Die Kontrollgruppe bestand aus zwölf Frauen und vier Männern in einem mittleren Alter von 50.3 ± 13.7 Jahren.

Die FTM- tremor rating scale wurde nicht nur bei den ET-PatientInnen, sondern auch bei PatientInnen mit MP und DT erhoben, um die Ausprägung der einzelnen Tremores miteinander vergleichen zu können.

Mit einem Fragebogen wurden verschieden Ursachen für Geruchsstörungen wie chronische Exposition gegenüber bestimmten Substanzen (Chlor, Zementstaub etc.), häufige Erkältungen, Heuschnupfen, Nasenpolypen und Schädel-Hirn-Traumata abgefragt, um eine mögliche Verfälschung der UPSIT-Ergebnisse auszuschließen. Eine Kontrollperson wurde aufgrund einer anamnestisch seit der Kindheit bestehenden Geruchsminderung von der Auswertung ausgeschlossen.

Zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten der ProbandInnen wurde auf die in der PROMOVE Studie integrierte Mini-Mental-State-Examination (MMSE) (Folstein, Folstein & McHugh 1975) zurückgegriffen. In Anlehnung an vergleichbare Studien (Silveira-Moriyama et al. 2009) wurde ein Mindestwert von 27 Punkten für eine adäquate Durchführung des UPSIT vorausgesetzt. Insgesamt sieben Personen, vier aus der MP-Gruppe, zwei aus der DT-Gruppe und eine aus der ET-Gruppe, wurden wegen einem MMSE < 27 Punkten nicht in die Auswertung eingeschlossen.

2.1.4 Statistischen Datenanalyse

Im Zuge der statistischen Auswertung wurden alle relevanten Datensätze unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests auf Normalverteilung und mit dem Levene-Test auf Varianzhomogenität überprüft.

Über alle parametrischen Daten, bei denen eine Normalverteilung vorlag, wurden Varianzanalysen mittels einfaktorieller ANOVA (analysis of variance) und Posthoc-Vergleiche mittels Bonferroni-korrigierter t-Tests durchgeführt. Im Falle von Varianzhomogenität wurde der Welch-Test durchgeführt.

Für alle nicht-parametrischen und/oder nicht-normalverteilten Datensätze kamen der Kruskal-Wallis-Test zur Unterschiedsanalyse und der Mann-Whitney-U-Test zum Posthoc-Vergleich zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ festgelegt.

Der vermutete Zusammenhang zwischen UPSIT-Wert und den nicht-parametrischen Variablen Geschlecht und Rauchverhalten wurde jeweils mittels t-Test untersucht. Zwischen den erreichten UPSIT-Werten und den parametrischen Variablen Alter und Krankheitsdauer wurden partielle Korrelationsanalysen durchgeführt. Eine Korrektur erfolgte dabei für die Kontrollvariablen Geschlecht und MMSE-Wert, sowie auf den jeweils nicht als Zielvariable fungierenden Parameter Alter oder Krankheitsdauer.

In weiterer Folge wurden Receiver Operating Characteristic (ROC)- Kurven erstellt, um bestmögliche cut-off Werte im UPSIT zur Unterscheidung zwischen der MP-Gruppe und den übrigen Gruppen zu bestimmen.

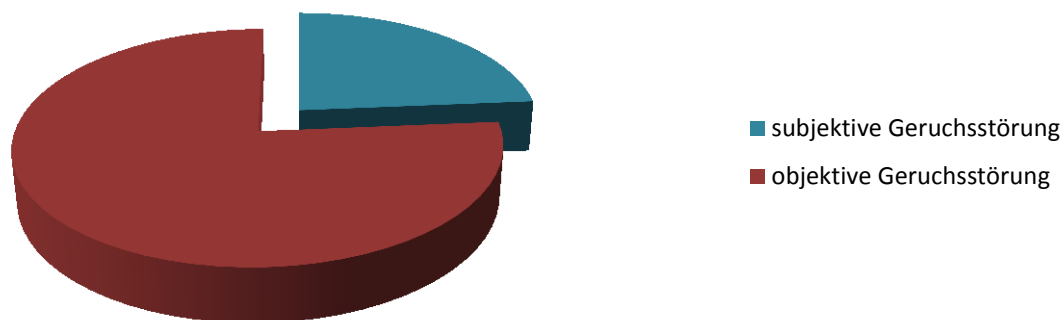
Zur Erstellung einer ROC-Kurve werden in einem Diagramm für jeden möglichen Wert eines Parameters (in unserem Fall sind das alle möglichen UPSIT-Ergebnisse) dessen Richtig-Positiv-Rate und Falsch-Positiv-Rate in der Unterscheidung zwischen zwei festgelegten Gruppen (in unserem Fall MP und non-MP) als Ordinate und Abszisse aufgetragen. Man erhält für jeden möglichen Wert des berechneten Parameters seine Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und Spezifität (Richtig-Negativ-Rate). Zusätzlich wird die Fläche unterhalb der Kurve (area under the curve/ ROC-AUC) berechnet, die einen Wert zwischen 0 und 1 annimmt. Ein ROC-AUC Wert von 0.5 wäre das zu erwartende Ergebnis eines Zufallsprozesses, die Entfernung des Wertes von 0.5 kann als Maß für die Tauglichkeit eines Parameters als Unterscheidungskriterium interpretiert werden.

2.2 Resultate

Die Kernfrage dieser Arbeit betraf die Übereinstimmung zwischen der subjektiven Einschätzung der eigenen Geruchsfunktion durch die StudienteilnehmerInnen und der objektiven Beurteilung derselben mittels UPSIT.

Insgesamt beantwortet neun der 61 befragten Personen (14.75%) auf die zweite Frage des NMSQ (Verlust oder Veränderung in der Fähigkeit zu schmecken oder zu riechen) mit Ja. In der Untersuchung der Geruchsfunktion mittels UPSIT dagegen konnte bei 62.3% der Testpersonen (38/61) objektiv eine Geruchsstörung evaluiert werden. Bei allen PatientInnen, die anamnestisch eine Geruchsstörung angegeben hatten, wurde eine solche auch im UPSIT bestätigt.

Abb.7 Anteil der anamnestisch angegebenen Geruchsstörungen an den objektivierten olfaktorischen Defiziten



Tortendiagramm: Anteil der subjektiven (im Non-Motor Symptoms Questionnaire angegebenen) Störungen der Geruchsfunktion an den mittels UPSIT objektivierten Geruchsstörungen in Prozent.

2.2.1 Varianzanalysen

Im Zuge der Datenauswertung wurden die 4 Gruppen auf signifikante Unterschiede in den für den UPSIT relevanten Faktoren Alter, Geschlecht, Rauchverhalten und MMSE-Wert überprüft. Des Weiteren wurden in den drei PatientInnengruppen die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung und der Schweregrad des Tremors verglichen.

Die Altersverteilung der ProbandInnen war nicht signifikant unterschiedlich ($F(3,57) = 1,989$, $p=0.126$). Im Gegensatz dazu zeigten sich deutlich signifikante Unterschiede in der Geschlechtsverteilung ($(H(3)=13,767$, $p=0.003$), die auf die Überzahl männlicher Probanden in der MP Gruppe zurückzuführen ist.

Ebenfalls hoch signifikant war der Unterschied der Gruppen im MMSE ($F(3,22.614)=8,804$, $p=0.001$). Kontrollpersonen erreichten ein signifikant besseres Ergebnis als PatientInnen mit MP ($p<0.001$) und DT ($p=0.002$). Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen den ET-PatientInnen und den Kontrollpersonen ($p=0.192$).

Aus der Raucheranamnese wurde nur das aktuelle Rauchverhalten (Ja/Nein) zum Zeitpunkt der Datenerhebung, unabhängig vom Ausmaß des Zigarettenkonsums, in die Statistik aufgenommen. Beim Test über alle vier Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden ($H(3)=7.714$, $p=0.052$). Insgesamt bestand das Kollektiv überwiegend aus Nichtrauchern (54/61), in der MP Gruppe hatten alle Testpersonen die Frage nach aktuellem Zigarettenkonsum verneint.

Der Vergleich der Krankheitsdauer in den drei Patientinnengruppen ergab signifikante Unterschiede ($F(2,14.139)=7.262$, $p=0.003$) entsprechend der im Schnitt deutlich kürzeren Krankheitsdauer in der MP-Gruppe (6.02 ± 5.5 Jahre) im Vergleich zu den Gruppen DT (17.44 ± 11.38 Jahre, $p=0.005$) und ET (16.2 ± 16.35 Jahre, $p=0.058$).

Der Schweregrad des Tremors (FTM) war zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ($F(2,39)=6.126$, $p<0.001$). PatientInnen mit ET zitterten im Mittel deutlich stärker (31.13 ± 13.05 Punkte) als PatientInnen mit DT (12.6 ± 6.75 Punkte, $p=0.001$), ein signifikanter Unterschied zeigte sich auch im Vergleich zwischen den Gruppen ET und MP (18.63 ± 14.67 Punkte, $p=0.043$).

Zwischen den MP-Subgruppen (ÄMP, ARMP, TDMP) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Alter, Krankheitsdauer, Geschlecht, MMSE oder dem mittels MDS-UPDRS und MDS-UPDRS3 erhobenen Schweregrad der Erkrankung. Auf eine weiterführende statistische Auswertung wurde aufgrund der geringen PatientInnenzahlen verzichtet.

Die subjektive Einschätzung der Geruchswahrnehmung, eruiert über den Subitem 2 des Non-Motor-Symptoms-Questionnaire (Chaudhuri et al. 2006) (NMSQ-2) und die Ergebnisse aus dem UPSIT als objektive Beurteilung derselben wurden ebenfalls einem Vergleich zwischen den Gruppen unterzogen. In beiden Parametern konnten im Vergleich über alle Gruppen statistisch signifikante Unterschiede dargestellt werden. (NMSQ-2: $H(3)=9.119$, $p=0.028$; UPSIT: $F(3,24.185)=17.395$, $p<0.001$).

Die im UPSIT erreichten Mittelwerte lagen bei 22.73 ± 6.6 Punkten (MP), 32.87 ± 4.55 Punkten (DT), 30.88 ± 5.08 Punkten (ET), und 34.69 ± 3.28 Punkten (KO).

Die Posthoc-Vergleiche zeigten signifikante Unterschiede zwischen der MP-Gruppe und allen anderen Gruppen auf (MP vs. DT: $p<0.001$; MP vs. ET: $p=0.002$; MP vs. KO: $p<0.001$).

Die zweite Frage des NMSQ wurde von insgesamt neun PatientInnen, sieben aus der MP-Gruppe und zwei aus der DT-Gruppe mit Ja beantwortet. Die Posthoc-Vergleiche zum NMSQ-2 erreichten keine Signifikanz.

Tab.1 Demographische und klinische Daten der ProbandInnen								
Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Diagnose	DD (Jahre)	Nikotin aktuell	MMSE	UPSIT	NMSQ-2
1	M	77	MP	9	nein	30	18	nein
2	W	63	MP	0.5	nein	29	19	nein
3	M	72	MP	2	nein	27	14	nein
4	M	49	MP	10	nein	27	21	nein
5	W	51	MP	1.5	nein	28	28	nein
6	M	53	MP	6	nein	30	34	nein
7	M	50	MP	5	nein	28	26	nein
8	M	73	MP	13.5	nein	27	18	ja
9	M	30	MP	2.5	nein	29	36	nein
10	M	47	MP	6	nein	30	28	ja
11	M	61	MP	3	nein	28	18	ja
12	W	59	MP	17	nein	30	26	nein
13	M	57	MP	1	nein	27	25	nein
14	M	54	MP	5	nein	29	24	nein
15	M	48	MP	3.5	nein	29	12	ja
16	W	54	MP	6	nein	29	29	nein
17	W	72	MP	3.5	nein	27	13	ja
18	M	62	MP	1	nein	28	25	ja
19	M	64	MP	7.5	nein	28	19	ja
20	M	67	MP	3	nein	29	15	nein
21	M	56	MP	22	nein	29	29	nein

22	M	55	MP	3.5	nein	29	23	nein
23	W	37	DT	23	nein	30	39	nein
24	W	67	DT	31	nein	30	31	nein
25	W	51	DT	17	ja	29	35	nein
26	W	59	DT	4	nein	27	37	nein
27	W	67	DT	34	nein	29	21	ja
28	M	41	DT	35.5	nein	29	35	nein
29	W	50	DT	13.5	nein	30	35	nein
30	M	65	DT	4.5	nein	29	33	nein
31	W	57	DT	13.5	nein	27	32	ja
32	W	62	DT	32.5	ja	29	34	nein
33	M	58	DT	21	nein	28	30	nein
34	W	71	DT	11	nein	28	33	nein
35	M	27	DT	11	ja	29	36	nein
36	W	73	DT	3.5	nein	27	26	nein
37	W	81	DT	7	nein	29	36	nein
38	M	66	ET	1.5	nein	29	34	nein
39	W	67	ET	22.5	nein	29	33	nein
40	M	74	ET	21.5	nein	30	37	nein
41	W	67	ET	49.5	nein	28	31	nein
42	W	73	ET	11.5	nein	30	24	nein
43	W	70	ET	2	nein	30	24	nein
44	M	72	ET	21	nein	26	28	nein
45	W	19	ET	1	nein	30	36	nein
46	M	26	KO	-	ja	30	38	nein
47	W	47	KO	-	nein	30	35	nein
48	W	55	KO	-	nein	28	34	nein
49	W	58	KO	-	nein	30	36	nein
50	W	51	KO	-	nein	30	38	nein
51	W	27	KO	-	ja	30	36	nein
52	W	59	KO	-	nein	30	31	nein
53	W	56	KO	-	nein	30	36	nein
54	W	68	KO	-	nein	30	27	nein
55	M	28	KO	-	ja	30	39	nein
56	W	55	KO	-	ja	29	32	nein
57	W	55	KO	-	nein	30	36	nein
58	M	45	KO	-	nein	29	34	nein
59	W	53	KO	-	nein	30	35	nein
60	W	55	KO	-	nein	30	38	nein
61	M	67	KO	-	nein	30	30	nein

Pat.-Nr.=PatientInnen-Nr., M=männlich, W=weiblich, DD=Krankheitsdauer (disease duration) gerundet in Jahren, MMSE=Mini Mental Status Examination, UPSIT=University of Pennsylvania Smell Identification Test, NMSQ-2=Subitem 2 des Non Motor Symptoms Questionnaire, MP=Morbus Parkinson, DT=dystoner Tremor, ET=essentieller Tremor, KO=Kontrollgruppe.

2.2.2 Korrelationsanalysen

Mittels t-Tests und partiellen Korrelationsanalysen wurde untersucht, ob bestimmte Parameter (Geschlecht, Rauchverhalten, Alter, Krankheitsdauer) in Zusammenhang mit dem im UPSIT erzielten Ergebnis stehen.

Der Einfluss der nicht-parametrischen Variablen Geschlecht und Rauchverhalten wurde mittels t-Tests untersucht.

Bei der geschlechtsspezifischen Auswertung über alle Gruppen erreichten die Männer (N=28) im Mittel 27.11 ± 7.96 Punkte im UPSIT, die Frauen (N=33) lagen mit 31.39 ± 6.07 Punkten signifikant höher ($p=0.02$). An dieser Stelle ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der MP-Gruppe ein deutlicher Überhang an männlichen Probanden bestand, während in allen übrigen Gruppen Frauen in der Überzahl waren. Bei der gruppenweisen Auswertung zeigte sich in keiner der vier Gruppen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und UPSIT-Wert.

Bei der Beurteilung des Einflusses des aktuellen Rauchverhaltens war eine Auswertung über alle Gruppen nicht möglich, da die MP-Gruppe zur Gänze aus Nichtrauchern bestand. Der Vergleich über die übrigen drei Gruppen erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem aktuellem Rauchverhalten und dem Abschneiden im UPSIT.

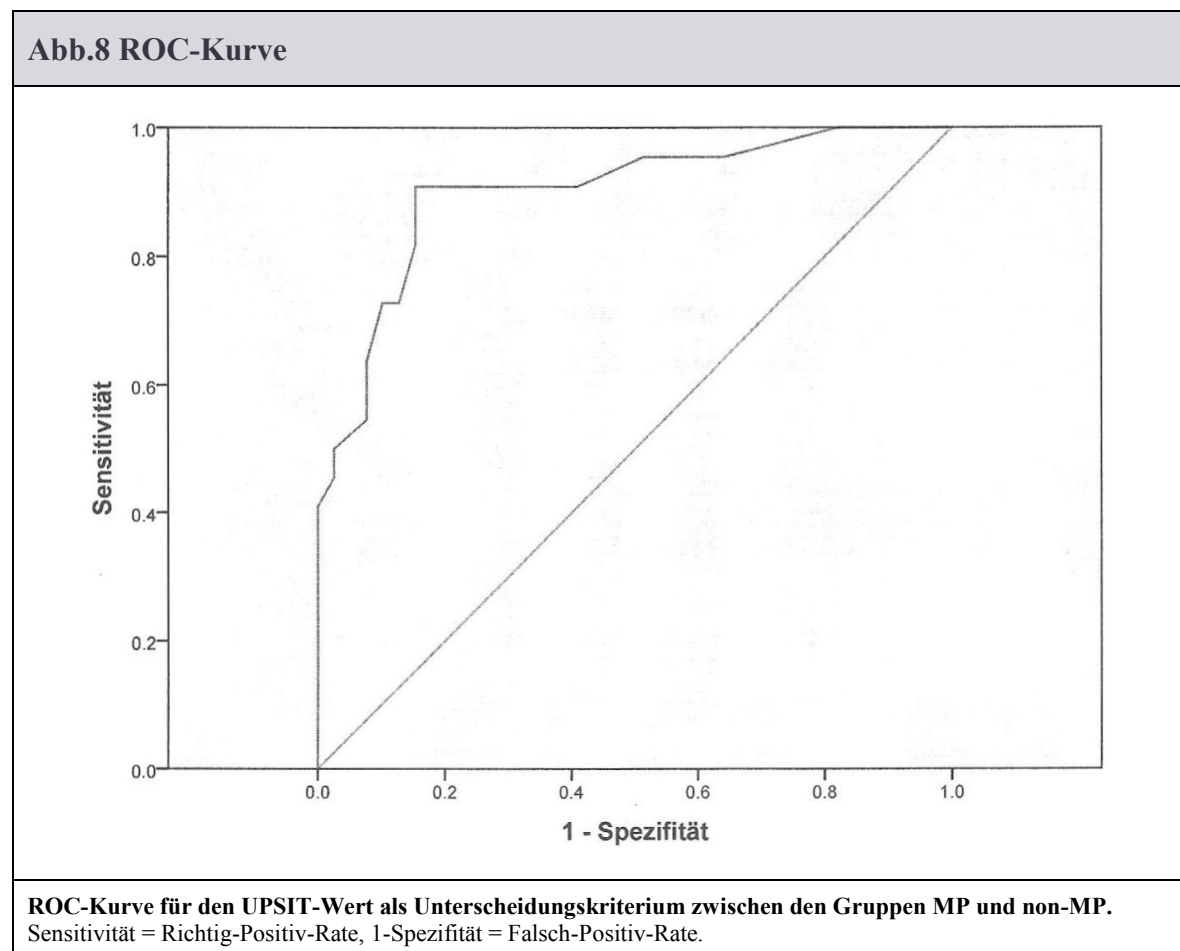
Die parametrischen Zielvariablen Alter und Krankheitsdauer wurden unter Verwendung von partiellen Korrelationsanalysen untersucht.

Bei der Analyse des Alterseinflusses auf den UPSIT erfolgte eine Korrektur auf die Kontrollvariablen Geschlecht, MMSE-Wert und Krankheitsdauer. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation ($p=0.008$) mit einem Korrelationskoeffizienten von -0.404 . Um auch die Kontrollgruppe in die Auswertung mit einzubeziehen, wurde eine zweite Analyse ohne Korrektur für die Krankheitsdauer durchgeführt. Auch hier lag das Ergebnis mit einem Koeffizienten von -0.440 ($p<0.001$) im hochsignifikanten Bereich. Die Analyse der einzelnen Gruppen erbrachte ebenfalls stark negative Korrelationen zwischen den Parametern Alter und UPSIT-Wert. Damit konnte ein indirekt proportionaler Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen bestätigt werden.

Die partielle Korrelationsanalyse für den Einfluss der Krankheitsdauer wurde unter Korrektur auf die Kontrollvariablen Geschlecht, MMSE-Wert und Alter durchgeführt. Die Auswertung über alle drei PatientInnengruppen war aufgrund der signifikant höheren Krankheitsdauer in der DT-Gruppe nicht zielführend. Die Analyse der einzelnen Gruppen ergab in keinem Fall einen signifikanten Zusammenhang zwischen den genannten Parametern (MP: $p=0.3$, DT: $p=0.1$, ET: $p=0.12$).

2.2.3 ROC-Kurven

Für die Erstellung einer Receiver Operating Characteristic (ROC)- Kurve wurde die MP-Gruppe in Bezug auf die erreichten UPSIT-Ergebnisse einer Gruppe aus allen anderen Studienteilnehmerinnen (ET, DT und KO = non-MP) gegenübergestellt. Die „area under the curve“ der errechneten Kurve (ROC-AUC) ergab einen Wert von 0.9 ($p<0.001$), was den UPSIT-Wert als probates Kriterium zur Unterscheidung zwischen den Gruppen MP und non-MP ausweist.



Als idealer cut-off Wert zur Unterscheidung zwischen den Gruppen MP und non-MP wurde für unser Kollektiv ein UPSIT-Wert von 29.5 mit einer Sensitivität von 0.91 (91%) und einer Spezifität von 0.85 (85%) errechnet. Demzufolge erreichen nur 15% der MP-PatientInnen im UPSIT 30 Punkte oder mehr. Ein Ergebnis von 29 oder weniger Punkten im UPSIT würde (bei Ausschluss von anderen Ursachen der Geruchsstörung) in 91% der Fälle in Zusammenhang mit einem Morbus Parkinson stehen.

Auch in der getrennten Auswertung aller männlichen und weiblichen Studienteilnehmer lagen die errechneten Werte in einem ähnlich hohen Bereich. Die cut-off Werte lagen bei 29.5 Punkten (Männer) und 30 Punkten (Frauen).

Des Weiteren wurden ROC-Kurven zur Gegenüberstellung der Gruppen MP und DT sowie MP und ET in Bezug auf das UPSIT-Ergebnis erstellt. Die ROC-Kurve für die Gruppen MP und DT zeigte, dass die Zuteilung zu den beiden Gruppen mittels UPSIT in 89.4% der Fälle möglich wäre (ROC-AUC=0.894, $p < 0.001$). Das entspricht einer Sensitivität von 0.909 (90.9%) und einer Spezifität von 0.867 (86.7%) des mit 29.5 definierten cut-off Wertes.

In der Gegenüberstellung der Gruppen MP und ET konnte eine ROC-AUC von 0.818 (81.8%, $p = 0.009$) erhoben werden. Der ideale cut-off Wert lag bei 27 Punkten im UPSIT, Sensitivität (0.727, 72.7%) und Spezifität (0.75, 75%) waren in diesem Fall allerdings nicht überzeugend.

3. Literaturrecherche und Diskussion

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Obwohl im Zuge dieser Diplomarbeit ausschließlich PatientInnen mit MP, ET und Dystonie eingeschlossen wurden, werden im folgenden Überblick über den aktuellen Wissensstand zum Thema Geruchswahrnehmung bei Bewegungsstörungen der Vollständigkeit wegen auch atypische und sekundäre Parkinsonsyndrome mit einbezogen.

3.1.1 Morbus Parkinson

Die erste Dokumentation einer Beeinträchtigung der Geruchswahrnehmung bei PatientInnen mit MP erfolgte bereits im Jahre 1975. (Ansari, Johnson 1975) Neben Geruchsstörungen treten in unterschiedlichem Ausmaß eine Reihe weiterer nicht-motorischer Symptome auf. Dazu gehören andere sensorische Störungen, unter anderem in den Bereichen der visuellen Wahrnehmung (Bulens et al. 1986, Buttner et al. 1993) und der Propriozeption (Snider, Sandyk 1987), sowie auch Schlafstörungen wie die REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, kognitive Dysfunktion, psychiatrische Symptome wie Depression und Angst, Verhaltensauffälligkeiten und autonome Symptome. (Chaudhuri et al. 2006) Geruchsstörungen sind insofern von besonderem Interesse, als sie sich durch eine hohe Prävalenz unabhängig vom Stadium der Erkrankung, üblicherweise sogar schon vor dem Auftreten der motorischen Symptome, sowie durch eine weitgehende Homogenität in ihrer Symptomatik auszeichnen. Des Weiteren stehen zur Detektion von olfaktorischen Defiziten etablierte, vergleichsweise einfach durchzuführende und kostengünstige Methoden zur Verfügung.

Über die Ätiologie des gestörten Geruchssinns bei MP-PatientInnen bestehen verschiedene Theorien. In pathologischen Studien finden sich Lewy-Körperchen und ein Mangel an dopaminergen Zellen auch in den Bulbi olfactorii von MP-PatientInnen. In neurophysiologischen Untersuchungen mittels OEP (olfactory evoked response) (Kobal, Plattig 1978) kann typischerweise eine Latenzverlängerung ohne Reduktion der Amplitude nachgewiesen werden. (Hawkes, Shephard & Daniel 1997)

Als zusätzlicher Faktor konnte gezeigt werden, dass MP-PatientInnen allein durch eine verminderte Fähigkeit zum „Schnüffeln“ („sniffing“), das durch eine Aktivierung zentraler Regionen der Geruchswahrnehmung zum komplexen Riechprozess beiträgt, im Mittel zwei bis drei Punkte im UPSIT verlieren. (Sobel et al. 2001)

Wegen der Unwirksamkeit der medikamentösen Parkinsontherapie auf die Geruchsfunktion werden auch nicht-dopaminerge Mechanismen als deren Ursache diskutiert. (Ondo, Lai 2005)

Weil Störungen in der Geruchswahrnehmung zu den ersten Symptomen des MP zählen können, wurde von einigen Autoren auch die These propagiert, MP könnte primär eine Erkrankung des olfaktorischen Systems darstellen. (Hawkes, Shephard & Daniel 1999)

Eine andere Hypothese besagt, dass bestimmte Umwelteinflüsse zuerst eine olfaktorische Dysfunktion und in Folge dessen eine neurodegenerative Erkrankung wie MP oder auch Morbus Alzheimer auslösen können. (Hawkes, Shephard 1993)

Eine 1999 publizierte Studie kam zum Ergebnis, dass auch erstgradig Verwandte von MP-PatientInnen in einem höheren Prozentsatz an Geruchsstörungen leiden als andere Personen derselben Altersgruppe. (Montgomery et al. 1999)

Die Prävalenz von Geruchsstörungen bei MP liegt in Studien im Bereich von 70 bis 90% der PatientInnen.

Doty und Kollegen veröffentlichten 1988 eine Arbeit mit 81 MP-Patientinnen, von denen 90% eine Verminderung des Geruchssinnes im Vergleich zu gesunden ProbandInnen aufwiesen. In einer Reihe darauf folgender Publikationen wurde gezeigt, dass die olfaktorische Dysfunktion bei MP bilateral und bereits im Frühstadium der Erkrankung auftritt, und im weiteren Krankheitsverlauf, unabhängig vom Ausmaß der motorischen Symptomatik oder der Therapie mit parkinsonspezifischen Medikamenten konstant vorhanden ist. (Doty, Deems & Stellar 1988, Doty et al. 1989, Doty et al. 1992)

In einer weiteren, 1997 publizierten Studie zur Geruchsidentifikation wurden 155 MP-Patientinnen mittels UPSIT getestet, 81% davon lagen außerhalb des für 95% der gesunden Bevölkerung zu erwartenden Bereiches, bei 42% lag mit einer Punktzahl unter 17 von 40 möglichen Punkten eine Anosmie vor. Zwischen Krankheitsdauer und erreichter Punktzahl bestand keine signifikante Korrelation. Am selben PatientInnenkollektiv wurde der Geruchssinn von 73 Personen mittels OEP neurophysiologisch untersucht. Auch bei diesem Verfahren wurde eine Prävalenz für Geruchsstörungen von knapp über 80% gezeigt. (Hawkes, Shephard & Daniel 1997)

Studien zur Geruchsidentifikation mittels UPSIT aus den 1980er Jahren kamen einhellig zum Ergebnis, dass das Ausmaß der Geruchsstörung nicht mit der Krankheitsdauer, dem Alter bei Krankheitsbeginn oder der medikamentösen Therapie in Zusammenhang steht. Auch mit der Ausprägung der motorischen Symptome und der kognitiven Beeinträchtigung konnte keine signifikante Korrelation gezeigt werden. (Doty, Deems & Stellar 1988, Doty et al. 1989, Doty et al. 1992, Quinn, Rossor & Marsden 1987)

Entgegen dieser ersten Studien publizierten Stern und Kollegen 1994 eine Arbeit, in der sie die These aufstellten, dass der Geruchssinn bei MP-PatientInnen mit einem sogenannten malignen, rasch progressiven MP auch eine stärkere Beeinträchtigung des Geruchssinnes zeigen würde. (Stern et al. 1994) Eine Korrelation zwischen Geruchsdefizit und Krankheitsausprägung („disability“) wurde auch in einer 1997 veröffentlichten OEP-Studie (Barz et al. 1997) und in einer Studie zur Geruchsidentifikation aus dem Jahre 2001 beschrieben. (Hawkes 2003, Barz et al. 1997)

Die Frage, ob ein initial schlechteres Abschneiden in Geruchstests eine prognostische Aussage im Sinne eines Hinweises auf eine schwerere Verlaufsform erlaubt, ist zum heutigen Zeitpunkt nicht vollständig geklärt.

In einer Reihe von Studien wurde nach einem Zusammenhang zwischen Prävalenz und Ausprägung von Geruchsstörungen und den einzelnen Subtypen des MP gesucht.

Stern und Kollegen veröffentlichten 1994 eine Arbeit, in der sie eine geringgradig schwerere Funktionsstörung bei PatientInnen mit Dominanz von posturaler Instabilität und Gangstörung im Vergleich zu PatientInnen mit TDMP beschrieben. (Stern et al. 1994) In einer separaten Auswertung wurde gezeigt, dass Frauen mit TDMP und milder Beeinträchtigung („mild disability“) signifikant höhere Punktzahlen im UPSIT erreichten als Männer mit nicht-Tremor-dominantem MP (nTDMP) und moderater oder schwerer Beeinträchtigung („moderate or severe disability“).

In einer 2004 von Ondo und Lai publizierten Studie wurde kein signifikanter Unterschied in der Geruchswahrnehmung zwischen der TDMP-Gruppe und der nTDMP-Gruppe gefunden. (Ondo, Lai 2005) Bei einer weiteren Unterteilung der TDMP-Gruppe in PatientInnen mit und ohne Familienanamnese für Tremor zeigte sich allerdings, dass TDMP-PatientInnen mit Tremorerkrankungen in der Familienanamnese signifikant höhere UPSIT-Werte erzielten als TDMP-PatientInnen und auch als nTDMP-PatientInnen. Zwischen dem UPSIT-Wert und dem Geschlecht bestand in diesem Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang.

In einer japanischen Studie zu Unterschieden in der Geruchswahrnehmung aus dem Jahre 2010, die mit einem speziell auf die japanische Bevölkerung abgestimmten Geruchsidentifikationstest durchgeführt wurde, konnten Unterschiede zwischen den Subgruppen mit signifikant besseren Werten der TDMP-Gruppe im Vergleich zur ARMP-Gruppe, sowohl in der subjektiven Einschätzung der PatientInnen als auch in der objektiven Beurteilung der Geruchsfunktion gefunden werden. Auch in dieser Studie erreichten Frauen in allen Gruppen höhere Werte. (Iijima et al. 2011)

Neuropathologische Studien weisen darauf hin, dass der neurodegenerative Prozess bei PatientInnen mit ARMP im Krankheitsverlauf stärker ausgeprägt ist als bei PatientInnen mit TDMP. (Iijima et al. 2011) Sollten PatientInnen mit ARMP tatsächlich eine stärkere Beeinträchtigung der Geruchswahrnehmung aufweisen, würde das die These unterstützen, dass mittels Geruchstestung prognostische Aussagen möglich sind.

Zusammenfassend ist es zulässig zu sagen, dass bei einem unauffälligen Ergebnis in der Geruchstestung bei bestehendem Verdacht auf MP eine Neubeurteilung angedacht werden sollte, insbesondere dann, wenn es sich um den akinetisch-rigiden Typ handelt. (Hawkes 2003) Die Anamnese kann zur Erhebung von Geruchsstörungen womöglich nicht ausreichend sein. (Hawkes 2003, Iijima et al. 2011)

In der Abgrenzung des TDMP vom ET oder dystonen Tremor können Schwierigkeiten auftreten. Ist bei ET-PatientInnen ein olfaktorisches Defizit vorhanden, ist dieses in der Regel allerdings weniger schwerwiegend als es bei MP zu erwarten wäre. (Applegate, Louis 2005) In einer 1995 veröffentlichten Arbeit definierten Doty und Kollegen cut-off Werte im UPSIT zur Beurteilung, ob das Ausmaß einer Geruchsstörung dem bei MP zu erwartenden Ausmaß entspricht (Tab.2). (Doty, Bromley & Stern 1995)

Tab.2 Cut-off Werte im UPSIT nach Doty et al.						
Altersgruppe	UPSIT-Ergebnis		Sensitivität		Spezifität	
	M	F	M	F	M	F
bis 60 Jahre	31	33	0.91	0.79	0.88	0.85
61-70 Jahre	25	30	0.81	0.80	0.82	0.88
über 71 Jahre	22	25	0.76	0.78	0.78	0.82

Optimale cut-off Werte und assoziierte Sensitivität und Spezifität.
 errechnet mittels Receiver Operator Characteristic (ROC-) Kurven. (M=Männer, F=Frauen).
 adaptiert nach Doty, R.L. et al. 1995

In einer Studie aus 2008 (Shah et al. 2008) erwies sich ein allgemeiner cut-off Wert von 25 Punkten im UPSIT mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 94% als am besten geeignet zur Abgrenzung zwischen MP und ET bzw. Kontrollpersonen.

Mit Geruchstests als diagnostisches Mittel bei suspiertem MP beschäftigte sich auch eine Arbeit aus 2009 (Silveira-Moriyama et al. 2009), im Zuge derer farbkodierte Wahrscheinlichkeitsskalen zur Interpretation von verschiedenen Geruchstests, unter anderem des UPSIT, entworfen wurden. Dabei wurde für jedes mögliche Testergebnis die MP-Wahrscheinlichkeit errechnet. Bei PatientInnen unter 60 Jahren lag bei einem Wert unter 28 Punkten eine hohe Wahrscheinlichkeit für MP vor, bei PatientInnen über 60 Jahren bei einem Wert unter 23 Punkten. Die Sensitivität des UPSIT lag bei 85%, die Spezifität bei 84.6%.

3.1.2 Andere Parkinsonsyndrome und SWEDDs

Lewy Body Demenz (LBD)

Bei PatientInnen mit LBD besteht unabhängig von Krankheitsdauer oder -stadium eine schwere, sowohl die Geruchsidentifikation, als auch die Geruchsdetektion betreffende Beeinträchtigung der Geruchswahrnehmung. (Hawkes 2003)

Multisystematrophie (MSA)

In einer Geruchsidentifikationsstudie mittels UPSIT mit 29 MSA-PatientInnen konnte eine leichte Beeinträchtigung mit einem mittleren UPSIT-Ergebnis von 26.7 gezeigt werden. (Wenning et al. 1995a) Zudem wurden bei MSA charakteristische Veränderungen im Bereich der Bulbi olfactorii gefunden. (Hawkes 2003)

Corticobasale Degeneration (CBD)

In einer Studie mit sieben klinisch suspierten CBD PatientInnen konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gezeigt werden. Die mittleren UPSIT-Werte lagen im unteren Normbereich. (Wenning et al. 1995b)

Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

Die Geruchswahrnehmung bei PSP-PatientInnen erwies sich in Untersuchungen als unauffällig. Auch in Bezug auf die Detektion wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beschrieben. (Hawkes 2003, Wenning et al. 1995b)

Guam Parkinson-Demenz-Complex (PDC)

Bei PatientInnen mit Guam-PDC wurde in einer Studie (n=24) eine olfaktorische Dysfunktion in einem Ausmaß, das dem bei MP-PatientInnen entspricht, beschrieben. (Doty et al. 1991)

Vaskuläres Parkinsonsyndrom

Eine Studie aus 2004 (Katzenschlager et al. 2004) beschäftigte sich mit der Frage, ob eine Differenzierung zwischen MP und vaskulärem Parkinsonsyndrom anhand der Geruchstestung möglich ist. 14 PatientInnen mit vaskulärem Parkinsonsyndrom, 18 MP-PatientInnen und 27 gesunde Kontrollpersonen wurden mittels UPSIT untersucht. Zwar lagen 4/14 PatientInnen mit vaskulärem Parkinsonsyndrom mit ihrem UPSIT-Wert außerhalb des Normbereiches, insgesamt bestand bei diesen PatientInnen im Gegensatz zu den MP-PatientInnen aber kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Die mittleren UPSIT-Ergebnisse der Gruppen mit vaskulärem Parkinson lagen bei 26.1 Punkten, in der MP-Gruppe wurden im Mittel 17.1 Punkte erreicht.

Medikamenteninduziertes Parkinsonsyndrom

In einer Studie mit zehn PatientInnen, die nach Verabreichung eines Phenothiazin-Präparates ein sekundäres Parkinsonsyndrom entwickelt hatten, wurden bei fünf Personen UPSIT-Ergebnisse außerhalb des Normbereiches detektiert. Bei keinem dieser fünf PatientInnen trat in weiterer Folge eine komplette Remission ein, wohingegen sich die Erkrankung bei vier der fünf PatientInnen mit unauffälligen UPSIT-Ergebnissen vollständig zurückbildete. Eine mögliche Interpretation dieses Ergebnisses ist, dass PatientInnen, die ein medikamenteninduziertes Parkinsonsyndrom entwickeln, eine genetische Prädisposition für die Entwicklung eines MP aufweisen. (Hawkes 2003)

SWEDDs (Scans without evidence of dopaminergic deficit)

Das DaTSCAN gilt mit einer Sensitivität von 87-94% und einer Spezifität von 80-100% (Benamer et al. 2003, Benamer et al. 2000, Catafau, Tolosa & DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group 2004, Jennings et al. 2004) als probates Mittel zur Differenzierung zwischen PatientInnen mit MP und ET.

Die diagnostische Sicherheit von Spezialisten für Bewegungsstörungen in der klinischen Diagnose von MP liegt vor allem in fortgeschrittenen Fällen bei über 90%. (Hughes et al. 2002) Vor allem in Frühstadien bestätigt sich die Diagnose bei 4-14.7% der klinisch diagnostizierten MP-PatientInnen im DaTSCAN allerdings nicht (SWEDDs, Scans without evidence of dopaminergic deficit). (Silveira-Moriyama et al. 2009, Fahn et al. 2004, Whone et al. 2003)

In den meisten dieser Fälle ist davon auszugehen, dass es sich um eine falsche klinische Diagnose handelt. Zu den möglichen Differentialdiagnosen gehören unter anderem ein dystoner Tremor mit Beginn im Erwachsenenalter oder ein psychogener Tremor. Bei der Mehrzahl der PatientInnen mit SWEDDs zeigt die Therapie mit L-DOPA keine Wirkung.

In einer Studie mit 21 PatientInnen mit SWEDDs und 191 MP-PatientInnen lieferte der UPSIT in 97% der Fälle das richtige Ergebnis (163/191 richtig positive MP; 5/21 falsch positive SWEDDs). Das bedeutet, dass ein unauffälliger Geruchstest bei PatientInnen mit der klinischen Diagnose eines MP die Wahrscheinlichkeit, dass diese Person auch einen unauffälligen DaTSCAN zeigt und somit falsch diagnostiziert wurde um das Dreifache erhöht. Somit kann das Ergebnis im Geruchstest die klinische Indikation für einen DaTSCAN verstärken. (Silveira-Moriyama et al. 2009)

3.1.3 Dystonien

Zur Geruchswahrnehmung bei Dystonie-PatientInnen wurden bisher kaum Studienergebnisse veröffentlicht.

In einer 2012 publizierten Studie von Silveira-Moriyama wurden unter anderem auch 16 PatientInnen mit der klinischen Diagnose einer idiopathischen Dystonie mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter (als mögliche Differentialdiagnose für PatientInnen mit SWEDDs) einer Geruchstestung unterzogen. Die UPSIT-Ergebnisse der DystoniepatientInnen lagen im Normbereich, auch im Vergleich mit den PatientInnen mit SWEDDs bestand kein signifikanter Unterschied. (Silveira-Moriyama et al. 2009)

Eine Studie aus dem Jahr 2004 untersuchte die Geruchsfunktion bei PatientInnen mit Lubag (X-linked dystonia-parkinsonism), einer Bewegungsstörung mit X-chromosomal rezessivem Erbgang, die hauptsächlich bei philippinischen Männern auftritt. Klinisch können entweder die Symptome eines Parkinsonsyndroms oder einer Dystonie überwiegen. Die ersten Symptome entsprechen in der Regel denen eines MP. Eine cerebrale dopaminerge Dysfunktion wird vermutet.

Im Geruchstest mit einem kulturell angepassten UPSIT (ccUPSIT) zeigte sich ein Geruchsdefizit der Lubag-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Ausprägung der dystonen Symptomatik hatte keinen prediktorischen Wert. Die schlechtesten Ergebnisse wurden von den zwei Patienten erzielt, die ausschließlich Symptome eines Parkinsonsyndroms zeigten. (Evidente et al. 2004)

3.1.4 Essentieller Tremor

Anhand von Studien mit funktioneller MRT wurden sowohl cerebelläre Auffälligkeiten bei ET-PatientInnen (Zeuner, Deuschl 2012, Bucher et al. 1997), als auch eine Beteiligung des Cerebellums an der Verarbeitung olfaktorischer Reize (Sobel et al. 1998) gezeigt. Cerebelläre Pathologien bei ET werden seit längerem vermutet, da Gleichgewichtsstörungen und Ataxien vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zur erweiterten Symptomatik gehören.

Eine höhere Prävalenz für eine milde kognitive Beeinträchtigung (Mild cognitive impairment, MCI) bei ET-PatientInnen wurde in mehreren Studien bestätigt. (Gasparini et al. 2001, Lombardi et al. 2001, Lacritz et al. 2002) Da ein MCI ein schlechteres Abschneiden in Geruchsidentifikationstests zur Folge haben kann, ist dieser Umstand bei der Untersuchung der olfaktorischen Funktion (insbesondere bei Verwendung von Identifikationstests) nicht nur bei MP-PatientInnen, sondern auch bei ET-PatientInnen zu berücksichtigen.

Eine Reihe von Studien zum Auftreten von Geruchsstörungen bei ET zeigten entweder keine (Busenbark et al. 1992) oder nur eine geringe (Louis et al. 2002) Dysfunktion im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die Begründung für die zum Teil divergierenden Ergebnisse dürfte in erster Linie in der Ambiguität der Diagnostik des ET liegen. (Silveira-Moriyama et al. 2009)

Eine 2005 publizierte Studie zu Geruchsstörungen bei ET mit großer Fallzahl (87 ET-PatientInnen, 92 Kontrollpersonen) (Applegate, Louis 2005) unterstützt die These von Geruchsstörungen bei ET. Auch nach Korrektur bezüglich MMSE-Wert bestand ein signifikanter Unterschied von im Durchschnitt zwei Punkten im UPSIT zwischen PatientInnen und Kontrollpersonen. Zwischen dem erzielten Ergebnis und der Krankheitsdauer bestand keine Korrelation. Dieser Studie zufolge liegen die UPSIT-Werte von ET-PatientInnen, wenn auch nur leicht unter denen von gesunden Kontrollpersonen, doch deutlich über denen, die in zahlreichen Studien für MP-PatientInnen gefunden wurden. Die Geruchstestung kann demzufolge als hilfreich in der Abgrenzung dieser beiden Krankheitsentitäten betrachtet werden.

Im vorherigen Kapitel wurde bereits angesprochen, dass die Differenzierung eines ET von einem TDMP insbesondere dann problematisch sein kann, wenn im Zuge des ET auch ein Ruhetremor auftritt. Für das Auftreten von Ruhetremor bei ET-PatientInnen werden verschiedene mögliche Erklärungen diskutiert: (1.) Ausbreitung der für die Entstehung eines ET verantwortlichen pathophysiologischen Mechanismen in außer-cerebelläre motorische Systeme, insbesondere in die Stammganglien und (2.) Auftreten von Ruhetremor als isoliertes Symptom bei frühem MP. (Louis, Jurewicz 2003)

In einer Studie zum Vergleich der Geruchsfunktion bei ET-PatientInnen mit und ohne Auftreten von isoliertem Ruhetremor (Louis, Jurewicz 2003) wurde kein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen gefunden. Die Gruppe mit Ruhetremor erreichte einen mittleren UPSIT-Wert von 29.3 ± 4.3 , der niedrigste Wert lag bei 24 Punkten. Im Vergleich dazu lagen in früheren Studien etwa 70% der PatientInnen mit MP bei UPSIT-Werten unter 24 Punkten. (Doty, Deems & Stellar 1988) Die Studienautoren zogen aus diesem Ergebnis den Schluss, dass zumindest einige ET-PatientInnen mit isoliertem Ruhetremor nicht an MP in einem frühen Stadium erkrankt sind, und dass die für ET verantwortlichen pathologischen Mechanismen auch die Basalganglien betreffen können.

In einer weiteren, 2008 publizierten Studie über Geruchsstörungen bei ET und TDMP (Shah et al. 2008) wurden 59 PatientInnen mit ET und 64 PatientInnen mit TDMP sowohl mittels UPSIT als auch mittels neurophysiologischer Geruchstestung (OEPs) untersucht. In die Kontrollgruppe wurden 245 Personen eingeschlossen, von denen alle mittels UPSIT und 74 auch mittels OEPs getestet wurden. Zusätzlich wurde ein Subgruppe mit ET und positiver Familienanamnese für Tremor separat ausgewertet. In beiden Testmodalitäten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen ET und Kontrollgruppe detektiert werden. Die Ergebnisse der TDMP und ET PatientInnen unterschieden sich deutlich voneinander, unabhängig davon, ob es sich um eine familiäre Form des ET handelte oder nicht. Sowohl UPSIT als auch OEPs erreichten in der Frage der Unterscheidung zwischen TDMP und ET eine hohe Spezifität bei durchschnittlicher Sensitivität. Bei Verwendung des UPSIT-Wertes erwies sich ein cut-off Wert von 25 Punkten mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 94% als am besten geeignet. Mittels OEPs (cut-off Wert für die Latenz: 1100ms) wurde eine etwas höhere Spezifität bei geringerer Sensitivität erreicht. „Die Miteinbeziehung von Alter und Geschlecht kann die Sensitivität insbesondere des UPSIT leicht anheben, ohne dass die Spezifität sinkt.“ (Shah et al. 2008)

Im Vergleich der ET-Subgruppen zeigte sich, dass in der Gruppe mit familiärem ET geschlechtsunabhängig höhere UPSIT-Werte erzielt wurden als in der Gruppe mit nicht-familiärem ET und in der Kontrollgruppe. Die PatientInnen mit familiärem ET wiesen auch eine verzögerte altersbedingte Minderung der Geruchsfunktion auf, unabhängig davon, in welchem Alter der Tremor erstmals aufgetreten war.

3.2 Diskussion der Studienergebnisse

In den Perzentilentabellen zur Interpretation des UPSIT (Abb.5 und Abb.6) erfolgt eine Abstufung des olfaktorischen Defizits in die Kategorien schwache, mäßige und starke Mikrosmie, sowie Anosmie. Eine schwache Mikrosmie liegt bei einem Wert unter 34 (Männer) bzw. 35 Punkten (Frauen), eine mäßige Mikrosmie bei einem Wert unter 30 (M) bzw. 31 (F) Punkten, eine starke Mikrosmie bei einem Wert unter 26 Punkten und eine Anosmie bei einem Wert unter 19 Punkten vor. Die genannten Werte gelten nicht für Kinder.

Wie in Tab.3 ersichtlich ergab der UPSIT bei 23 der 61 untersuchten Personen eine Normosmie. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass insgesamt 38 Personen aus unserem Kollektiv eine Störung der Geruchswahrnehmung aufwiesen (62.3%). Der höchste Prozentsatz an Geruchsstörungen wurde mit 90,9% (20/22) in der MP-Gruppe festgestellt, gefolgt von der ET-Gruppe mit 62,5% (5/8). In der DT-Gruppe lagen 53,3% (8/15) außerhalb des definierten Normbereiches, in der Kontrollgruppe waren es 31,3% (5/16).

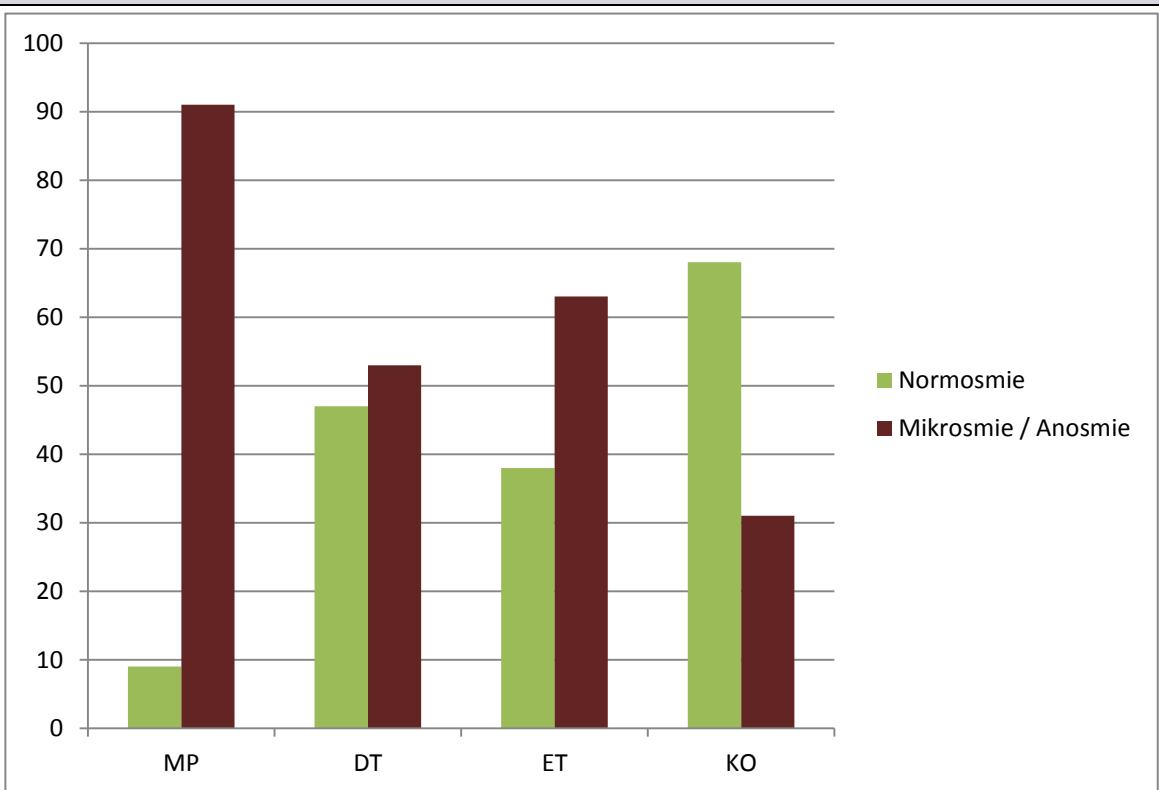
Tab.3 Kategorisierung der UPSIT-Ergebnisse nach Gruppen							
Kategorie		MP (n=22)	DT (n=15)	ET (n=8)	KO (n=16)	Gesamt	
Normosmie		2	7	3	11	23	
Mikrosmie	schwach	0	6	2	4	12	31
	mäßig	7	1	1	1	10	
	stark	6	1	2	0	9	
Anosmie		7	0	0	0	7	

MP: Morbus Parkinson, DT: dystoner Tremor, ET: essentieller Tremor, KO: Kontrollgruppe.

Auch im Ausmaß des olfaktorischen Defizits zeigte sich ein klarer Zusammenhang mit der Zugehörigkeit zu den verschiedenen Gruppen, wobei die MP-PatientInnen im Durchschnitt am schwersten betroffen waren. Das zeigte sich auch in der statistischen Datenauswertung, wo im Vergleich der Mittelwerte signifikante Unterschiede zwischen der MP-Gruppe und allen anderen Gruppen festgestellt werden konnten.

Wenngleich sich in der statistischen Datenanalyse keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der mittleren UPSIT-Werte zwischen den Gruppen DT und ET und der Kontrollgruppe nachweisen ließen, ist aus Tab.3 und Abb.9 doch ersichtlich, dass Geruchsstörungen in beiden Gruppen insgesamt häufiger vorkommen als bei gesunden Personen.

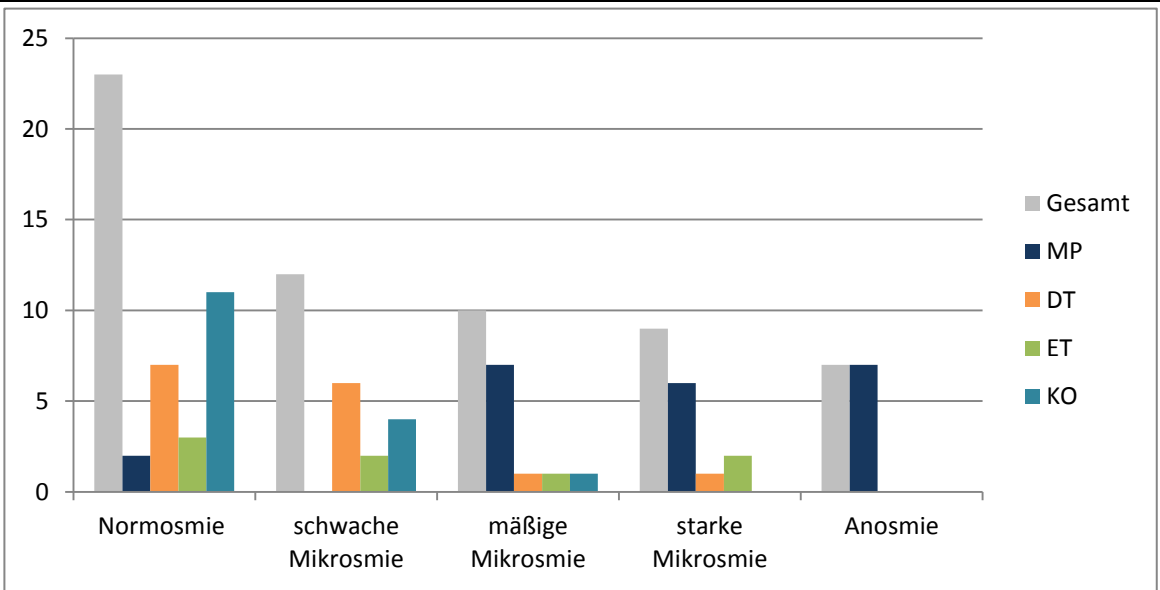
Abb.9 Häufigkeit von Geruchsstörungen im UPSIT nach Gruppen



Säulendiagramm: Häufigkeit von Geruchsstörungen definiert als UPSIT-Wert <34 (Männer) bzw. <35 (Frauen) in Prozent der einzelnen Gruppen. MP=Morbus Parkinson, DT=dystoner Tremor, ET=essentieller Tremor, KO=Kontrollgruppe.

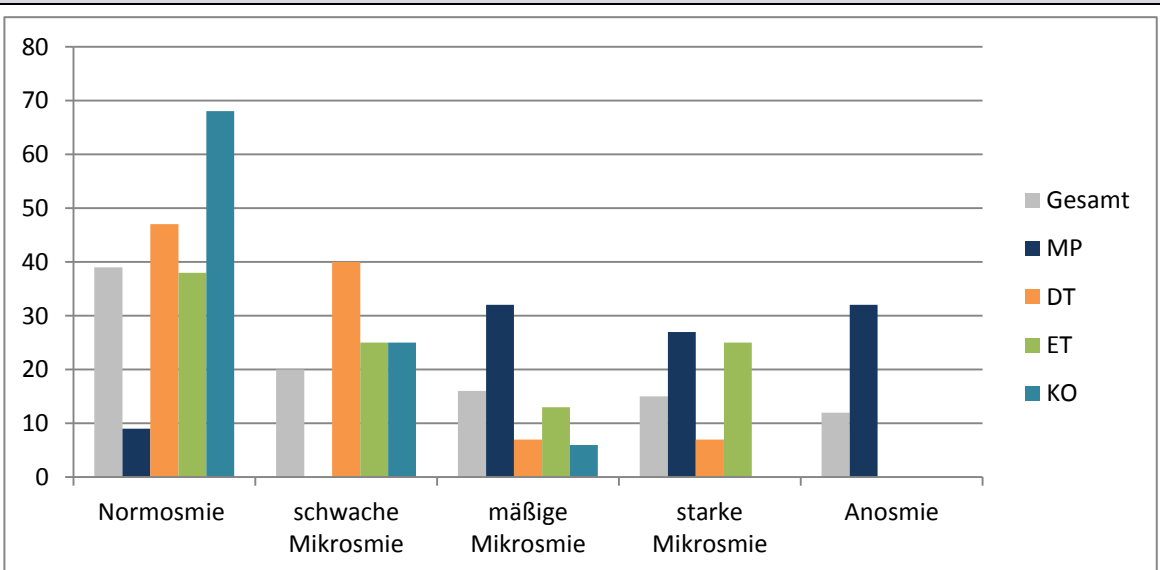
Aus den folgenden Diagrammen wird die unterschiedliche Ausprägung der Geruchsstörungen in den verschiedenen Gruppen ersichtlich. Dargestellt wird die Verteilung der diversen Ausprägungen, kategorisiert nach den Perzentilentabellen zum UPSIT (Abb.5 und Abb.6). In Abb.10 erfolgt eine Darstellung nach Fallzahlen, Abb.11 zeigt die prozentuelle Verteilung.

Abb.10 Verteilung und Ausprägung von Geruchsstörungen nach Gruppen (I)



Säulendiagramm: Ausprägung von Geruchsstörungen in den einzelnen Gruppen, definiert nach den Perzentilentabellen zum UPSIT. Darstellung der Fallzahlen.

Abb.11 Verteilung und Ausprägung von Geruchsstörungen nach Gruppen (II)



Säulendiagramm: Ausprägung von Geruchsstörungen in den einzelnen Gruppen, definiert nach den Perzentilentabellen zum UPSIT. Darstellung der prozentuellen Verteilung.

Mittels ROC-Kurve wurde ein bestmöglicher cut-off Wert zur Unterscheidung der MP-PatientInnen von allen anderen StudienteilnehmerInnen (non-MP) errechnet. In unserem Kollektiv wurde ein Wert kleiner oder gleich 29 mit einer Sensitivität von 0.91 (91%) und einer Spezifität von 0.85 (85%) als bestmöglicher cut-off definiert. Die ROC-AUC lag bei 0.9.

In Bezug auf die angeführte Kategorisierung der UPSIT-Ergebnisse würde dieser Wert annähernd dem Vorliegen einer zumindest mäßigen Mikrosmie entsprechen. Aus Tab.3 geht hervor, dass nur 2 der 20 MP-PatientInnen höhere Punktzahlen im UPSIT erreichten: Die beiden Männer lagen mit 34 und 36 Punkten jeweils außerhalb des pathologischen Bereiches.

Die Erstellung von separaten ROC-Kurven für Männer und Frauen erbrachte kaum zusätzliche Information. Der cut-off Wert für Frauen lag bei 30 Punkten im UPSIT und damit um einen halben Punkt höher als jener der Männer und auch jener des Gesamtkollektives. Da keine Frau aus der MP-Gruppe über 30 Punkte im UPSIT erzielt hatte, lag die Sensitivität bei 100% (bei einer Spezifität von 81.9%). Bei den Männern wurde eine Sensitivität von 88.2% bei einer Spezifität von 90.1% errechnet.

In Anbetracht der oftmals schwierigen Diagnostik von Tremorerkrankungen vor allem in frühen Krankheitsstadien wurden jeweils eine ROC-Kurve zur Gegenüberstellung der Gruppen MP und DT sowie MP und ET erstellt.

Die ROC-Kurve über die Gruppen MP und DT wies den UPSIT bei einer ROC-AUC von 0.894 ($p < 0.001$) als brauchbares Mittel zur Unterscheidung zwischen den beiden Krankheitsentitäten aus. Als idealer cut-off wurden 29.5 Punkte definiert (Sensitivität: 90.9%, Spezifität: 86.7%).

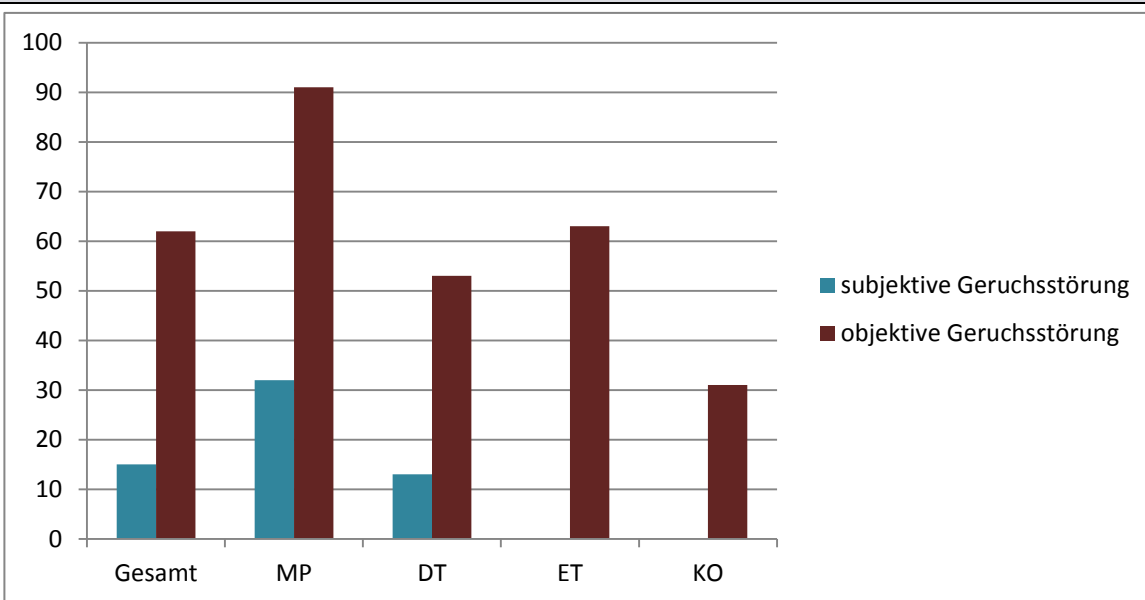
Die Untersuchung der Gruppen MP und ET ergab eine ROC-AUC von 0.818 ($p = 0.009$). Beim bestmöglichen cut-off von 27 Punkten im UPSIT ergaben sich eine Sensitivität von 72.7% und eine Spezifität von 75%. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Aussagekraft der Geruchstestung in der Unterscheidung zwischen MP und ET im Einzelfall beschränkt ist. Dennoch spricht das Vorliegen einer mäßigen bis schweren Geruchsstörung auch hier für das Vorliegen eines MP.

Die Hauptfragestellung unserer Datenerhebung betraf die Frage der Übereinstimmung zwischen subjektiver Einschätzung und objektiver Beurteilung der Geruchsfunktion der untersuchten Personen. In einigen Studien wurde darauf hingewiesen, dass die Anamnese zur Erhebung eines olfaktorischen Defizits eventuell nicht ausreichend sein könnte. (Hawkes 2003, Iijima et al. 2011)

Aus Tab.1 geht hervor, dass in unserem Kollektiv insgesamt neun Personen im NMSQ angaben, eine Verminderung der Geruchswahrnehmung bemerkt zu haben. Das bedeutet, dass von 38 Personen, bei denen im UPSIT eine Geruchsstörung gezeigt werden konnte, 29 Personen (76,3%) eine solche in der Anamnese verneint hatten. Von 16 Personen, die an einer starken Mikrosmie oder Anosmie litten (UPSIT-Wert unter 26) gaben neun (56,3%) an, keine Veränderung in der Geruchswahrnehmung bemerkt zu haben.

Von den neun Personen, die subjektiv eine Geruchsstörung bemerkt hatten, stammten sieben aus der MP-Gruppe und zwei aus der DT-Gruppe. Von den sieben ParkinsonpatientInnen, bei denen der UPSIT eine Anosmie ergeben hatte (Ergebnis unter 19 Punkten), schätzten vier ihre Geruchsfunktion als vermindert ein.

Abb.12 Geruchsstörungen in der Anamnese und im UPSIT



Säulendiagramm: Häufigkeit von Geruchsstörungen nach subjektiver Einschätzung (NMSQ-2) und nach objektiver Beurteilung (UPSIT) in Prozent.

Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse die These, dass die Anwendung von objektiven Testverfahren erforderlich ist, um eine ausreichende Beurteilung der olfaktorischen Funktion in der Diagnostik von Bewegungsstörungen durchführen zu können.

Referenzen

- Albanese, A. & Lalli, S. 2012, "Update on dystonia", *Current opinion in neurology*, vol. 25, no. 4, pp. 483-490.
- Ansari, K.A. & Johnson, A.J. 1975, "Olfactory function in patients with Parkinson's disease", *Chronic Dis.*, , no. 28, pp. 493-497.
- Applegate, L.M. & Louis, E.D. 2005, "Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder", *Parkinsonism & related disorders*, vol. 11, no. 6, pp. 399-402.
- Barz, S., Hummel, T., Pauli, E., Majer, M., Lang, C.J. & Kopal, G. 1997, "Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease", *Neurology*, vol. 49, no. 5, pp. 1424-1431.
- Benamer, H.T., Oertel, W.H., Patterson, J., Hadley, D.M., Pogarell, O., Hoffken, H., Gerstner, A. & Grosset, D.G. 2003, "Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations", *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 18, no. 9, pp. 977-984.
- Benamer, T.S., Patterson, J., Grosset, D.G., Booij, J., de Bruin, K., van Royen, E., Speelman, J.D., Horstink, M.H., Sips, H.J., Dierckx, R.A., Versijpt, J., Decoo, D., Van Der Linden, C., Hadley, D.M., Doder, M., Lees, A.J., Costa, D.C., Gacinovic, S., Oertel, W.H., Pogarell, O., Hoeffken, H., Joseph, K., Tatsch, K., Schwarz, J. & Ries, V. 2000, "Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group", *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 15, no. 3, pp. 503-510.
- Benito-Leon, J., Louis, E.D., Bermejo-Pareja, F. & Neurological Disorders in Central Spain Study Group 2009, "Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 80, no. 4, pp. 423-425.
- Bucher, S.F., Seelos, K.C., Dodel, R.C., Reiser, M. & Oertel, W.H. 1997, "Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging", *Annals of Neurology*, vol. 41, no. 1, pp. 32-40.
- Bulens, C., Meerwaldt, J.D., van der Wildt, G.J. & Keemink, C.J. 1986, "Contrast sensitivity in Parkinson's disease", *Neurology*, vol. 36, no. 8, pp. 1121-1125.
- Burke, R.E., Fahn, S., Marsden, C.D., Bressman, S.B., Moskowitz, C. & Friedman, J. 1985, "Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias", *Neurology*, vol. 35, no. 1, pp. 73-77.
- Busenbark, K.L., Huber, S.J., Greer, G., Pahwa, R. & Koller, W.C. 1992, "Olfactory function in essential tremor", *Neurology*, vol. 42, no. 8, pp. 1631-1632.

- Buttner, T., Kuhn, W., Klotz, P., Steinberg, R., Voss, L., Bulgaru, D. & Przuntek, H. 1993, "Disturbance of colour perception in Parkinson's disease", *Journal of neural transmission. Parkinson's disease and dementia section*, vol. 6, no. 1, pp. 11-15.
- Catafau, A.M., Tolosa, E. & DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group 2004, "Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes", *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 19, no. 10, pp. 1175-1182.
- Chaudhuri, K.R., Martinez-Martin, P., Schapira, A.H., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., Brown, R.G., Koller, W., Barone, P., MacPhee, G., Kelly, L., Rabey, M., MacMahon, D., Thomas, S., Ondo, W., Rye, D., Forbes, A., Tluk, S., Dhawan, V., Bowron, A., Williams, A.J. & Olanow, C.W. 2006, "International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study", *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 21, no. 7, pp. 916-923.
- Deuschl, G., Bain, P. & Brin, M. 1998, "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee", *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 13 Suppl 3, pp. 2-23.
- Deuschl, G., Heinen, F., Kleedorfer, B., Wagner, M., Lucking, C.H. & Poewe, W. 1992, "Clinical and polymyographic investigation of spasmodic torticollis", *Journal of neurology*, vol. 239, no. 1, pp. 9-15.
- Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., Biglan, K.M., Holloway, R.G., Kieburtz, K., Marshall, F.J., Ravina, B.M., Schifitto, G., Siderowf, A. & Tanner, C.M. 2007, "Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030", *Neurology*, vol. 68, no. 5, pp. 384-386.
- Doty, R.L., Bromley, S.M. & Stern, M.B. 1995, "Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria", *Neurodegeneration : a journal for neurodegenerative disorders, neuroprotection, and neuroregeneration*, vol. 4, no. 1, pp. 93-97.
- Doty, R.L., Deems, D.A. & Stellar, S. 1988, "Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration", *Neurology*, vol. 38, no. 8, pp. 1237-1244.
- Doty, R.L., Frye, R.E. & Agrawal, U. 1989, "Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test", *Perception & psychophysics*, vol. 45, no. 5, pp. 381-384.
- Doty, R.L., Perl, D.P., Steele, J.C., Chen, K.M., Pierce, J.D., Jr, Reyes, P. & Kurland, L.T. 1991, "Odor identification deficit of the parkinsonism-dementia complex of Guam: equivalence to that of Alzheimer's and idiopathic Parkinson's disease", *Neurology*, vol. 41, no. 5 Suppl 2, pp. 77-80; discussion 80-1.

- Doty, R.L., Riklan, M., Deems, D.A., Reynolds, C. & Stellar, S. 1989, "The olfactory and cognitive deficits of Parkinson's disease: evidence for independence", *Annals of Neurology*, vol. 25, no. 2, pp. 166-171.
- Doty, R.L., Shaman, P. & Dann, M. 1984, "Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function", *Physiology & Behavior*, vol. 32, no. 3, pp. 489-502.
- Doty, R.L., Stern, M.B., Pfeiffer, C., Gollomp, S.M. & Hurtig, H.I. 1992, "Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 55, no. 2, pp. 138-142.
- Evidente, V.G., Esteban, R.P., Hernandez, J.L., Natividad, F.F., Advincula, J., Gwinn-Hardy, K., Hardy, J., Singleton, A. & Singleton, A. 2004, "Smell testing is abnormal in 'lubag' or X-linked dystonia-parkinsonism: a pilot study", *Parkinsonism & related disorders*, vol. 10, no. 7, pp. 407-410.
- Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Kieburtz, K., Rudolph, A., Lang, A., Olanow, C.W., Tanner, C., Marek, K. & Parkinson Study Group 2004, "Levodopa and the progression of Parkinson's disease", *The New England journal of medicine*, vol. 351, no. 24, pp. 2498-2508.
- Fahn, S., Tolosa, E. & Marin, C. 1988, "Clinical rating scale for tremor" in *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, ed. E. Tolosa, Urban & Schwarzenberg, München, pp. 225-234.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. 1975, "'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.", *J.Psychiatr.Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 189-198.
- Gasparini, M., Bonifati, V., Fabrizio, E., Fabbrini, G., Brusa, L., Lenzi, G.L. & Meco, G. 2001, "Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study", *Journal of neurology*, vol. 248, no. 5, pp. 399-402.
- Goetz, C.G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Stern, M.B., Tilley, B.C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., Van Hilten, J.J. & LaPelle, N. 2007, "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan", *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 22, no. 1, pp. 41-47.
- Haubenberger, D. & Auff, E. 2008, *Essentieller Tremor - ein Update*.
- Hawkes, C. 2003, "Olfaction in neurodegenerative disorder", *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 18, no. 4, pp. 364-372.

- Hawkes, C.H. & Shephard, B.C. 1993, "Selective anosmia in Parkinson's disease?", *Lancet*, vol. 341, no. 8842, pp. 435-436.
- Hawkes, C.H., Shephard, B.C. & Daniel, S.E. 1999, "Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder?", *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, vol. 92, no. 8, pp. 473-480.
- Hawkes, C.H., Shephard, B.C. & Daniel, S.E. 1997, "Olfactory dysfunction in Parkinson's disease", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 62, no. 5, pp. 436-446.
- Hedera, P., Phibbs, F.T., Fang, J.Y., Cooper, M.K., Charles, P.D. & Davis, T.L. 2010, "Clustering of dystonia in some pedigrees with autosomal dominant essential tremor suggests the existence of a distinct subtype of essential tremor", *BMC neurology*, vol. 10, pp. 66-2377-10-66.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Ben-Shlomo, Y. & Lees, A.J. 2002, "The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service", *Brain : a journal of neurology*, vol. 125, no. Pt 4, pp. 861-870.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L. & Lees, A.J. 1992, "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases", *JNNP*, , no. 55, pp. 181-184.
- Iijima, M., Kobayakawa, T., Saito, S., Osawa, M., Tsutsumi, Y., Hashimoto, S. & Uchiyama, S. 2011, "Differences in odor identification among clinical subtypes of Parkinson's disease", *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, vol. 18, no. 3, pp. 425-429.
- Ivemeyer, D. & Zerfaß, R. 2006, "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)" in *Demenztests in der Praxis*, eds. D. Ivemeyer & R. Zerfaß, 2.th edn, Urban & Fischer bei Elsevier, München, Jena, pp. 57-59.
- Jennings, D.L., Seibyl, J.P., Oakes, D., Eberly, S., Murphy, J. & Marek, K. 2004, "(123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis", *Archives of Neurology*, vol. 61, no. 8, pp. 1224-1229.
- Kahle, W. & Frotscher, M. 2005, *Taschenatlas Anatomie in 3 Bänden Band 3 Nervensystem und Sinnesorgane*, 9. überarbeitete edn, Thieme, Stuttgart.
- Katzenschlager, R., Head, J., Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., Evans, A., Lees, A.J. & Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom 2008, "Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD", *Neurology*, vol. 71, no. 7, pp. 474-480.
- Katzenschlager, R., Zijlmans, J., Evans, A., Watt, H. & Lees, A.J. 2004, "Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 75, no. 12, pp. 1749-1752.

- Kobal, G. & Plattig, K.H. 1978, "Objective olfactometry: methodological annotations for recording olfactory EEG-responses from the awake human", *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete*, vol. 9, no. 3, pp. 135-145.
- Lacritz, L.H., Dewey, R., Jr, Giller, C. & Cullum, C.M. 2002, "Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor", *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, vol. 8, no. 1, pp. 125-129.
- Lalli, S. & Albanese, A. 2010, "The diagnostic challenge of primary dystonia: evidence from misdiagnosis", *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 25, no. 11, pp. 1619-1626.
- Lindgren, P., von Campenhausen, S., Spottke, E., Siebert, U. & Dodel, R. 2005, "Cost of Parkinson's disease in Europe", *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, vol. 12 Suppl 1, pp. 68-73.
- Lombardi, W.J., Woolston, D.J., Roberts, J.W. & Gross, R.E. 2001, "Cognitive deficits in patients with essential tremor", *Neurology*, vol. 57, no. 5, pp. 785-790.
- Louis, E.D., Bromley, S.M., Jurewicz, E.C. & Watner, D. 2002, "Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity", *Neurology*, vol. 59, no. 10, pp. 1631-1633.
- Louis, E.D. & Jurewicz, E.C. 2003, "Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor", *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 18, no. 11, pp. 1387-1389.
- Montgomery, E.B., Jr, Baker, K.B., Lyons, K. & Koller, W.C. 1999, "Abnormal performance on the PD test battery by asymptomatic first-degree relatives", *Neurology*, vol. 52, no. 4, pp. 757-762.
- Muller, J., Kiechl, S., Wenning, G.K., Seppi, K., Willeit, J., Gasperi, A., Wissel, J., Gasser, T. & Poewe, W. 2002, "The prevalence of primary dystonia in the general community", *Neurology*, vol. 59, no. 6, pp. 941-943.
- Mumenthaler, M. & Mattle, H. 2002, *Kurzlehrbuch Neurologie*, Thieme, Stuttgart.
- Ondo, W.G. & Lai, D. 2005, "Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition?", *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 20, no. 4, pp. 471-475.
- Paulus, W. & Jellinger, K. 1991, "The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease", *Journal of neuropathology and experimental neurology*, vol. 50, no. 6, pp. 743-755.
- Quinn, N.P., Rossor, M.N. & Marsden, C.D. 1987, "Olfactory threshold in Parkinson's disease", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 50, no. 1, pp. 88-89.

- Quinn, N.P., Schneider, S.A., Schwingenschuh, P. & Bhatia, K.P. 2011, "Tremor--some controversial aspects", *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 26, no. 1, pp. 18-23.
- Shah, M., Muhammed, N., Findley, L.J. & Hawkes, C.H. 2008, "Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor", *Parkinsonism & related disorders*, vol. 14, no. 7, pp. 563-568.
- Ship, J.A. & Weiffenbach, J.M. 1993, "Age, gender, medical treatment, and medication effects on smell identification", *Journal of gerontology*, vol. 48, no. 1, pp. M26-32.
- Silbernagel, S. & Despopoulos, A. 2007, *Taschenatlas Physiologie*, 7. vollständig überarbeitete und erweiterte edn, Thieme, Stuttgart.
- Silbernagel, S. & Lang, F. 2005, *Taschenatlas der Pathophysiologie*, 2. korrigierte edn, Thieme, Stuttgart.
- Silveira-Moriyama, L., Petrie, A., Williams, D.R., Evans, A., Katzenschlager, R., Barbosa, E.R. & Lees, A.J. 2009, "The use of a color coded probability scale to interpret smell tests in suspected parkinsonism", *Movement Disorders*, vol. 24, no. 8, pp. 1144-1153
- Silveira-Moriyama, L., Schwingenschuh, P., O'Donnell, A., Schneider, S.A., Mir, P., Carrillo, F., Terranova, C., Petrie, A., Grosset, D.G., Quinn, N.P., Bhatia, K.P. & Lees, A.J. 2009, "Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs)", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 80, no. 7, pp. 744-748.
- Snider, S.R. & Sandyk, R. 1987, "Sensory dysfunction" in *Handbook of Parkinson's disease*, ed. W.C. Koller, Marcel Dekker, New York, pp. 171-180.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Hartley, C.A., Desmond, J.E., Zhao, Z., Glover, G.H., Gabrieli, J.D. & Sullivan, E.V. 1998, "Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human", *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 18, no. 21, pp. 8990-9001.
- Sobel, N., Thomason, M.E., Stappen, I., Tanner, C.M., Tetrud, J.W., Bower, J.M., Sullivan, E.V. & Gabrieli, J.D. 2001, "An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 98, no. 7, pp. 4154-4159.
- Stern, M.B., Doty, R.L., Dotti, M., Corcoran, P., Crawford, D., McKeown, D.A., Adler, C., Gollomp, S. & Hurtig, H. 1994, "Olfactory function in Parkinson's disease subtypes", *Neurology*, vol. 44, no. 2, pp. 266-268.
- Teive, H.A. 2012, "Essential tremor: phenotypes", *Parkinsonism & related disorders*, vol. 18 Suppl 1, pp. S140-2.

- Wenning, G.K., Shephard, B., Hawkes, C., Petruckevitch, A., Lees, A. & Quinn, N. 1995a, "Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes", *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 91, no. 4, pp. 247-250.
- Wenning, G.K., Shephard, B., Hawkes, C.H., Lees, A. & Quinn, N. 1995b, "Olfactory function in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration", *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.*, , no. 57, pp. 251-252.
- Whaley, N.R., Putzke, J.D., Baba, Y., Wszolek, Z.K. & Uitti, R.J. 2007, "Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort", *Parkinsonism & related disorders*, vol. 13, no. 6, pp. 333-339.
- Whone, A.L., Watts, R.L., Stoessl, A.J., Davis, M., Reske, S., Nahmias, C., Lang, A.E., Rascol, O., Ribeiro, M.J., Remy, P., Poewe, W.H., Hauser, R.A., Brooks, D.J. & REAL-PET Study Group 2003, "Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study", *Annals of Neurology*, vol. 54, no. 1, pp. 93-101.
- Zeuner, K.E. & Deuschl, G. 2012, "An update on tremors", *Current opinion in neurology*, vol. 25, no. 4, pp. 475-482.
- Zimprich, A. 2011, *Genetik des Morbus Parkinson.*

Abbildungsverzeichnis

- Abb.1: **Geruchsbahn im Median-Sagittalschnitt. S.6**, adaptiert nach Schünke, M., Schulte, E. & Schumacher, U. 2009, Bilddatenbank Anatomie, Thieme, Stuttgart.
<http://han.medunigraz.at/han/BilddatenbankAnatomie/www.thiemebilddatenbankanatomie.de/navigation.aspx?tid=1>
- Abb.2: **Die vordere Geruchsbahn in einer Ansicht von kaudal. S.10**, adaptiert nach Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. 2009, Bilddatenbank Anatomie, Thieme, Stuttgart.
<http://han.medunigraz.at/han/BilddatenbankAnatomie/www.thiemebilddatenbankanatomie.de/navigation.aspx?tid=1>
- Abb.3: **Limisches System, Neuronenkreis nach Papez. S.12**, adaptiert nach Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. 2009, Bilddatenbank Anatomie, Thieme, Stuttgart.
<http://han.medunigraz.at/han/BilddatenbankAnatomie/www.thiemebilddatenbankanatomie.de/navigation.aspx?tid=1>
- Abb.4: **Beispielfrage aus einem verwendeten UPSIT-Testheft. S.30**, Doty, R.L. 1984, 2002, 2004, 2006, 2009, Geruchsidentifikationstest (The Smell Identification Test), German Version. Sonsonics, Inc., Haddon Heights.
- Abb.5: **Perzentilwerte zum UPSIT für männliche Testpersonen. S.31**, Doty, R.L. 2000, Der Geruchsidentifikationstest, Prüfungshandbuch. Sonsonics, Inc., Haddon Heights.
- Abb.6: **Perzentilwerte zum UPSIT für weibliche Testpersonen. S.32**, Doty, R.L. 2000, Der Geruchsidentifikationstest, Prüfungshandbuch. Sonsonics, Inc., Haddon Heights.
- Abb.7: **Anteil der anamnestisch angegebenen Geruchsstörungen. S.38**
- Abb.8: **ROC-Kurve. S.43**
- Abb.9: **Häufigkeit von Geruchsstörungen im UPSIT nach Gruppen. S.56**
- Abb.10: **Verteilung und Ausprägung von Geruchsstörungen nach Gruppen (I). S.57**
- Abb.11: **Verteilung und Ausprägung von Geruchsstörungen nach Gruppen (II). S.57**
- Abb.12: **Geruchsstörungen in der Anamnese und im UPSIT. S.59**

Tabellenverzeichnis

Tab.1: **Demographische und klinische Daten der ProbandInnen. S.40**

Tab.2: **Cut-off Werte im UPSIT nach Doty et al. S. 48** Doty, R.L., Bromley, S.M. & Stern, M.B. 1995, "Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria", Neurodegeneration : a journal for neurodegenerative disorders, neuroprotection, and neuroregeneration, vol. 4, no. 1, pp. 93-97.

Tab.3: **Kategorisierung der UPSIT-Ergebnisse nach Gruppen. S.55**

Abkürzungsverzeichnis

18-F-DOPA-PET	18-Fluorodopa-Positronen-Emissions-Tomographie
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose (Motor Neuron Disease)
ÄMP	Morbus Parkinson vom Äquivalenztyp
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
ARMP	Morbus Parkinson vom akinetisch-rigiden Typ
BFM	Burke-Fahn-Marsden- Skala
CBD	Cortico-Basale Degeneration
ccUPSIT	Version des UPSIT mit kulturell angepassten Fragen
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, neuropsychologische Testbatterie
CERAD-plus	Erweiterung des ↑CERAD
DaTSPECT	Dopamin-Transporter- Einzelphotonen-Emissions- Computertomographie (Dopamine-Transporter- Single Photon Emission Computed Tomography)
DT	Dystoner Tremor
ET	Essentieller Tremor
FTM	Fahn-Tolosa-Marin- tremor rating scale
Guam-PDC	Guam-Parkinson-Demenz-Komplex
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom (= Morbus Parkinson, MP)
KO	Kontrollpersonen
LBD	Lewy-Body Demenz
L-DOPA	Levodopa
MCI	Milde kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment)
MDS	Movement Disorder Society
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-sponsored revision of the ↑UPDRS
MMSE	Mini Mental State Examination
MP	Morbus Parkinson (= Idiopathisches Parkinsonsyndrom, IPS)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie (= Kernspintomographie)
MSA	Multi System Atrophie
MSA-C	Multi System Atrophie mit Betonung der cerebellären Symptomatik
MSA-P	Multi System Atrophie mit Betonung der parkinsonoiden Symptomatik
NMS	Nicht-motorische Symptome (non-motor symptoms)
NMSQ	Non-Motor Symptoms Questionnaire

NMSQ-2.....	Subitem 2 des ↑NMSQ
nTDMP.....	Morbus Parkinson vom nicht-Tremor-dominanten Typ (ÄMP und ARMP)
OEPs.....	Olfaktorische evozierte Potentiale (olfactory evoked potentials)
PSP.....	Progressive Supranukleäre Blickparese (Progressive Supranuclear Palsy)
ROC-AUC.....	Fläche unter einer ROC-Kurve (ROC- area under the curve)
ROC-Kurve.....	Receiver Operating Characteristic- Kurve
SWEDDs.....	Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit
TAD.....	Tremor assoziiert mit Dystonie
TDMP.....	Morbus Parkinson vom Tremor-dominanten Typ
UPDRS.....	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPSIT.....	Geruchsidentifikationstest (University Of Pennsylvania Smell Identification Test), sofern nicht näher bezeichnet = ↑UPSIT-40
UPSIT-12.....	12-Fragen-Kurzversion des ↑UPSIT
UPSIT-40.....	40-Fragen-version des ↑UPSIT
ZNS.....	Zentrales Nervensystem

Anhang

Non Motor Symptoms- Questionnaire:

Fragebogen zu nicht-motorischen Symptomen beim Morbus Parkinson (PD NMS Questionnaire)

Name: Alter: Datum:

Klinik/Zentrum: Mann Frau

Nicht die Bewegung betreffende Probleme bei der Parkinson-Erkrankung
Die Bewegungsstörungen bei der Parkinson-Erkrankung sind gut bekannt. Es können aber manchmal auch andere Probleme auftreten, als Teil der Erkrankung oder deren Behandlung. Es ist wichtig, dass der Arzt über diese Probleme Bescheid weiß, v.a. wenn sie von Ihnen als störend empfunden werden.

Eine Reihe von Problemen ist unten angeführt. Bitte kreuzen Sie das Feld „Ja“ an, wenn Sie das beschriebene Symptom während des letzten Monats erlebt haben. Der Arzt oder die Krankenschwester kann Ihnen Fragen stellen, um Ihnen bei der Entscheidung zu helfen. Wenn bei Ihnen das jeweilige Problem im Laufe des letzten Monats nicht aufgetreten ist, kreuzen Sie bitte das Feld „Nein“ an. Sie sollten auch dann „Nein“ antworten, wenn Sie die Symptome in der Vergangenheit, aber nicht während des letzten Monats hatten.

Ist bei Ihnen innerhalb des letzten Monats Folgendes aufgetreten?

- | | JA | NEIN | | | JA | NEIN |
|--|--------------------------|--------------------------|--|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Herauslaufen von Speichel tagsüber..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 16. Sich traurig fühlen, niedergeschlagen oder schwermütig | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Verlust oder Veränderung in Ihrer Fähigkeit zu schmecken oder zu riechen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 17. Gefühl der Angst, Furcht oder Panik..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Schwierigkeit beim Schlucken von Nahrung oder Getränken oder Probleme mit Verschlucken | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 18. Reduziertes oder gesteigertes Interesse an Sex | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Erbrechen oder Gefühl von Übelkeit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 19. Gefühl von Schwierigkeiten beim Versuch Geschlechtsverkehr zu praktizieren..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Verstopfung (weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Woche) oder Notwendigkeit beim Stuhlgang stark zu pressen..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 20. Gefühl von Blutleere im Kopf, Schwindel oder Schwäche beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Stuhlinkontinenz..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 21. Stürze | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Gefühl der unvollständigen Darmentleerung nach dem Toilettengang..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 22. Schwierigkeiten, während Aktivitäten wie Arbeit, Autofahren oder Essen wach zu bleiben | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Plötzlicher starker Harndrang, so dass Sie sich beeilen müssen, zur Toilette zu gehen..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 23. Schwierigkeiten abends einzuschlafen oder nachts durchzuschlafen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Regelmäßiges nächtliches Aufstehen zum Wasserlassen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 24. Intensive lebhafte Träume oder Träume, die Angst machen..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Unerklärliche Schmerzen (nicht als Folge bekannter Erkrankungen wie z.B. Arthritis) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 25. Sprechen oder Bewegungen während des Schlafs, so als ob Sie einen Traum „ausleben“ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Unerklärliche Gewichtsveränderungen (nicht als Folge geänderter Ernährung)..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 26. Unangenehme Empfindungen in Ihren Beinen nachts oder beim Ausruhen und das Gefühl, sich bewegen zu müssen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Probleme sich an Dinge zu erinnern, die kürzlich passiert sind, oder vergessen, Dinge zu erledigen.... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 27. Geschwollene Beine..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Interesseverlust an dem was um Sie herum geschieht, oder an Aktivitäten | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 28. Übermäßiges Schwitzen..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Sehen oder Hören von Dingen, von denen Sie wissen oder Ihnen gesagt wird, dass sie nicht da sind..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 29. Doppelbilder | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder aufmerksam zu bleiben..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | 30. Glauben, dass Ihnen Dinge passieren, von denen andere sagen, dass sie nicht wahr sind..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |