Das Volumen der Bulbi olfactorii
beim Morbus Parkinson
in Zusammenhang mit Riechleistung
und klinischem Schweregrad der Erkrankung

vorgelegt von
LAURA PASCHEN
aus Hamburg

Kiel 2012
1. Berichterstatter: Professor Dr. med. Karsten Witt
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. Olav Jansen
Inhaltsverzeichnis

Einleitung ...................................................................................................................... 1

1 Methodik ................................................................................................................. 5
  1.1 Patienten und Kontrollprobanden ................................................................. 5
  1.2 Riechtestung .................................................................................................... 7
  1.3 Magnetresonanztomographie ........................................................................ 11
    1.3.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie ............. 11
    1.3.2 Besonderheiten der T2-Drive-Sequenz ................................................. 13
    1.3.3 Protokoll der Studie ............................................................................... 14
  1.4 Messung des Bulbus olfactorius-Volumens ................................................ 14
  1.5 Neurologische Untersuchung und klinische Daten ................................... 19
  1.6 Statistische Auswertung .............................................................................. 20

2 Ergebnisse ................................................................................................................. 21
  2.1 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe ....................................................... 21
  2.2 Riechtestung .................................................................................................. 23
  2.3 Interraterkorrelation der Bulbus olfactorius-Volumenmessung ................ 24
  2.4 Bulbus-olfactorius-Volumen im Gruppenvergleich ....................................... 25
  2.5 Bulbus olfactorius-Volumen und Riechleistung ........................................... 26
  2.6 Bulbus olfactorius-Volumen und klinische Parameter .................................. 28

3 Diskussion ................................................................................................................... 29
  3.1 Riechtestung .................................................................................................. 29
  3.2 Bulbus olfactorius-Volumen im Gruppenvergleich ...................................... 30
  3.3 Bulbus olfactorius-Volumen und Riechleistungen ...................................... 32
  3.4 Bulbus olfactorius-Volumen und klinische Parameter .................................. 34
  3.5 Methodenkritik ............................................................................................. 36
  3.6 Ausblick .......................................................................................................... 37

4 Zusammenfassung ..................................................................................................... 40

5 Literaturverzeichnis ................................................................................................. 42

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .................................................................... 46

7 Anhänge .................................................................................................................... 47

8 Danksagung ............................................................................................................. 53

9 Veröffentlichungen ................................................................................................. 54

10 Lebenslauf .............................................................................................................. 55
Einleitung

Anatomie des Riechsystems und Physiologie des BO-Volumens


Spezifische Befunde zum BO (-Volumen) bei M. Parkinson:

Ein neuropathologischer Befall des BO mit der parkinsontypischen Lewy-Körper-Pathologie wurde wie oben beschrieben von Braak et. al. schon für frühe Stadien des M. Parkinson nachge-

**Fragestellung:**


2. Ferner sollen mögliche Zusammenhänge zwischen dem BO-Volumen der Patienten und klinischen Daten wie Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und Schweregrad der Erkrankung untersucht werden.


1 Methodik

1.1 Patienten und Kontrollprobanden

Patientengruppe

Einschlusskriterien:
- Alter zwischen ≥ 40 und ≤ 80 Jahren
- Idiopathisches Parkinsonsyndrom entsprechend den UK Parkinsons Disease Society Brain Bank Diagnose-Kriterien (Hughes et al. 1992)
- Schriftliches Einverständnis des Patienten

Ausschlusskriterien:
- atypische Parkinson-Syndrome
- Störung des Geruchssinns (traumatische, iatrogen verursachte, metabolische, toxische oder infektionsbedingte Schädigungen der peripheren Riechstrukturen; Epilepsie etc.)
- Verdacht auf eine schwere demenzielle Entwicklung (Mini-Mental-Status < 24 Punkten)
- Tiefe Hirnstimulation
- nicht einwilligungsfähige Patienten
- Schwangere Patientinnen
- Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung
Kontrollgruppe


Einschlusskriterien:

- Alter zwischen ≥ 40 und ≤ 80 Jahren

Ausschlusskriterien:

- Störungen des Geruchssinns (traumatische, iatrogen verursachte, metabolisch, toyische oder infekionsbedingte Schädigungen der peripheren Riechstrukturen; Epilepsie etc.)
- Verdacht auf eine schwere demenzielle Entwicklung (Mini-Mental-Status < 24 Punkte)
- Tiefe Hirnstimulation
- nicht einwilligungsfähige Kontrollprobanden
- schwangere Probandinnen
- Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung
1.2 Riechtestung

Allgemeine Untersuchungsbedingungen


Methode


Verwendet wurde der erweiterte Test der Firma Burghart Medizintechnik (s. Abb. 1).

Abbildung 1   Die Sniffin`sticks Testbatterie

Der Test enthält insgesamt 112 Riechstifte und gliedert sich in drei Teilbereiche, die in folgender Reihenfolge durchgeführt wurden.

1. Schwellentestung

2. Diskriminationstestung

3. Identifikationstestung

Zwischen den drei Tests wurde jeweils eine Pause von mindestens 3 Minuten eingehalten. Die Testperson wurde aufgefordert während der Untersuchung die Augen geschlossen zu halten. Zur Testung wird die Kappe des jeweiligen Stiftes abgenommen und der Testperson in einem Abstand von ca. 2 cm mittig unter beide Nasenlöcher gehalten. Der Proband wird durch den Untersucher aufgefordert nun einige Atemzüge zu tun, um den Duftstoff zu „erschnüffeln“. Der Stift
wird hierbei ca. 3-4 Sekunden angeboten, wobei ein wiederholtes Anbieten nicht zulässig ist. Die Testperson wird während der gesamten Testung nicht über die Korrektheit seiner/ihrer Aussagen informiert, wobei dem Untersucher der Duftstoff der Stifte zu jeder Zeit bekannt ist. Für alle drei Teilbereiche gilt das „forced-choice-Prinzip“, d.h. bei jeder Aufgabe muss eine Entscheidung getroffen werden, auch wenn sich der Proband nicht sicher ist.

1. Schwellentestung

2. Diskriminationstestung

Der Diskriminationstest untersucht die Fähigkeit einer Testperson verschiedene Düfte voneinan-
der zu unterscheiden. Er besteht ebenfalls aus 16 Stiftetripelletts, bzw. 48 Riechstiften, die nun je-
doch allesamt überschwellige Riechstoffkonzentrationen enthalten. Jedes Stiftetriplett enthält
zwei Düfte, die identisch sind und einen Duftstoff der andersartig riecht. Die drei Stifte werden
nun in einem variierenden Schema („rot, grün, blau“ dann „grün, blau, rot“ usw.) mit einem Ab-
stand von 30 Sekunden zwischen den Tripelletts angeboten. Der Proband soll nun den Stift aus-
wählen, dessen Duft seiner Meinung nach differiert. Auch bei diesem Test ist dem Untersucher
der „richtige“ abweichende Stift bekannt (grüner Stift). Es werden alle korrekt identifizierten
Tripelletts gezählt, woraus sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0-16 ergibt. Eine Punktzahl von \( \leq 8 \) Punkten kann von einem rein zufälligen Ergebnis nicht unterschieden werden und wird dem-
nach als Anosmie gewertet. Werte von 9-10 Punkten werden als Hyposmie, Werte von 11-16
Punkten als Normosmie gewertet (Wolfensberger et. al. 2000).

3. Identifikationstestung

Der Identifikationstest untersucht die Fähigkeit einer Testperson Duftstoffe wiederzuerkennen
und zu benennen. Hierfür werden 16 aus dem Alltag bekannte Duftstoffe im Abstand von min-
destens 30 Sekunden dargeboten. Die Testperson wird je Duftstoff aufgefordert aus einer Liste
mit 4 Begriffen, den auszuwählen, der am ehesten den angebotenen Duft beschreibt. Für jeden
richtig identifizierten Duft gibt es einen Punkt, woraus sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0-16
ergibt. Eine Punktzahl von \( \leq 7 \) Punkten liegt im Bereich der Zufallswahrscheinlichkeit und kann somit als Grenze zur Anosmie interpretiert werden. Werte von 13-16 Punkten entsprechend ei-
er Normosmie (Wolfensberger et. al. 2000).

Die Summe der in den drei Teilbereichen erreichten Punktzahlen ergibt den SDI-Wert, der 0 bis maximal 48 Punkte beträgt. Ab einer Punktzahl von \( \leq 31 \) Punkten besteht der Verdacht auf eine Hyposmie; bei Punktzahlen von \( \leq 16 \) Punkten kann von einer funktionellen Anosmie ausgegan-
gen werden (Kobal et. al. 2000).
1.3 Magnetresonanztomographie

1.3.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)


Die Wasserstoffprotonen werden nun durch einen Hochfrequenzimpuls angeregt, d.h. auf ein höheres Energieniveau gebracht. Dies kann nur erfolgen, wenn die Frequenz des eingestrahlten Impulses und die Präzessionsfrequenz der Protonen im Magnetfeld gleich sind. Nur so kann das Resonanzphänomen genutzt und Energie auf die Protonen übertragen werden. Aufgrund dieses Impulses ändert sich der Energiezustand der Protonen und sie werden in ihrer Präzession synchronisiert, „in Phase“ gebracht. In der Folge dieser Mechanismen kommt es zu einer Änderung des Magnetvektors und so zu einer Transversalmagnetisierung. Nach dem Abschalten des Impulses kehren die Protonen wieder in ihren Ursprungszustand zurück, d.h. die Longitudinalmagnetisierung nimmt wieder zu, während die Transversalmagnetisierung aufgrund der schwindenden Präzessionsynchronität wieder abnimmt („Relaxation“). Die Zeit nach der 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht ist, wird hierbei als T1-Zeit bezeichnet. Die T2-Zeit ist definiert als die Zeitspanne nach der die Transversalmagnetisierung wieder auf 37% des ursprünglichen Wertes zurückgegangen ist. Diese sogenannten „Relaxationszeiten“ werden stark durch die Gewebezusammensetzung beeinflusst, so zeichnet sich z.B. Wasser durch eine lange T1-Zeit aus (ca. 3000-4000 ms) während Fett eine kurze T1-Zeit (ca. 300 ms) aufweist (Werz 2011).

**MR- Sequenzen**

Verschiedene Sequenzen zeichnen sich durch ihre „Anregungsmuster“, d.h. unterschiedlichen zeitlichen Abfolgen und Winkeln von Hochfrequenzimpulsen sowie durch die genutzten Gradienten aus. Wichtige Parameter sind in diesem Zusammenhang die TR (= time to repeat; Repetitionszeit) und die TE (= time to echo; Echozeit). Die TR misst das Intervall zwischen zwei Impulserien also den Abstand von zwei Anregungs-Impulsen. Bei langer TR, also viel Zeit bis zur Wiederholung der Impulserie, kann sich die Longitudinalmagnetisierung wiederherstellen, sodass unterschiedliche T1-Zeiten der Gewebe nur eine geringe Rolle spielen. Ist die TR kürzer, wird der Kontrast jedoch durch die unterschiedlichen T1-Zeiten beeinflusst und es ergibt sich ein T1-gewichtetes Bild. Die Zeit zwischen Impuls und der Ableitung des Signals wird als TE bezeichnet. Die TE kann unterschiedlich lang gewählt werden und beeinflusst ebenfalls Signalstärke und Bildkontrast. Bei kurzer TE erhält der Untersucher ein starkes Signal, da noch viel Transversalmagnetisierung vorliegt, doch ergibt sich erst bei längerer TE ein deutlicher Kontrast zwischen den Gewebetypen. Erst nach längerer TE machen sich nämlich Unterschiede in der T2-Zeit der Gewebe bemerkbar. Bei langer TE ergibt sich also ein T2-gewichtetes Bild. Durch Variation von TR und TE ergeben sich variierende Bildergebnisse, die sich unter anderem in Kontrast und Signalintensität unterscheiden. Von Bedeutung für die TR ist ferner auch der Auslenkwinkel (=Flipwinkel). Dieser kann weniger als 90° betragen, was dazu führt, dass nach dem Anregungsimpuls eine größere Longitudinalmagnetisierung bestehen bleibt, woraus sich eine Verkürzung von TR ergibt.

Neben der Gradienten-Echo-Sequenz ist die Spin-Echo-Sequenz eine häufig genutzte Methode und dient einer Vielzahl von Sequenzen als Grundlage. Spin-Echo-Sequenzen zeichnen sich durch die Eingabe eines 90°-Anregungsimpulses aus, welcher dann durch einen 180°-Refokussierungspuls ergänzt wird. Dieser 180°-Refokussierungspuls nach der Zeit TE/2 stellt

1.3.2 Besonderheiten der T2-Drive-Sequenz

1.3.3 Protokoll der Studie


Die verwendete **T2-Drive-2D-Sequenz** in koronarer Schichtung zur Darstellung des BO weist die folgenden Parameter auf:

- **Gesamtdauer der Messung**: 5,42 min,
- **Größe des Untersuchungsfeldes** (= Field of view, FOV): 220 mm (FH), 175mm (RL), 60 mm (AP),
- **Schichtdicke**: 2 mm,
- **Schichtanzahl**: 30,
- **Bildmatrix**: 432x270 pixels,
- **TR**: 3000 ms, **TE**: 80 ms, **Flipwinkel**: 90°

1.4 Messung des Bulbus olfactorius -Volumens


Abbildung 2  Volumenmessung des BO -Bildserie -1-: auf der Schicht 5 erkennt man, wie der BO sprunghaft schmaler wird und nach lateral als Tractus olfactorius weiter verläuft. Dieses Kriterium wird genutzt, um die hintere Grenze des BO festzulegen.
Abbildung 3: Volumenmessung des BO -Bildserie 2-
Abbildung 4  Volumenmessung des BO -Bildserie 3-
1.5 Neurologische Untersuchung und klinische Daten

Neurologische Untersuchung
Alle teilnehmenden Patienten unterzogen sich einer neurologischen Untersuchung, wobei insgesamt vier Ärzte des Neurozentrums untersuchten. In diesem Rahmen erfolgte die Erhebung des UPDRS-Scores und des Hoehn&Yahr-Stadiums.

UPDRS (=Unified Disease Rating Scale)

Hoehn und Yahr-Stadien

Mini- Mental- Status- Test
Der Mini Mental-Status Test wurde 1975 von Folstein entwickelt und wird als Screening test zur Erfassung der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit eingesetzt (Folstein et al. 1975). Der standardisierte Test untersucht die Orientierung zu Zeit und Ort, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis sowie Lese-, Schreib- und Zeichenvermögen. Insgesamt kann
eine Gesamtpunktzahl von 30 Punkten erreicht werden, wobei Ergebnisse $\geq 27$ Punkte als un- auffällig einzuschätzen sind.

**Klinische Daten**


**1.6 Statistische Auswertung**


Für die Korrelationsanalysen in Bezug auf den Zusammenhang von BO-Volumen und der Riechleistung sowie den klinischen Parametern wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ festgelegt, wobei Werte von $p<0,05$ also signifikant und Werte von $p<0,01$ als hochsignifikant bezeichnet werden. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des SPSS 19.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) für Windows.
2 Ergebnisse

2.1 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

Insgesamt wurden 59 Patienten und 31 Kontrollprobanden rekrutiert, wobei das Bildmaterial von 6 Studienteilnehmern aufgrund schlechter Bildqualität nicht verwendet werden konnte. Bei einem Patienten fand sich eine BO-Aplasie.

Patientengruppe

Es wurden daher die Daten von 52 Patienten, darunter 33 Männer und 19 Frauen in einem mittleren Alter von 64 Jahren verwendet, wobei die Altersspanne 42-80 Jahre beträgt. Der Beginn der subjektiven Krankheitssymptomatik liegt im Mittel 7,3 Jahre zurück. Die Dauer seit offizieller Erstdiagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms variiert von 0 bis 18 Jahren bei einer mittleren Dauer von 5,4 Jahren. In der UPDRS finden sich durchschnittliche Punktzahlen von 1,9 im I, 18,8 im III und 2,5 Punkten in Teil IV (s. Tab. 1). In Hinblick auf die Hoehn und Yahr-Stadien befanden sich 12 Patienten im Stadium 1, 20 im zweiten, 16 im dritten und 2 Patienten im vierten Stadium. Dies ergibt ein mittleres Hoehn und Yahr-Stadium von 2,1. Die mittlere Punktzahl im Mini-Mental-Status betrug im Mittel 28 Punkte (Spanne 24-30). Bei 17 Patienten findet sich eine positive Familienanamnese in Hinblick auf eine neurodegenerative Erkrankung, wobei 9 Patienten über das Vorkommen eines idiopathisches Parkinsonsyndroms in der Familie berichteten. 8 Patienten wiesen eine positive Familienanamnese in Hinblick auf andere neurodegenerative Erkrankungen in der Familie auf. Ferner setzte sich die Patientengruppe aus 27 Nichtrauchern sowie 20 ehemaligen und 5 aktuellen Rauchern mit durchschnittlichen „packyears“ von 9,8 Jahren zusammen.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Variable</th>
<th>Minimum</th>
<th>Maximum</th>
<th>Mittelwert</th>
<th>Standard-abweichung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Alter (Jahre)</td>
<td>42</td>
<td>80</td>
<td>64,4</td>
<td>8,7</td>
</tr>
<tr>
<td>Dauer seit Erstdiagnose (Jahre)</td>
<td>0</td>
<td>18</td>
<td>5,4</td>
<td>4,2</td>
</tr>
<tr>
<td>Dauer seit Beginn der Symptomatik (Jahre)</td>
<td>1</td>
<td>30</td>
<td>7,3</td>
<td>5,7</td>
</tr>
<tr>
<td>UPDRS I</td>
<td>0</td>
<td>7</td>
<td>1,9</td>
<td>1,9</td>
</tr>
<tr>
<td>UPDRS III</td>
<td>4</td>
<td>42</td>
<td>18,8</td>
<td>9,3</td>
</tr>
<tr>
<td>UPDRS IV</td>
<td>0</td>
<td>10</td>
<td>2,5</td>
<td>2,5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tabelle 1 Deskriptive Daten zur Patientenkohorte
**Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe besteht aus 17 Frauen und 14 Männern in einem mittleren Alter von 63 Jahren (46-75 Jahre). Hierunter fanden sich 2 Raucher und 8 ehemalige Raucher mit durchschnittlich 6,3 "packyyears" sowie 18 Nichtraucher, bei fehlenden Angaben für 3 Probanden.

Die Analyse der epidemiologischen Daten zeigt eine gute Vergleichbarkeit des Patienten- und Kontrollkollektivs an (s. Tab. 2). Die Geschlechterverteilung in beiden Kollektiven ist ausgeglichen und auch in Hinblick auf das Alter der Teilnehmer zeigt sich kein signifikanter Gruppenunterschied. Die Patienten unterscheiden sich auch in ihren Rauchgewohnheiten nicht von der Kontrollgruppe. Einen Überblick über die Daten der Gruppenanalyse liefert die untenstehende Tabelle 2.

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Patienten</th>
<th>Kontrollprobanden</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Männer</td>
<td>33</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>Frauen</td>
<td>19</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>χ²-Test</td>
<td></td>
<td>χ²=2,65 p=0,10</td>
</tr>
<tr>
<td>Raucher</td>
<td>5</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Nichtraucher</td>
<td>27</td>
<td>18</td>
</tr>
<tr>
<td>ehemalige Raucher</td>
<td>20</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>χ²-Test</td>
<td></td>
<td>χ²=1,13 p=0,57</td>
</tr>
<tr>
<td>Alter (MW)</td>
<td>64,4</td>
<td>62,6</td>
</tr>
<tr>
<td>t-Test</td>
<td></td>
<td>t=0,99 p=0,32</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Tabelle 2** Deskriptive Daten von Patienten- und Kontrollkollektiv

(es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf Geschlechterverteilung, Rauchgewohnheiten und Alter der Teilnehmer, χ²=Prüfwert Chi-Quadrat-Test, , t= T-Wert des T-Testes für unabhängige Stichproben, p= Signifikanz (2-seitig), MW= Mittelwert in Jahren)
2.2 Riechtestung

Die Auswertung des Fragebogens zum subjektiven Geruchsvermögen ergibt, dass 36 Patienten ihren Geruchssinn als vermindert einschätzten, wohingegen nur 4 der Kontrollprobanden von einem verminderten Geruchssinn ausgingen. Kein Teilnehmer aus der Patientengruppe ging von einem erhöhten Geruchsvermögen aus, während 10 gesunde Kontrollen angaben, einen überdurchschnittlich guten Geruchssinn zu haben ($\chi^2=31,65, p<0,001$). Im Mittel gaben die Patienten einen Geruchsverlust von etwa 50% im Vergleich zu dem Geruchsvermögen vor Beginn der Erkrankung an. Im Vergleich der Riechleistungen fanden sich für alle erhobenen Riechskalen (Schwellentestung, Diskriminations- und Identifikationstestung) signifikant schlechtere Werte bei den Patienten. In der Patientengruppe wurde eine durchschnittliche Riechschwelle von 5,0 ermittelt, wobei die mittlere Schwelle der Kontrollprobanden bei 7,7 lag ($t=-4,3, p<0,001$). Die Mittelwerte der Diskriminations- und Identifikationstestung betrugen 8,6 und 7,6 für die Patienten und 11,7 und 13,0 für die Kontrollgruppe ($t=-6,9$ bzw. $t=-8,9, p<0,001$). Auch in Hinblick auf den SDI-Wert ergibt sich eine Diskrepanz zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv, die sich als statistisch hochsignifikant erweist. Der mittlere SDI-Wert der Patienten beträgt 21,2 während die Kontrollprobanden im Durchschnitt einen SDI-Wert von 32,6 aufwiesen ($t=-7,45, p<0,001$). Die Riechleistungen der Patienten korrelieren hierbei weder mit der Krankheitsdauer noch mit den erhobenen klinischen Parametern der Motorik (UPDRS und Hoehn und Jahr-Stadium).

Abbildung 5 Ergebnisse der Riechtestung: es zeigen sich signifikant schlechtere Werte für die Patientengruppe sowohl in den Teilbereichen als auch in der Gesamt punktzahl (SDI)
2.3 Interraterkorrelation der Bulbus olfactorius-Volumenmessung

Der Pearson-Korrelationskoeffizient für beide Untersucher betrug $r=0,945$ für die linken und $r=0,934$ für die rechten BO-Volumina.

Abbildung 6 Interraterkorrelation der BO-Volumenmessung

(BO= Bulbus olfactorius, Volumen in $\text{mm}^3$, Rater 1=K. Witt, Rater 2=L. Paschen)
2.4 Bulbus-olfactorius-Volumen im Gruppenvergleich

Die BO-Volumina weisen in beiden Gruppen relativ hohe interindividuelle Schwankungen auf. So fanden sich in der Patientengruppe Gesamtvolumina von 40,5 mm³ bis zu 137,9 mm³ sowie eine Spanne von 42,3 mm³ bis 139,5 mm³ für die Kontrollgruppe. Für keine der beiden Gruppen ist ein signifikanter Geschlechterunterschied der BO-Volumina festzustellen: Männliche Patienten wiesen ein mittleres größtes BO-Volumen von 47,0 mm³ auf, während die Patientinnen ein mittleres größtes Volumen von 41,0 mm³ zeigten (t= 1,82, p=0,77). In der Kontrollgruppe ergibt sich bei den Männern ein mittleres BO-Volumen von 47,6 mm³, wobei die Frauen ein mittleres Volumen von 48,9 mm³ gemessen wurde (t=-0,27, p=0,79).

Für die Patientengruppe ergeben sich durchschnittliche BO-Volumina von 42,1 mm³ für die rechte und 41,5 mm³ für die linke Seite. Sie unterscheiden sich somit nicht signifikant von den BO-Volumina der Kontrollgruppe, die im Mittel rechts bei 46,6 mm³ bzw. links bei 41,0 mm³ liegen. Auch in Bezug auf die übrigen Volumengrößen wie größter und kleinster BO und Gesamtvolumen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich (s. Tab. 3, Abb.7).

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Patienten</th>
<th>Kontrollen</th>
<th>T-Test (t=)</th>
<th>Signifikanz (p=)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>MW</td>
<td>SD</td>
<td>MW</td>
<td>SD</td>
</tr>
<tr>
<td>BO rechts</td>
<td>42,1</td>
<td>11,6</td>
<td>46,6</td>
<td>12,3</td>
</tr>
<tr>
<td>BO links</td>
<td>41,5</td>
<td>11,7</td>
<td>41,0</td>
<td>13,4</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtvolumen</td>
<td>83,6</td>
<td>21,8</td>
<td>87,6</td>
<td>23,7</td>
</tr>
<tr>
<td>größter BO</td>
<td>44,9</td>
<td>11,4</td>
<td>48,3</td>
<td>12,6</td>
</tr>
<tr>
<td>kleinster BO</td>
<td>38,7</td>
<td>11,0</td>
<td>39,3</td>
<td>12,0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tabelle 3 Bulbus olfactorius (BO)-Volumina im Gruppenvergleich
(Volumenangaben in mm³, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, größter bzw. kleinster BO = Volumen des im Seitenvergleich größeren bzw. kleineren BO)
2.5 Bulbus olfactorius -Volumen und Riechleistung


Der Gesamtwert (SDI) korreliert in der Kontrollgruppe sowohl mit dem rechten BO-Volumen \( (r=0,40, \ p=0,03) \) als auch mit dem größten BO-Volumen eines Probanden \( (r=0,39, \ p=0,03) \). Analysiert man die Ergebnisse der einzelnen Teilbereiche der Geruchtstestung kann ein Zusammenhang zwischen Diskriminationsfähigkeit und allen BO-Volumenparametern aufgedeckt werden. Denn die Diskriminationsleistung der Kontrollprobanden korreliert sowohl mit dem mittleren rechten \( (r=0,46, \ p=0,01) \), wie dem mittleren linken \( (r=0,46, \ p=0,01) \) BO-Volumen als auch mit den weiteren Volumina wie Gesamtvolumen \( (r=0,52, \ p=0,003) \), größtem und kleinstem BO-Volumen \( (r=0,46, \ p=0,01, \ r=0,55, \ p=0,002) \) eines Probanden (s. Abb. 8). In der Schwellentes-
rung sowie in der Identifikationstestung findet sich ein solch statistisch signifikanter Zusammenhang jedoch nicht (p>0,2).

Abbildung 8  Korrelation von BO-Gesamtvolumen und Diskriminationsleistung in der Kontrollgruppe (KG= Kontrollgruppe, Gesamtvolumen= Summe aus rechtem und linkem Volumen, Diskriminationsleistung in Punkten)

In der Patientengruppe findet sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den BO-Volumina und den Riechleistungen. Die Gesamtleistung in der Geruchstestung (SDI-Wert) korreliert nämlich weder mit dem rechten oder linken BO-Volumen (r= -0,12, r= -0,03) noch mit dem bestem BO-Volumen (r= -0,03) oder dem Gesamtvolumen (r= -0,08; p>0,2). Dieses negative Ergebnis zeigt sich ebenfalls in der Analyse aller Volumenparameter in Korrelation zu den drei Teilbereichen des Riechens Schwellentestung, Diskriminations- und Identifikationstestung.
2.6 Bulbus olfactorius - Volumen und klinische Parameter

**Bulbus olfactorius - Volumen und Erkrankungsdauer**

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen den BO-Volumina eines Patienten und dessen Erkrankungsdauer. Hierfür standen zwei Zeitintervalle zur Verfügung, nämlich die Dauer seit Beginn der subjektiven Erkrankungssymptomatik sowie die Dauer seit offizieller Erstdiagnose in Jahren. In Hinblick auf die Dauer seit Beginn der subjektiven Krankheitssymptomatik ließ sich kein Zusammenhang zu rechtem oder linkem BO-Volumen, (r=-0,16, r=-0,07; p >0,2) Gesamtvolumen (r=-0,12) oder größtem und kleinsten BO-Volumen (r=-0,10, r=-0,14; p>0,3) erkennen. Auch für die Dauer seit offizieller Erstdiagnose in Jahren und den BO- Volumina (rechtes und linkes BO-Volumen (r=-0,04, r=0,02), Gesamtvolumen(r=-0,01), größter und kleiner BO (r=0,00, r=-0,03; p>0,7) zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

**Bulbus olfacorius-Volumen und Schweregrad der Erkrankung**

Die Punktzahlen der UPDRS (I, III, IV), die den Schweregrad der Symptomatik abbilden, wiesen keine Korrelation zu den BO-Volumina auf. Der Teilbereich III der UPDRS, der den Schweregrad der motorischen Symptomatik misst, zeigt keine signifikante Korrelation mit linkem und rechtem BO-Volumen (r=-0,07, r=-0,08), Gesamtvolumen und größtem wie kleinstem BO- Volumen (r=-0,08, r = -0,08, r=-0,07; p>0,5). Das Hoehn und Yahr-Stadium, welches den allgemeinen Schweregrad der Erkrankung einschätzt, zeigte ebenfalls keinen Zusammenhang zu den Volumina des BO auf.
3 Diskussion


Es konnten ferner keine Zusammenhänge zwischen dem BO-Volumen eines Patienten und klinischen Daten, wie Alter, Erkrankungsdauer oder dem Schweregrad der Erkrankung aufgedeckt werden. Auch die Riechleistung der Patienten zeigte wider Erwarten keinen Zusammenhang zum BO-Volumen, während sich in der Kontrollgruppe der erwartete Zusammenhang erkennen ließ.

3.1 Riechtestung


Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen, dass auch die hier untersuchte Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgeprägte Störungen des Geruchssinns aufweist und aufgrund von Qualität und Quantität der vorliegenden Geruchsstörungen von einem repräsentativen Patientenkollektiv ausgegangen werden kann.
3.2 Bulbus olfactorius -Volumen im Gruppenvergleich

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied des BO-Volumens zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv auf. Somit widerlegt dieser negative Befund die vorangegangene Hypothese, dass mittels der verwendeten Methode eine Volumenminderung des BO in der Gruppe der Parkinson-Patienten aufgedeckt werden kann.


Interpretiert man die vorliegenden Ergebnisse dieser Studie, muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die angewandte Methode zu ungenau ist, um eine Volumenminderung des BO, besonders eine sehr geringgradige Volumenminderung detektieren zu können. Geringe Auf-


3.3 Bulbus olfactorius - Volumen und Riechleistungen


Dieses Fazit bestätigt die Ergebnisse der Pilotstudie von Mueller et. al., die elf Patienten mittels MRT und der Sniffin’ Sticks – Testbatterie untersuchten. Auch hier gelang es nicht eine Korrelation zwischen BO-Volumen und Riechleistungen nachzuweisen (Mueller et al. 2005a). Widerspruchlich zu diesen und den eigenen Ergebnissen sind in diesem Zusammenhang die Befunde von Wang et. al. zu sehen. Sie weisen eine positive Korrelation von „bestem“ BO- Volumen und der „recognition threshold“ (Duftkonzentration, die ausreicht, um den Duftstoff zu identifizieren) auf. Hierbei wurde jedoch eine schlecht vergleichbare Testbatterie zur Messung des Geruchssinns verwendet, die lediglich 5 Duftstoffe enthält und damit nicht dem viel größeren Re-
pertoire der Duftdiskrimination der vorliegenden Studie entspricht (The Japanese T&T Olfactometer Test Kit) (Wang et al. 2011).

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss der mögliche Schwachpunkt angemerkt werden, dass die vorliegenden Ergebnisse auf der gemeinsamen Testung beider Nasenlöcher beruht. Doty et. al zeigten zwar, dass für frühe Krankheitsstadien des M. Parkinson keine Seitendifferenzen bei Testung der einzelnen Nasenlöcher vorliegen, doch können mögliche Seitendifferenzen in unserem Probandenkollektiv nicht ausgeschlossen werden (Doty et. al. 1992). Es muss hier auch angemerkt werden, dass bei einem derart eingeschränkten Geruchssinn, wie er im hier untersuchten Patientenkollektiv vorliegt, davon ausgegangen werden muss, dass sich die Korrelation in der Patientengruppe nur eingeschränkt auswerten lässt.


### 3.4 Bulbus olfactorius - Volumen und klinische Parameter

Da es sich beim M. Parkinson um eine progrediente Erkrankung mit Fortschreiten der typischen Pathologie handelt, wurde für den Fall eines fortgeschrittenen Krankheitsstadium ein stärkerer Befall und somit eine stärkere Volumenminderung des BO im Vergleich zu einem frühen Krankheitsstadium angenommen. Diese Annahme wurde in der hier untersuchte Patientengruppe nicht bestätigt, da das gemessene Volumen des BO nicht mit den klinischen Parametern korrelierte.

Zum einen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem BO-Volumen der Patienten und der Dauer seit subjektivem Beginn der Krankheitssymptomatik und Dauer seit offizieller Erstdiagnose in Jahren. Dieses Ergebnisse stimmen im Grunde mit den Befunden von Mueller et. al. überein, die lediglich eine grenzwertige Korrelation zwischen linkem BO-Volumen und der Erkrankungsdauer seit Erstdiagnose unter 11 Patienten fanden, die für das „beste“ Volumen und die


stützen. Man könnte dann annehmen, dass der fehlende Zusammenhang darauf begründet ist, dass der Befall des BO mit seinen strukturellen oder funktionellen Störungen möglicherweise schon so früh im Krankheitsverlauf sein Maximum erreicht, dass es schlichtweg zu keiner weiteren Verschlechterung kommen kann, zumindest nicht bei dem Großteil der Patienten.


3.5 Methodenkritik

Patientenkollektiv


Messung des BO

Die Darstellung und Vermessung des relativ kleinen BO-Volumens mittels der MRT und der manuellen Vermessung des BO ist nicht frei von möglichen Messfühlern. Es handelt sich bei dem BO um eine relativ kleine Struktur, deren Vermessung eine hohe Auflösung und eine geringe Schichtdicke verlangt. Dies wurde in der vorliegenden Studie berücksichtigt. Die verwendete T2-Drive Sequenz zeichnet sich zwar durch eine hohe Auflösung aus und ermöglicht eine dünne Schichtung von 2 mm, doch könnte die Auflösung zur Detektion von geringen Volumenänderungen nicht ausreichen. Die manuelle Konturierung des BO liefert ebenso mögliche Ursachen


3.6 Ausblick


len Beschaffenheiten im BO, dessen Gewebe bei einigen Individuen verschiedenartige hypodense Areale aufwies. Leider wurde diesen Beobachtungen bei der diesmaligen Durchsicht der Bilder zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt, um diese Veränderungen bewerten zu können. Doch soll sich dieser Studie eine nochmalige Durchsicht des Materials anschließen, die diese strukturellen Aspekte beleuchtet.

4 Zusammenfassung


Im Vergleich der Riechleistungen fanden sich in allen erhobenen Geruchsskalen signifikant schlechtere Werte bei den Patienten, somit konnte klar eine Störung des Riechens bei den Patienten aufgezeigt werden. In der Patientengruppe zeigten sich mittlere Bulbus olfactorius-Volumina von 41,5 mm³ für die rechte bzw. 42,1 mm³ für die linke Seite. Sie unterschieden sich somit nicht signifikant von den Volumina der Kontrollgruppe, die rechts im Mittel bei 46,6 mm³ bzw. links bei 41,0 mm³ lagen. Auch in Hinblick auf die übrigen Volumina, wie Gesamtvolumen, Volumen des größten sowie des kleinsten Bulbus olfactorius ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Bulbus olfactorius-Volumen und der Erkrankungsdauer sowie den erhobenen klinischen Parametern. Zwischen der Riechleistung der Patienten und dem Bulbus olfactorius-Volumen fand sich keine Korrelation, wobei sich in der Kontrollgruppe der erwartete Zusammenhang von Bulbus olfactorius-Volumen und Riechleistung nachweisen ließ.
Literaturverzeichnis


Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1  Die Sniffin`sticks Testbatterie  S.8
Abbildung 2  Volumenmessung des BO -Bildserie -1-  S.16
Abbildung 3  Volumenmessung des BO -Bildserie -2-  S.17
Abbildung 4  Volumenmessung des BO -Bildserie -3-  S.18
Abbildung 5  Ergebnisse der Riechtestung  S.23
Abbildung 6  Interraterkorrelation der BO- Volumenmessung  S.24
Abbildung 7  BO-Volumina im Gruppenvergleich  S.26
Abbildung 8  Korrelation Gesamtvolumen und Diskrimination in der Kontrollgruppe  S.27

Tabelle 1  Deskriptive Daten zur Patientenkohorte  S.21
Tabelle 2  Deskriptive Daten von Patienten- und Kontrollkollektiv  S.22
Tabelle 3  Bulbus olfactorius (BO)- Volumina im Gruppenvergleich  S.25
7 Anhänge

Anhang 1 Anamnesebogen Riechtestung

**Anamnesebogen Riechen**

Name:          Datum:

Rauchen Sie?   □ Ja □ Nein

Wenn ja: täglich □ 1-5 Zigaretten seit wann? ________________
□ 6-10 Zigaretten
□ 11-20 Zigaretten
□ mehr als 20 Zigaretten

Wie bewerten Sie Ihre eigene Geruchssensibilität? □ unauffällig □ vermindert □ erhöht

Wie gut schätzen Sie Ihr Riechvermögen ein?
Bitte machen Sie ein Kreuz auf folgender Skala.

Ich kann nichts riechen              Ich kann perfekt riechen

Wie schätzen Sie Ihr Riechvermögen im Vergleich zu früher ein?
Bitte machen Sie ein Kreuz auf folgender Skala.

Ich rieche viel schlechter als früher

Ich rieche genau so gut wie früher

Wie sehr belastet Sie Ihr eingeschränktes Riechvermögen?
Bitte machen Sie ein Kreuz auf folgender Skala.

Es macht mir nichts aus

Ich leide sehr darunter

Liegten derzeit Probleme vor, die das Riechen beeinflussen könnten? □ Ja □ Nein

Wenn ja: □ Heuschnupfen □ Erkältung □ Sonstiges: __________________________
Anhang 2  UPDRS Teil I,III,IV

UPDRS I (KOGNITIVE FUNKTIONEN, VERHALTEN UND STIMMUNG)

1. Intellektuelle Einschränkung
   0  Keine.
   1  Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse; keine anderen Schwierigkeiten.
   2  Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.
   3  Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.

2. Denkstörungen (als Folge von Demenz oder Medikamentenintoxikationen)
   0  Keine.
   1  Lebhafe Träume.
   2  "Gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.
   3  Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken.
   4  Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psyche. Kann sich nicht selbst versorgen.

3. Depression
   0  Nicht vorhanden.
   1  Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.
   2  Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).
   3  Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses).
   4  Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.

4. Motivation/ Initiative
   0  Normal.
   1  Weniger energisch als sonst; stärker passiv.
   2  Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.
   3  Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.
   4  In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.

UPDRS IV (KOMPLIKATIONEN DER BEHANDLUNG, vergangene Woche)

A) Dyskinesien
32. Dauer Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf?
   0  Keine.
   1  1 - 25% des Tages.
   2  26 - 50% des Tages.
   3  51 - 75% des Tages.
   4  76 - 100% des Tages.

33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien?
   0  Keine Behinderung.
1 Leichte Behinderung.
2 Mäßige Behinderung.
3 Starke Behinderung.
4 Vollständige Behinderung.

34. Schmerzhafte Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?
0 Keine schmerzhaften Dyskinesien.
1 Leicht.
2 Mäßig.
3 Stark.
4Ausgeprägt.

35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen
0 Nein.
1 Ja.

B) Klinische Fluktuationen
36. Gibt es nach einer Medikamenteneinnahme zeitlich
vorhersehbare "Off"-Perioden?
0 Nein.
1 Ja.

37. Gibt es zeitlich nicht vorhersehbare
"Off"-Perioden?
0 Nein.
1 Ja.

38. Treten "Off"-Perioden plötzlich auf,
z.
B. innerhalb von wenigen Sekunden?
0 Nein.
1 Ja.

39. Für welche Dauer befindet sich der
Patient tagsüber durchschnittlich im
"Off"-Stadium?
0 Überhaupt nicht.
1 1 - 25% des Tages.
2 26 - 50% des Tages.
3 51 - 75% des Tages.
4 76 - 100% des Tages.

C) Anderweitige Komplikationen
40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit,
Übelkeit oder Erbrechen?
0 Nein.
1 Ja.

41. Leidet der Patient an Schlafstörungen,
z. B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?
0 Nein.
1 Ja.

42. Hat der Patient orthostatische
Symptome?
0 Nein.
1 Ja.
# U.P.D.R.S - Motor-Score

## Teil III Untersuchung der Motorik

### 18. Sprache:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zahl</th>
<th>Beschreibung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Normal</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>Leichter Verlust an Ausdruck, Deutlichkeit und/oder Lautstärke</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Monoton, verwaschen aber verständlich; mäßig beeinträchtigt</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Deutlich beeinträchtigt, schwer verständlich</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Unverständlich</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 19. Gesichtsausdruck:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zahl</th>
<th>Beschreibung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Normal</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>Minimale Hypomimie, könnte als „Poker Face“ noch normal sein</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Leichte aber sichere Verminderung des Gesichtsausdruckes</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Mäßige Hypomimie; der Mund ist zeitweise nicht geöffnet</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht; der Mund steht mindestens ½ cm offen</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 20. Ruhetremor:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zahl</th>
<th>Beschreibung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Nicht vorhanden</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>Leicht und selten vorhanden</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Geringe Amplitude und ständig vorhanden. Oder mäßige Amplitude aber nur zeitweise vorhanden</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Mäßige Amplitude und meist vorhanden</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Große Amplitude und meist vorhanden</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 21. Halte- und Aktionstremor:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zahl</th>
<th>Beschreibung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Nicht vorhanden</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>Leicht, nur bei Willkürbewegungen vorhanden</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Mäßige Amplitude, bei Willküraktivität vorhanden</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Mäßige Amplitude, bei Willküraktivität und bei Halteinnervation vorhanden</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Große Amplitude, behindert beim Essen</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 22. Rigor:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Beschreibung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>(beurteilt aufgrund passiver Bewegung der großen Gelenke, während der Patient ent-spannt sitzt. Das „Zahnrad-phänomen“ wird vernachlässigt)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zahl</th>
<th>Beschreibung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Nicht vorhanden</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>Leicht oder nur feststellbar, wenn durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen provoziert</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Leichter bis mäßiger Rigor</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Starker Rigor, aber die Endstellung der Gelenke wird ohne Schwierigkeiten erreicht</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Schwerer Rigor, die Endstellung der Gelenke kann nur mit Schwierigkeiten erreicht</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 23. Finger-Tippen:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Beschreibung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>(Der Patient tippt Zeigefinger und Daumen einer Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude aufeinander. Jede Hand wird einzeln geprüft)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zahl</th>
<th>Beschreibung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Normal</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>Leicht verlangsamt und/oder von verminderten Amplitude.</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Schwier beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Begin oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung</td>
</tr>
</tbody>
</table>
4 = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden.

24. **Handbewegungen:** (Der Patient öffnet und schließt die Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude. Jede Hand wird einzeln geprüft)

| 4 | 0 = Normal
| 3 | = Leicht verlangsamt und/oder von vermindelter Amplitude
| 2 | = Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich
| 1 | = Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung
| 0 | = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

25. **Rasche Wendebewegung der Hände:** (Gleichzeitige Pronations/Supinations-Bewegung beider Hände, waagerecht oder senkrecht, mit größtmöglicher Amplitude)

| 4 | 0 = Normal
| 3 | = Leicht verlangsamt und/oder von vermindelter Amplitude
| 2 | = Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich
| 1 | = Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung
| 0 | = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

26. **Bein-Beweglichkeit:** (Der Patient tippt mit den Fersen rasch auf den Boden, wobei das ganze Bein angehoben wird. Die Amplitude der Bewegung sollte mindestens 10 cm betragen)

| 4 | 0 = Normal
| 3 | = Leicht verlangsamt und/oder von vermindelter Amplitude
| 2 | = Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich
| 1 | = Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung
| 0 | = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

27. **Vom Stuhl aufstehen:** (Der Patient versucht sich von einem Holz- oder Metallstuhl mit gera- der Lehne zu erheben, wobei die Arme auf der Brust verschränkt gehalten werden)

| 4 | 0 = Normal
| 3 | = Langsam, benötigt eventuell mehr als einen Versuch
| 2 | = Stützt sich an den Armlehnen ab
| 1 | = Fällt leicht zurück, braucht möglicherweise mehr als einen Versuch, aber kann ohne Hilfe auf- stehen
| 0 | = Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

28. **Haltung:**

| 4 | 0 = Normal aufrecht
| 3 | = Nicht ganz aufrecht, leicht gebeugt; könnte bei einem älteren Menschen normal sein
| 2 | = Mäßig gebeute Haltung, eindeutig pathologisch; eventuell leicht zur Seite geneigt
| 1 | = Stark gebeute Haltung mit Kyphose; eventuell mäßig zu einer Seite geneigt
| 0 | = Ausgeprägte Flexion mit extrem abnormer Haltung

29. **Gang:**

| 4 | 0 = Normal
| 3 | = Geht langsам, schlurf eventuell kleinschrittig, aber keine Starthemmung oder Propulsionstendenz
| 2 | = Gang erschwert, aber keine oder nur geringe Hilfe notwendig; Starthemmung, Kurzschrittigkeit oder Propulsionstendenz ist möglich
| 1 | = Schwere Gangstörung. Hilfe erforderlich
| 0 | = Gehen auch mit Hilfe nicht möglich

30. **Haltungsstabilität:** (Reaktion auf ein plötzliches Rückwärtsziehen an den Schultern, während er mit offenen Augen und leicht gespreizten Beinen aufrecht steht. Der Patient ist darauf vorbe- reitet)
0 = Normal
1 = Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe
2 = Keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen
3 = Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht
4 = Kann ohne Hilfe nicht stehen

31. Bradykinese: (Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung)
0 = Nicht vorhanden
1 = Minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter; könnte bei manchen älteren Menschen normal sein. Reduzierte Bewegungsamplitude ist möglich
2 = Leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist. Alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude
3 = Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung
4 = Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung
8  Danksagung

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Kiel und besonders ihrem Direktor Professor Dr. med. Günther Deuschl für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit.


Herrn Dr. med. Karsten Alfke danke ich für die neuroradiologische Planung und Beratung dieser Arbeit sowie allen Mitarbeitern des Instituts für Neuroradiologie Kiel mit ihrem Direktor Professor Dr. med. Olav Jansen für die Ermöglichung der MR-Bildgebung. Hier danke ich besonders Stephan Wolf für die geduldige Erklärung und Durchführung der MR-Bildgebung und Dr. med. Christian Cnyrim und Dr. med. Christian Riedel für die Beratung.

Der größte Dank gilt natürlich allen Teilnehmern der Studie, die für diese Arbeit viele Mühen und Strapazen auf sich nahmen und somit zum Erfolg der Arbeit beitrugen! Durch den großen Eifer der Patienten und ihrer Angehörigen entstand die große Teilnehmerzahl dieser Studie und große Freude bei der Datenerhebung! Hierzu zählen auch unsere zahlreichen Bekannten sowie Familienmitglieder, die sich neben den Angehörigen der Patienten bereitwillig als Kontrollprobanden zur Verfügung stellten. Bei Ihnen möchte ich mich hier ganz besonders bedanken!

Nicht nur für ihre Teilnahme an der Studie, sondern auch für die große moralische und finanzielle Unterstützung der Promotion möchte ich mich besonders bei meinen Eltern Ortia Paschen und Dr. med. Ulrich Paschen bedanken. Auch meinem Freund Tobias und meinen Geschwistern Jana, Johannes, Tilman, Niklas und Blanca gebührt herzlicher Dank für die stetige Unterstützung und Nachsicht während der Entstehung dieser Arbeit!
Postervortrag auf dem 84. DGN - Jahreskongress 2011:
-Posterpreis 2011-

Das Volumen des Bulbus olfactorius bei Patienten mit M. Parkinson
Kein Unterschied im Vergleich zu gesunden Kontrollen

Laura Paschen¹, Nele Schmidt¹, Ute Leue¹, Catharina Probst¹, Karsten Alfke², Günther Deuschl¹, Karsten Witt¹
¹ Klinik für Neurologie und ² Institut für Neuroradiologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
10 Lebenslauf

**Persönliche Information**

Name: Laura Paschen

Geburtsdatum: 23.03.1987

Geburtsort: Hamburg

Familienstand: ledig

---

**Ausbildung**

1993-1997  Grundschule Marschweg in Hamburg Rissen
1997-2006  Gymnasium Christianeum in Hamburg Othmarschen
Juni 2006  Allgemeine Hochschulreife
2006-heute Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
August 2008 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)

---

**Promotion**

Seit September 2009  Doktorandin in der Klinik für Neurologie

Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel
der Christian-Albrechts-Universität in Kiel