

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor Prof. Dr. med. Günther Deuschl)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian –Albrechts-Universität zu Kiel

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

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
LAURA PASCHEN
aus Hamburg

Kiel 2012

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. Karsten Witt

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. Olav Jansen

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Januar 2013

Zum Druck genehmigt: 14. Januar 2013

Prolog

„ Stronger smell, bigger brain “ (T. Rowe, Nature 473,422, 26 may 2011)

Säuger erreichten eine respektable Hirngröße aufgrund ihrer Sinneseigenschaften, der Fähigkeit zu Ertasten und zu Riechen. Evolutionär hat die Eigenschaft zu Riechen nicht nur einen bedeutenden Überlebensvorteil erbracht, sondern vermutlich auch unsere Hirnentwicklung ganz erheblich beeinflusst, so wie es schlagwortartig diesem Prolog vorangestellt ist „Stronger smell, bigger brain“. Vielleicht wurde diese, so überlebenswichtige Eigenschaft von anderen Sinnesorganen über die Zeit überholt? Dennoch, der Riecheindruck hat auf unser Innerstes eine besondere Wirkung, möglicherweise, weil dieser Sinneseindruck nicht durch den Thalamus „kontrolliert“ wird und so „ungebremst“ in unser Gehirn eindringt. Neuste Forschung zeigt uns den gewaltigen Einfluss des Riechens auf unser Fühlen und Handeln, noch viel weniger wissen wir darüber, was passiert, wenn dieser Eindruck durch eine Erkrankung des Gehirns fehlt oder vermindert ist. Diese Studie untersucht einen Aspekt der ausgelöschten Fähigkeit zu Riechen und soll einen kleinen wissenschaftlichen Beitrag zum Verständnis dieses Phänomens leisten.

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

Morbus Parkinson (M. Parkinson) ist eine häufige neurodegenerative Erkrankung bislang ungeklärter Ätiologie, die mit dem Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra einhergeht (Damier et al. 1999; Gibb 1991). Bei den Betroffenen zeigen sich in Folge die Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinese sowie eine Störung der posturalen Stabilität (Hughes et al. 1992). Doch die Symptomatik des M. Parkinson umfasst eine Vielzahl von weiteren Beeinträchtigungen wie etwa Störungen des autonomen Nervensystems, Schlafstörungen, psychischen Veränderungen sowie Riechstörungen. (Müller et al. 2011; Ziemssen und Reichmann 2007; Reichmann et al. 2009). Einschränkungen des Geruchssinns gehören hierbei zu den frühesten und häufigsten Begleitsymptomen des M. Parkinson. Die Geruchsstörungen betreffen sowohl die Höhe der Riechschwelle als auch die Fähigkeit Düfte zu unterscheiden und zu identifizieren (Boesveldt et al. 2008). 70-100% der Parkinson-Patienten sind von Riechstörungen betroffen (Hawkes et al. 1997, Haehner et al. 2009). Diese lassen sich somit häufiger finden als das Kardinalsymptom Tremor (Doty 2007). Die Beeinträchtigungen treten dabei unabhängig vom Alter des Patienten, klinischem Subtyp, Stadium der Erkrankung und unabhängig von der Behandlung mit L-Dopa auf (Doty et al. 1988). Bemerkenswert erscheint die Tatsache, dass Riechstörungen der motorischen Symptomatik um Jahre vorausgehen, weswegen Riechtestungen klinisch zur Frühdiagnostik des M. Parkinson genutzt werden (Herting et al. 2008a; Haehner et al. 2009). Dieser Zusammenhang führte zu der Vermutung, dass die Pathologie der Parkinsonerkrankung mit Veränderungen im Riechsystem beginnt. Die olfactory-vector-Hypothese verfolgt den Gedanken, dass bisher unbekannte Pathogene, wie Toxine oder Viren über das olfaktorische System in das zentrale Nervensystem gelangen und dort für die nachfolgende Pathologie verantwortlich sein könnten (Del Tredici et al. 2002; Doty 2008; Reichmann 2011). Es finden sich bei den Erkrankten parkinsontypische Veränderungen auf Zellebene, die Lewy-Körper. Es handelt sich um Einschlusskörperchen neuronaler Zellen, die das Protein α -Synuklein enthalten (Baba et al. 1998). Die neuropathologischen Untersuchungen von Braak et al., die auf Analysen einer großen Anzahl von postmortem Präparaten basieren, wiesen den Befall bestimmter Hirnareale und ein typisches Fortschreiten der Pathologie nach (Braak-Stadien). Schon in sehr frühen Stadien zeigt sich hierbei ein Befall des Bulbus olfactorius (BO) (Braak et al. 2003).

Anatomie des Riechsystems und Physiologie des BO-Volumens

Im Bulbus olfactorius (BO), einem vorgeschobenen Teil des Telencephalons, findet die erste Umschaltung und Verarbeitung olfaktorischer Reize statt. Hier treffen die Axone (Fila olfactoria) der bipolaren Sinneszellen des Riechepithels auf die Dendriten der Mitral- und Büschelzellen, die das zweite Neuron der Riechbahn darstellen. Es finden sich auch verschiedene Neurone und Interneurone, wie die hemmenden Körnerzellen, die an der Weiterleitung und ersten Verarbeitung olfaktorischer Reize beteiligt sind. Die Axone der Mitral- und Büschelzellen ziehen als Tractus olfactorius zentralwärts, wo die olfaktorischen Sinneseindrücke über vielfältige Bahnen unter anderem mit dem Corpus amygdaloideum, dem Hirnstamm, dem limbischen System und mit kortikalen Assoziationsfeldern (Area 28) in Verbindung stehen (Doty 2009, Bähr et. al. 2009, Schünke et. al. 2009).

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) ist es möglich den BO darzustellen und sein Volumen anhand der Bilder zu vermessen. Zahlreiche Studien erhoben auf diese Weise normative Daten der BO-Volumina verschiedener Altersgruppen sowie Befunde von Volumenänderungen in Folge unterschiedlicher Pathologien (Buschhüter et al. 2008; Yousem et al. 1998). Der BO erschien in diesen Untersuchungen als eine plastische Struktur, die sich in Abhängigkeit von ihren afferenten Einflüssen verändert. Bei Patienten mit einer angeborenen Anosmie lassen sich im Vergleich zu gesunden Probanden verminderte BO- Volumina finden (Abolmaali et al. 2002). Mueller et. al. konnten nachweisen, dass eine Schädigung peripherer olfaktorischer Afferenzen, wie etwa ein Abriss der Fila olfactoria durch ein Trauma oder eine Infektion des Riechepithels zu einer Abnahme des BO- Volumens führen (Mueller et al. 2005b, Rombaux et. al. 2006). Demgegenüber führt die Therapie einer chronischen Rhinosinusitis und der damit einhergehende verbesserte sensorische Input zu einer Wiederzunahme des BO-Volumens (Gudziol et al. 2009). Das Volumen des BO scheint somit vom sensorischen Input in den BO abhängig zu sein wobei eine Volumenminderung des BO somit als Charakteristikum einer Schädigung von peripheren olfaktorischen Strukturen angesehen werden kann. Buschhueter et. al. wiesen ferner einen Zusammenhang von Riechleistungen und dem BO- Volumen gesunder Testpersonen nach. Hierbei korrelierten das BO-Volumen eines Probanden unter anderem mit der Fähigkeit Gerüche zu identifizieren (Buschhüter et al. 2008).

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-

wiesen. Pearce et. al. deckten ferner einen Untergang von Neuronen im Nucleus olfactorius anterior auf, dessen modulierende Zellen sich über Bulbus- und Tractus olfactorius erstrecken (Pearce et al. 1995). Diese Befunde zeigen, dass der BO früh vom Prozess der Neurodegeneration erfasst wird, welche natürlich zu einer Volumenabnahme seiner Substanz führen könnte. Hinzu kommt die Vermutung, dass es auch beim M. Parkinson zu gestörten Afferenzen in den BO kommen könnte, welche im Sinne der Plastizität des BO eine Volumenminderung bewirken.

In diesem Hinblick scheint es daher sehr wahrscheinlich, dass bei Parkinson- Patienten eine kernspintomographisch messbare Volumenminderung des BO vorliegt. Man würde in Hinblick auf das Fortschreiten der chronischen Erkrankung ferner vermuten, dass die Ausprägung dieser möglichen Volumenminderung mit klinischen Faktoren wie Alter, Erkrankungsdauer und klinischem Schweregrad der Erkrankung in Verbindung steht in dem Sinne, dass ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit einer stärkeren BO- Volumenminderung einhergeht als ein frühes Stadium der Erkrankung. Da sich bei gesunden Probanden ein Zusammenhang zwischen Riechleistung und BO-Volumen nachweisen ließ, stellt sich die Frage ob diese Verbindung auch für Parkinson-Patienten gilt und das residuelle Riechvermögen mit dem BO-Volumen korreliert. In diesem Zusammenhang liegt eine Studie aus dem Jahre 2005 von Hummel et. al. vor, die eine Zahl von 11 Parkinson-Patienten in Hinblick auf ihr BO- Volumen mit Hilfe der Magnetresonanztomographie untersuchte und mit einer Kontrollgruppe verglich. Ebenfalls wurde der Zusammenhang von der Größe des BO-Volumens der Erkrankten und klinischen Parametern wie Riechleistung und Erkrankungsdauer untersucht. Es konnten weder signifikante Unterschiede der BO-Volumina beider Gruppen noch Zusammenhänge dieses Volumens in Hinblick auf Riechleistung und Erkrankungsdauer der Patienten nachgewiesen werden (Mueller et al. 2005a). Da das Volumen des BO jedoch durch große interindividuelle Schwankungen gekennzeichnet ist, erscheint die Anzahl der untersuchten Patienten in dieser Studie zu gering. Wang et. al. erhoben mit Hilfe der Magnetresonanztomographie Befunde anhand einer größeren Fallzahl, die eine Verminderung des BO- Volumens bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden aufweisen (Wang et al. 2011). Es fehlen hier jedoch Untersuchungen, die diese Volumenminderung in Zusammenhang mit detaillierten klinischen Daten wie Erkrankungsdauer und Grad der Beeinträchtigung stellen.

Fragestellung:

1. Die vorliegende Studie soll nun an einer großen Fallzahl klären, ob es bei Patienten mit M. Parkinson zu einer kernspintomographisch messbaren Volumenminderung des BO kommt.
2. Ferner sollen mögliche Zusammenhänge zwischen dem BO- Volumen der Patienten und klinischen Daten wie Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und Schweregrad der Erkrankung untersucht werden.
3. Des Weiteren gilt es zu untersuchen, ob das BO-Volumen mit der Riechleistung der Patienten und Kontrollen korreliert.

Könnte eine Volumenminderung des BO bei Parkinson-Patienten mit dieser Methode nachgewiesen werden, würde dies einen neuen Ansatz für die bildgebende Diagnostik bieten. Könnte dann die Hypothese bestätigt werden, dass diese Volumenminderung mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert, ergäben sich auch neue Möglichkeiten für Therapieplanung und Prognostik. Da der neuropathologische Befall des BO zu Beginn des Krankheitsverlaufes steht, könnte die Aufdeckung einer Volumenminderung des BO daher Potential haben gerade frühe prämotorische Stadien der Erkrankung zu identifizieren. So könnte es möglich werden in Kombination mit der schon etablierten Geruchstestung zur Identifikation von Risikogruppen und –faktoren beizutragen. Der Nachweis einer Volumenminderung des BO, als Charakteristikum einer Schädigung peripherer Riechstrukturen könnte ferner Hinweise auf die bisher ungeklärte Ätiologie der Geruchsstörungen bei M. Parkinson liefern.

1 Methodik

1.1 Patienten und Kontrollprobanden

Patientengruppe

Die Patienten wurden im Zeitraum von September 2009 bis Oktober 2011 sowohl aus der ambulanten Bewegungsstörungssprechstunde als auch aus dem stationären Bereich der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel rekrutiert. Die Patienten wurden zum Teil per Telefon im Vorfeld Ihres anstehenden Ambulanztermins zu einem ersten Gespräch eingeladen oder direkt am Termin dort angesprochen. Dieses Auswahlverfahren geschah unselektiert, so dass alle Patienten, welche für die Untersuchung in Frage kamen auch angesprochen wurden. Jeder Teilnehmer wurde über die Untersuchungen aufgeklärt und gab als Voraussetzung für eine Teilnahme sein schriftliches Einverständnis. Die Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel überprüft und genehmigt (AZ 228/09).

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

Die Gruppe der Kontrollprobanden setzt sich hauptsächlich aus den Begleitpersonen (meist Eheleute) der Patienten zusammen, die im selben Zeitraum wie die Patientengruppe eingeschlossen wurden. Ebenfalls wurden Verwandte und Bekannte der Mitarbeiter getestet. Jeder Teilnehmer wurde über die Untersuchungen aufgeklärt und gab als Voraussetzung sein schriftliches Einverständnis. Alle Patienten und Probanden wurden zudem über die MRT-Untersuchung ausführlich von einem Arzt aufgeklärt und alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis, auch über Zufallsbefunde in Kenntnis gesetzt werden zu müssen, gemäß eines Antrages hinsichtlich der ethischen Bedenken kernspintomographischer Untersuchungen, welchem die Ethikkommission der CAU im Vorfeld zustimmte.

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen ≥ 40 und ≤ 80 Jahren

Ausschlusskriterien:

- Störungen des Geruchssinns (traumatische, iatrogen verursachte, metabolisch, toxische oder infektionsbedingte 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

Die gesamte Geruchstestung inklusive Anamnese und Fragebogen nimmt ca. 45-60 Minuten in Anspruch. Getestet wurde zu beliebigen Uhrzeiten, jedoch hauptsächlich zwischen 13:00 und 17:00 Uhr. Die Durchführung der Riechtestung erfolgte nach der vorgeschriebenen Anleitung des Herstellers in einem ruhigen, gut belüfteten Raum. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Probanden mindestens 15 Minuten vor der Testung ausgenommen von Wasser nichts zu sich genommen hatten und auf den Genuss von Kaugummi, Bonbons, Zigaretten o. ä. verzichteten. Zu Beginn der Untersuchung erfolgte die Erhebung einer Anamnese, die Fragen nach Erkrankungen, Medikamenten, Beruf und weiteren Faktoren, die das Riechvermögen beeinflussen könnten, beinhaltete. Dabei wurde zusätzlich ein Fragebogen verwendet, indem nach den aktuellen und früheren Rauchgewohnheiten gefragt wurde. Aus den Angaben wurden die „packyears“ eines Probanden wie folgt berechnet: Ein „packyear“ ist definiert als ein Jahr des Rauchens mit durchschnittlich einer Packung gerauchter Zigaretten pro Tag. Auch wurde die subjektive Einschätzung des eigenen Geruchsvermögens sowie die Einschätzung des Riechvermögens im Vergleich zu früher erfragt. Die Probanden sollten hierfür auf einer Ordinalskala zwischen 0 % bis 100 % selbstständig den für Sie zutreffenden Bereich markieren. Lag eine subjektive Beeinträchtigung des Riechens vor, wurde der Schweregrad der subjektiven Belastung in derselben Weise ermittelt (s. Anhang 1). Dieser Fragebogen wurde nach eigenem Ermessen konzipiert und ist somit kein validiertes Testinstrument.

Methode

Zur Geruchstestung wurden sogenannte „Sniffin` Sticks“ verwendet. Dieses standardisierte und validierte Riechtestverfahren wurde 1995 von Kobal und Hummel entwickelt und wird von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie empfohlen (AWMF online - S2-Leitlinie HNO: Riechstörungen, Kobal et al. 1996). Die Entwickler berichteten von einer guten Test-Retest-Reliabilität der Testbatterie, während weitere Studien die hoch signifikante Trennung von Anosmikern und Normosmikern bestätigten (Kobal et.al. 2000, Wolfensberger et. al. 2000). Wolfensberger et. al. ermittelten eine gute Korrelation der einzelnen Testungen untereinander

sowie eine hohe Korrelation mit bereits etablierten Verfahren. Ferner konnten anhand von Perzentilen Normwerte bestimmt werden (Wolfensberger et. al.2000).

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

Der Schwellentest ermittelt die individuelle Geruchsschwelle, d.h. die höchste Verdünnungsstufe, bei der eine Wahrnehmung des Duftstoffs für die Testperson noch möglich ist. Der hier verwendete Duftstoff ist der Kohlenwasserstoff n-Butanol. Zu Beginn der Testung wird der Proband mit der höchsten Konzentration des Duftstoffes n-Butanol vertraut gemacht und aufgefordert sich diesen einzuprägen. Der Test besteht nun aus 16 Stifetriplets, die jeweils einen Stift mit n-Butanol in variierender Verdünnung und 2 geruchlose Stifte enthalten. Zwischen der Darbietung des ersten Stiftes eines Triplets und des ersten Stiftes des folgenden Triplets liegt eine Zeit von mindestens 30 Sekunden. Die Reihenfolge der Darbietung wird vom Untersucher nach einem festgelegten Schema variiert („rot, grün, blau“ gefolgt von „grün, blau, rot“ usw.), wobei der Untersucher den gesuchten Stift zu jeder Zeit kennt (roter Stift). Der Untersucher bietet nun die Triplets in zunehmender Riechstoffkonzentration an und bittet den Probanden jeweils den Stift zu benennen, der seiner Meinung nach am ehesten den gesuchten Duftstoff n-Butanol enthält. Eine Verdünnungsstufe wird nur dann als richtig identifiziert gewertet, wenn der Stift, der den Riechstoff enthält, zweimal hintereinander richtig erkannt worden ist. Ist dem Probanden die Identifikation gelungen, präsentiert der Untersucher nun die nächst niedrigere Riechstoffkonzentration, solange bis der Proband einen Fehler macht. Daraufhin wird wiederum die nächst höhere Konzentration angeboten. Diese Prozedur wird so lange wiederholt, bis sich 7 Wendepunkte ergeben. Aus dem Mittelwert der letzten 4 Wendepunkte ergibt sich die Geruchsschwelle des Probanden, wobei entsprechend der 16 Verdünnungsstufen Werte von 1-16 erreicht werden können. Gelingt es dem Probanden auch bei der höchstmöglichen Konzentration nicht den richtigen Stift zu identifizieren, wird dies im Sinne einer Geruchsschwelle von 0 Punkten gewertet. Ab einer Riechschwelle von $\geq 5,5$ kann von einer Normosmie ausgegangen werden (Wolfensberger 2000).

2. Diskriminationstestung

Der Diskriminationstest untersucht die Fähigkeit einer Testperson verschiedene Düfte voneinander zu unterscheiden. Er besteht ebenfalls aus 16 Stiftetriplets, bzw. 48 Riechstiften, die nun jedoch 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 Abstand von 30 Sekunden zwischen den Triplets angeboten. Der Proband soll nun den Stift auswählen, 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 Triplets gezählt, woraus sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0-16 ergibt. Eine Punktzahl von ≤ 8 Punkten kann von einem rein zufälligen Ergebnis nicht unterschieden werden und wird demnach 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 mindestens 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 ≤ 7 Punkten liegt im Bereich der Zufallswahrscheinlichkeit und kann somit als Grenze zur Anosmie interpretiert werden. Werte von 13-16 Punkten entsprechend einer 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 ≤ 31 Punkten besteht der Verdacht auf eine Hyposmie; bei Punktzahlen von ≤ 16 Punkten kann von einer funktionellen Anosmie ausgegangen werden (Kobal et. al. 2000).

1.3 Magnetresonanztomographie

1.3.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, welches mit einem von außen angelegten Magnetfeld arbeitet und ohne ionisierende Strahlung auskommt. Das Verfahren basiert auf der Tatsache, dass Protonen, Grundbestandteile der Atomkerne, eine positive Ladung und eine Eigenrotation aufweisen. Vereinfachend dargestellt produziert die rotierende positive Ladung ein kleines Magnetfeld, den „Spin“. Aufgrund des ubiquitären Vorkommens und der spezifischen Eigenschaften ist die Verwendung von Wasserstoffprotonen besonders geeignet. Der Körper wird in ein von außen wirkendes Magnetfeld gebracht, dessen Magnetstärke klinisch meist zwischen 1 bis 3 Tesla beträgt. Die magnetischen Kräfte führen zu einer Longitudinalmagnetisierung d.h. einer Ausrichtung der Wasserstoffprotonenspins im Körper. Diese weisen eine Kreiselbewegung, die „Präzession“ auf, deren Frequenz je nach Magnetfeldstärke variiert und mit der Larmor-Gleichung errechnet werden kann (Schild 1997; Kauffmann et al. 2006; Nitz et. al. 2007).

Die Wasserstoffprotonen werden nun durch einen Hochfrequenzimpuls angeregt, d.h. auf ein höheres Energieniveau gebracht. Dies kann nur erfolgen, wenn die Frequenz des eingestrahnten 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 (Wertz 2011).

Das kreisende Magnetfeld nach Anregung der Spins erzeugt in einer Empfangsspule außerhalb des Körpers einen elektrischen Strom, welcher letztendlich Grundlage des errechneten Bildes ist. Mit Hilfe von Gradientenspulen bietet sich die Möglichkeit zusätzliche magnetische Felder zu erzeugen und somit z.B. mit Hilfe des Selektionsgradienten bestimmte Schichten mit unterschiedlichen Frequenzen anzuregen und somit Schichtdicke und Schichtanzahl zu bestimmen. Phasenkodiergradienten und Frequenzkodiergradienten machen es möglich mit Hilfe der Fourier-Transformation eine räumliche Zuordnung zu errechnen (Schild 1997; Kauffmann et al. 2006; Nitz et. al. 2007).

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 Impulsfolgen also den Abstand von zwei Anregungs-Impulsen. Bei langer TR, also viel Zeit bis zur Wiederholung der Impulsfolge, kann sich die Longitudinalmagnetisierung wiederherstellen, so dass 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

die Synchronisierung der Protonen wieder her und verstärkt hierdurch das Signal, welches nach einer weiteren $TE/2$ -Zeit empfangen wird. Das empfangene Signal wird als Spin-Echo-Signal bezeichnet. Bei den Turbo-Spin-Echo-Sequenz werden nach dem 90° - Hochfrequenzimpuls mehrere aufeinanderfolgende 180° - Refokussierungspulse gegeben, wonach gleich mehrere Spin-Echo-Signale in einer TR-Zeit empfangen werden können (Schild 1997; Kauffmann et al. 2006; Nitz et. al. 2007).

1.3.2 Besonderheiten der T2-Drive-Sequenz

T2-gewichtete Sequenzen erzeugen einen hohen Kontrast zwischen Hirngewebe und Wasser bzw. Liquor. Da in dieser Studie eine möglichst genaue Abgrenzung des von Liquor umgebenen BO von Wert war, wurde eine T2-gewichtete Sequenz verwendet. Ein höchstmöglicher Bildkontrast geht jedoch mit einer langen Untersuchungszeit einher. Unter Inkaufnahme einer leichten, vertretbaren Kontrastminderung kann durch die DRIVE-Technik eine Verkürzung der Untersuchungszeit erreicht werden. Bei der für die Studie verwendeten DRIVE- Sequenz (= driven equilibrium radiofrequency reset pulse) handelt es sich um eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz, wobei je nach Hersteller mehrere Begriffe synonym verwendet werden (Fast Recovery Fast Spin Echo (FRFSE); RESTORE- Technik). Der Vorteil der DRIVE- Sequenz wird bei der Untersuchung von Geweben mit langen Relaxationszeiten (z.B. Liquor) deutlich. Bei diesen Geweben ist eine lange TR-Zeit von Nöten, um sicherzustellen, dass ein gewisses Maß an Longitudinalmagnetisierung wieder vorliegt. Bei der DRIVE- Technik wird jedoch zwischen den Impulsserien ein weiterer Hochfrequenzimpuls verwendet, der die restliche Transversalmagnetisierung in die longitudinale Magnetisierung zurückführt. Die Longitudinalmagnetisierung kann auf diese Weise schneller wieder hergestellt werden, weshalb TR bei gleichbleibender Signalstärke verkürzt werden kann. Die DRIVE-Technik ermöglicht somit eine hohe Auflösung und eine geringe Schichtdicke bei einer akzeptablen Untersuchungszeit (Nitz et. al. 2007).

1.3.3 Protokoll der Studie

Alle Untersuchungen erfolgten in einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen vom Typ Philips Achieva (Phillips, Erlangen) des Instituts für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Kiel. Das genutzte Bildmaterial wurde im Rahmen einer umfangreicheren Untersuchung neben weiteren Sequenzen generiert, die im Sinne anderer Fragestellungen verwertet wurden. Es ergab sich daher eine Gesamtmesszeit pro Patient von ca. 35 Minuten. Medikamentöse Sedierung sowie Kontrastmittelgabe wurde hierbei zu keiner Zeit verwendet. Die Aufnahme erfolgte mit einer 8-Kanal-SENSE-Kopfspule. Um sicherzustellen, dass der BO standardisiert und vollständig abgebildet wird, erfolgte eine Planungsmessung anhand einer hoch auflösenden T1- Sequenz in sagittaler Schichtung.

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

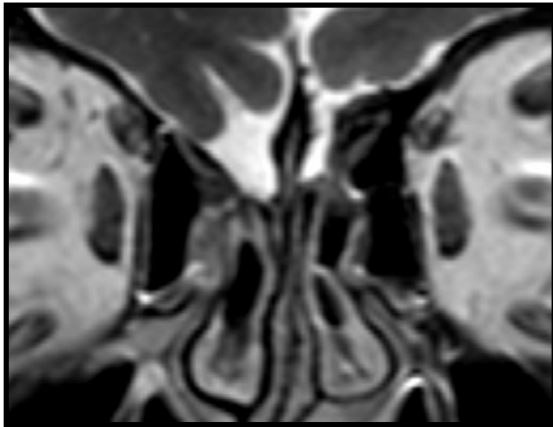
Gesamtdauer der Messung: 5,42 min, **Größe des Untersuchungsfeldes (= Field of view, FOV):** 220 mm (FH), 175mm (RL), 60 mm (AP), **Schichtdicke:** 2 mm, **Schichtanzahl:** 30, **Bildmatrix:** 432x270 pixels, **TR:** 3000 ms, **TE:** 80 ms, **Flipwinkel:** 90°

1.4 Messung des Bulbus olfactorius -Volumens

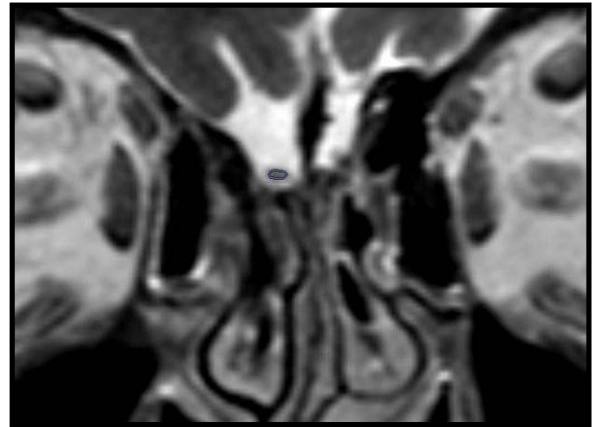
Das Volumen des BO wurde anhand des oben beschriebenen Bildmaterials ermittelt. Hierfür wurden die Bilder in ein Bildauswertungsprogramm von AGFA vom Typ IMPAX EE R20 importiert. Sämtliche Bilder wurden von zwei Untersuchern, einem Facharzt für Neurologie (K. Witt) und der Doktorandin (L. Paschen), ausgewertet. Dabei waren die Untersucher zu den Riechdaten und der Gruppenzugehörigkeit des Patienten bzw. Probanden verblindet.

Die Volumenmessung des BO erfolgte nach dem von Yousem et. al. und Abolmaali et. al. beschriebenen Vorgehen. Hierbei wird das BO-Volumen durch manuelle Konturierung desselben in den jeweiligen Schichten bestimmt. Um das Ende des BO zu identifizieren, wird der Kalibersprung hin zu dem nachfolgenden Tractus Olfactorius als hintere Grenze angenommen (Abolmaali et al. 2002; Yousem et al. 1998). Zur Veranschaulichung der Volumenmessung sind im Folgenden die Bildserien einiger Patienten eingefügt (s. Abb. 2-4).

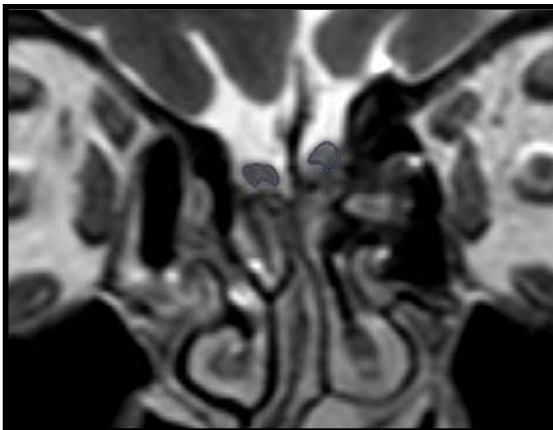
Der manuellen Ausmessung der einzelnen Schichten folgte die Multiplikation der einzelnen Werte mit der Schichtdicke (2 mm) sowie der anschließenden Addition dieser Werte, welche das Gesamtvolumen des BO der jeweiligen Seite in Kubikmillimetern ergibt. Zur Auswertung sämtlicher Fragestellungen zum Volumen des BO wurden jeweils die Mittelwerte der von den zwei Untersuchern ermittelten BO- Volumina gebildet. Unter diesen Volumina wurde der im Seitenvergleich größere BO ausgewählt und als größtes BO- Volumen definiert. Auch das Volumen des im Seitenvergleich kleineren BO (kleinstes BO-Volumen) wurde bestimmt und in die Analyse einbezogen. Ferner wurde auch die Summe von linkem und rechtem BO berechnet und als „Gesamtvolumen“ definiert.



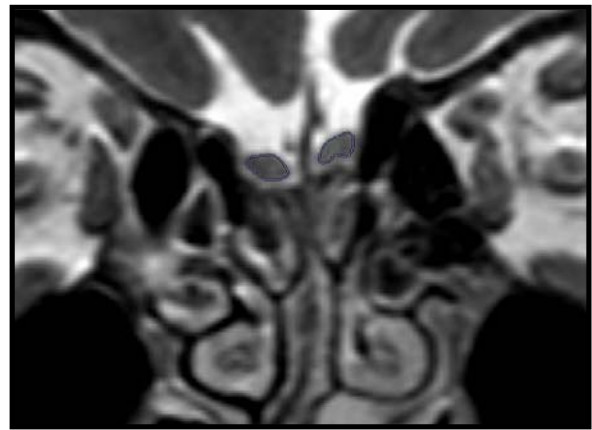
Schicht 0



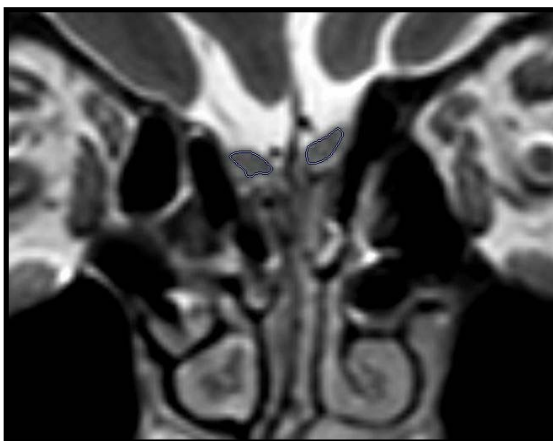
Schicht 1 Beginn der Messung



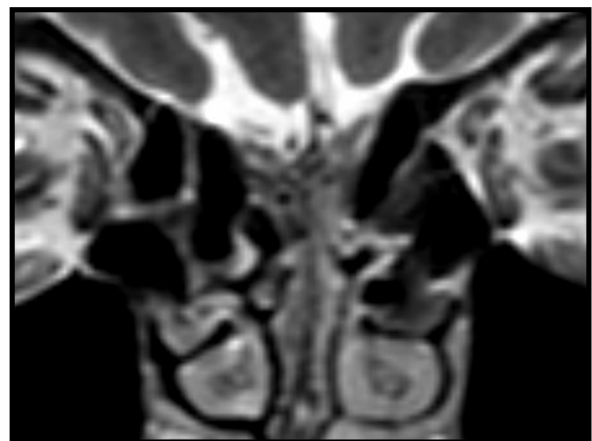
Schicht 2



Schicht 3

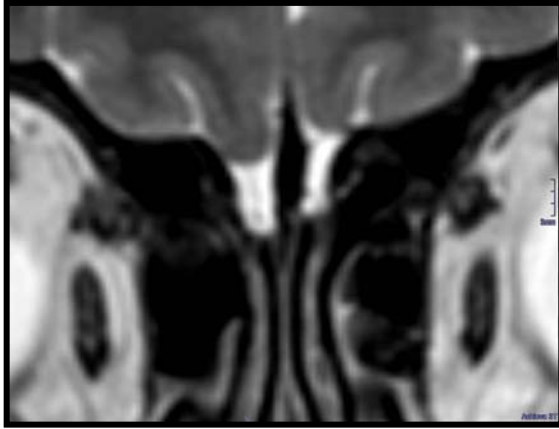


Schicht 4

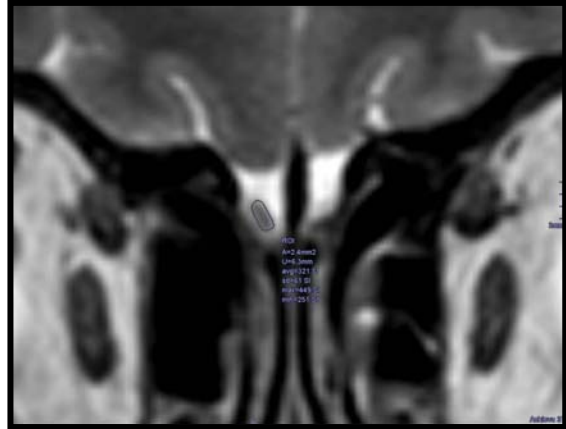


Schicht 5 Ende der Messung, Beginn des Tractus olfactorius

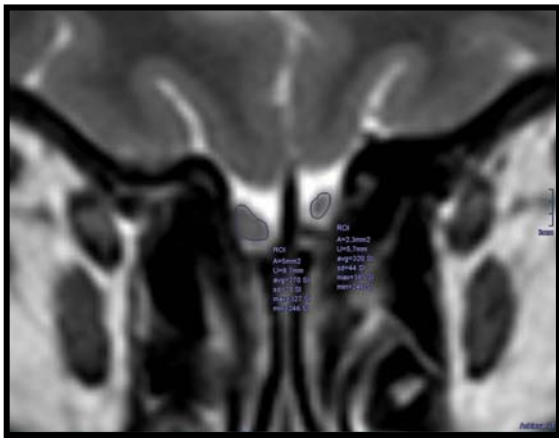
Abbildung 2 **Volumenmessung des BO -Bildserie -1-:** auf der Schicht 5 erkennt man, wie der BO sprunghaft schmaler wird und nach lateral als Tractus olfactorius weiter verläuft. Dieses Kriterium wird genutzt, um die hintere Grenze des BO festzulegen.



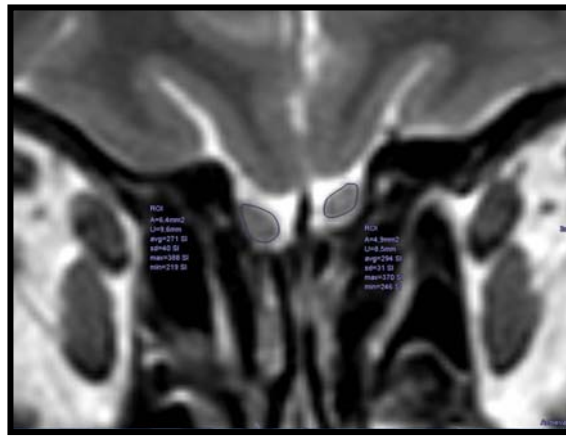
Schicht 0



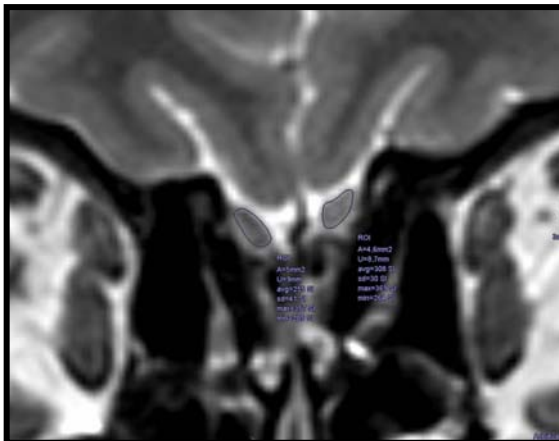
Schicht 1 Beginn der Messung



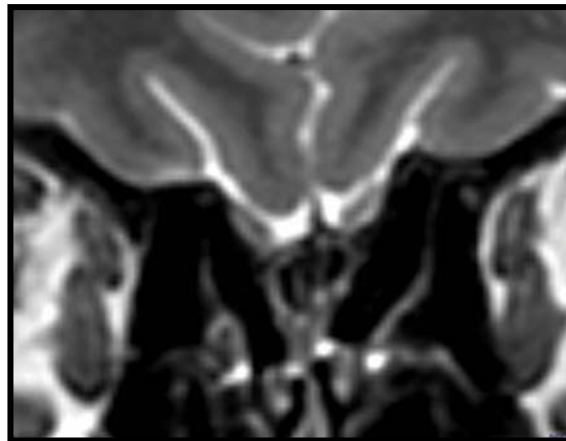
Schicht 2



Schicht 3

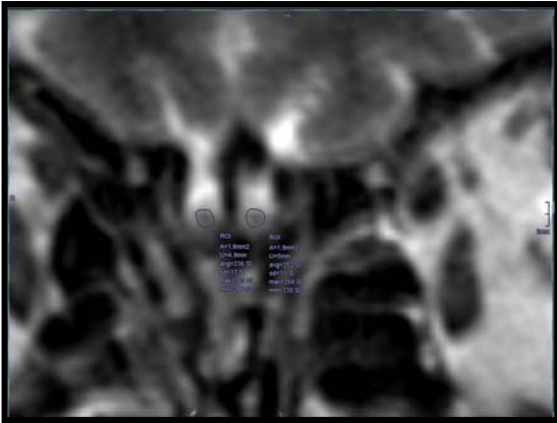


Schicht 4

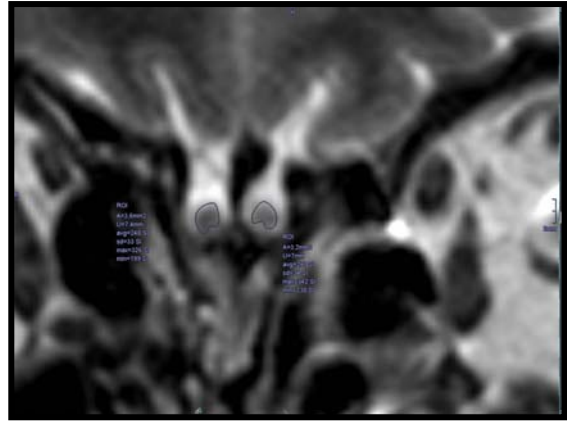


Schicht 5 Ende der Messung, Beginn des Tractus olfactorius

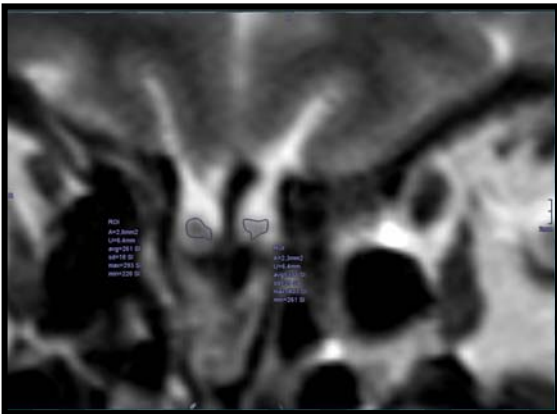
Abbildung 3 Volumenmessung des BO -Bildserie 2-



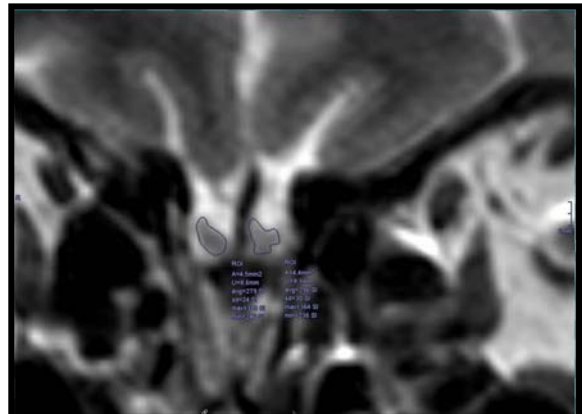
Schicht 1 Beginn der Messung



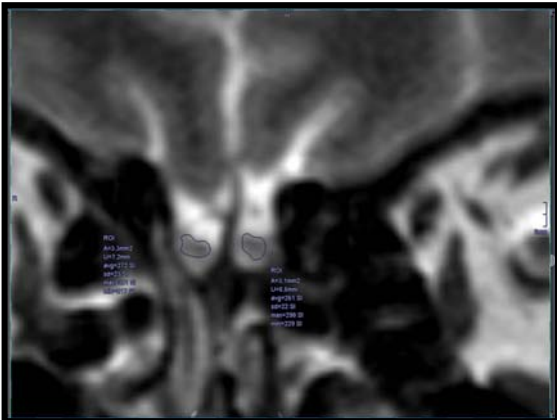
Schicht 2



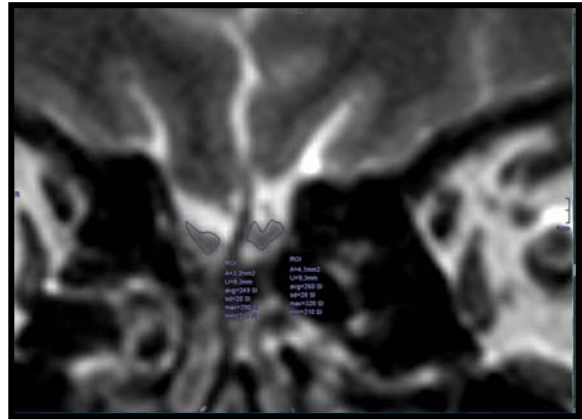
Schicht 3



Schicht 4



Schicht 5



Schicht 6



Schicht 7
Ende der Messung

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)

Die UPDRS wurde in den 1980er Jahren von Fahn und Kollegen entwickelt und etablierte sich international als Assessmentverfahren beim Morbus Parkinson (Fahn und Elton 1987). In der vorliegenden Studie wurden die Teilbereiche I, III und IV verwendet. Im ersten Bereich eruiert der Untersucher anamnestisch die subjektive kognitive Leistungsfähigkeit, die Stimmung und das Verhalten eines Patienten. Teil III beinhaltet eine motorische Untersuchung, die unter anderem die Bewertung von Feinmotorik, Rigor und Tremor einschließt. Der vierte Teil erfasst Komplikationen der Behandlung und klinische Fluktuationen der Symptomatik. Der Untersucher weist dem Patienten je Unterkategorie Werte zwischen 0-4 bzw. 0-1 zu und erhält auf diese Weise eine Gesamtpunktzahl je Teilbereich die Beschwerdebild und Schweregrad der Erkrankung beschreibt. Im Teilbereich I sind Punktzahlen von 0-16 möglich, in Teil III und IV können Punktzahlen von 0-108 bzw. 0-23 Punkten erreicht werden (s. a. Anhang 2).

Hoehn und Yahr-Stadien

Die 1967 von Hoehn und Yahr beschriebenen Stadien bilden den allgemeinen Schweregrad der Erkrankung eines Patienten ab (Hoehn und Yahr 1967). In der verwendeten Version bestehen sechs Stadien von 0-5, wobei das Stadium 0 keine Krankheitssymptome aufweist, sich das Stadium 5 dagegen durch eine Bindung an Bett/Rollstuhl und Angewiesensein auf fremde Hilfe auszeichnet. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Einschätzung des Untersuchers nach einer gründlichen neurologischen Untersuchung.

Mini- Mental- Status- Test

Der Mini Mental -Status Test wurde 1975 von Folstein entwickelt und wird als Screeningtest 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 ≥ 27 Punkte als unauffällig einzuschätzen sind.

Klinische Daten

Es wurden Alter, Geschlecht und Ethnie dokumentiert. Alle Patienten wurden zu ihrer Erkrankungsdauer befragt, wobei zwischen dem Beginn der subjektiven Beschwerden und dem Datum der Erstdiagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms unterschieden wurde. Es erfolgte die Dokumentierung der medikamentösen Behandlung im Rahmen des M. Parkinson in Hinblick auf Einnahmedauer, Verabreichungsform und Dosierung der Medikation. Ebenfalls wurde eine kurze Familienanamnese in Bezug auf neurodegenerative Erkrankungen erhoben. Der Patient wurde hierbei zu dem Vorkommen von neurodegenerativen Erkrankungen sowohl in der eigenen Biographie als auch in der Familie befragt.

1.6 Statistische Auswertung

Zur Analyse der Interraterkorrelation in Hinblick auf die BO-Volumenmessung wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde genutzt, um die Daten auf eine Normalverteilung zu prüfen. Normalverteilte Daten wurden mit parametrischen Tests, nicht normal verteilte Daten mit einem nicht-parametrischen statistischen Verfahren geprüft. Da es sich um eine Patientengruppe und eine Probandengruppe handelt, wird im Vergleich beider Kohorten Testverfahren für unabhängige Stichproben verwendet.

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 neurodegenerativer 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.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (Jahre)	42	80	64,4	8,7
Dauer seit Erstdiagnose (Jahre)	0	18	5,4	4,2
Dauer seit Beginn der Symptomatik (Jahre)	1	30	7,3	5,7
UPDRS I	0	7	1,9	1,9
UPDRS III	4	42	18,8	9,3
UPDRS IV	0	10	2,5	2,5

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 "packyears" 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.

	Patienten	Kontrollprobanden
Männer	33	14
Frauen	19	17
χ^2 -Test	$\chi^2=2,65$ p=0,10	
Raucher	5	2
Nichtraucher	27	18
ehemalige Raucher	20	8
χ^2 -Test	$\chi^2=1,13$ p=0,57	
Alter (MW)	64,4	62,6
t-Test	t=0,99 p=0,32	

Tabelle 2 Deskriptive Daten von Patienten- und Kontrollkollektiv

(es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf Geschlechterverteilung, Rauchgewohnheiten und Alter der Teilnehmer, χ^2 =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 betragen 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).

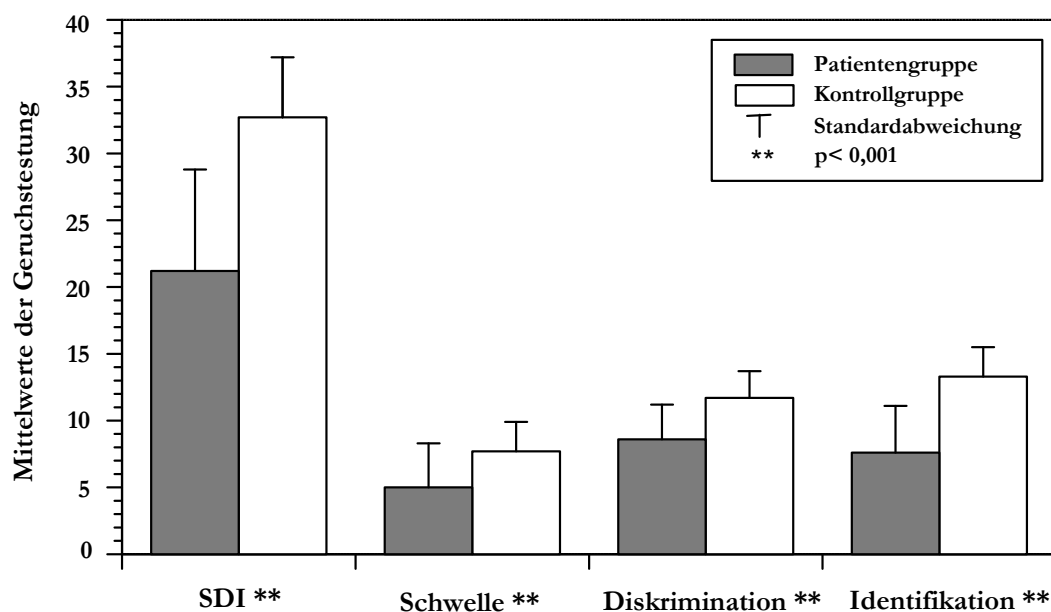


Abbildung 5 Ergebnisse der Riechtestung: es zeigen sich signifikant schlechtere Werte für die Patientengruppe sowohl in den Teilbereichen als auch in der Gesamtpunktzahl (SDI)

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.

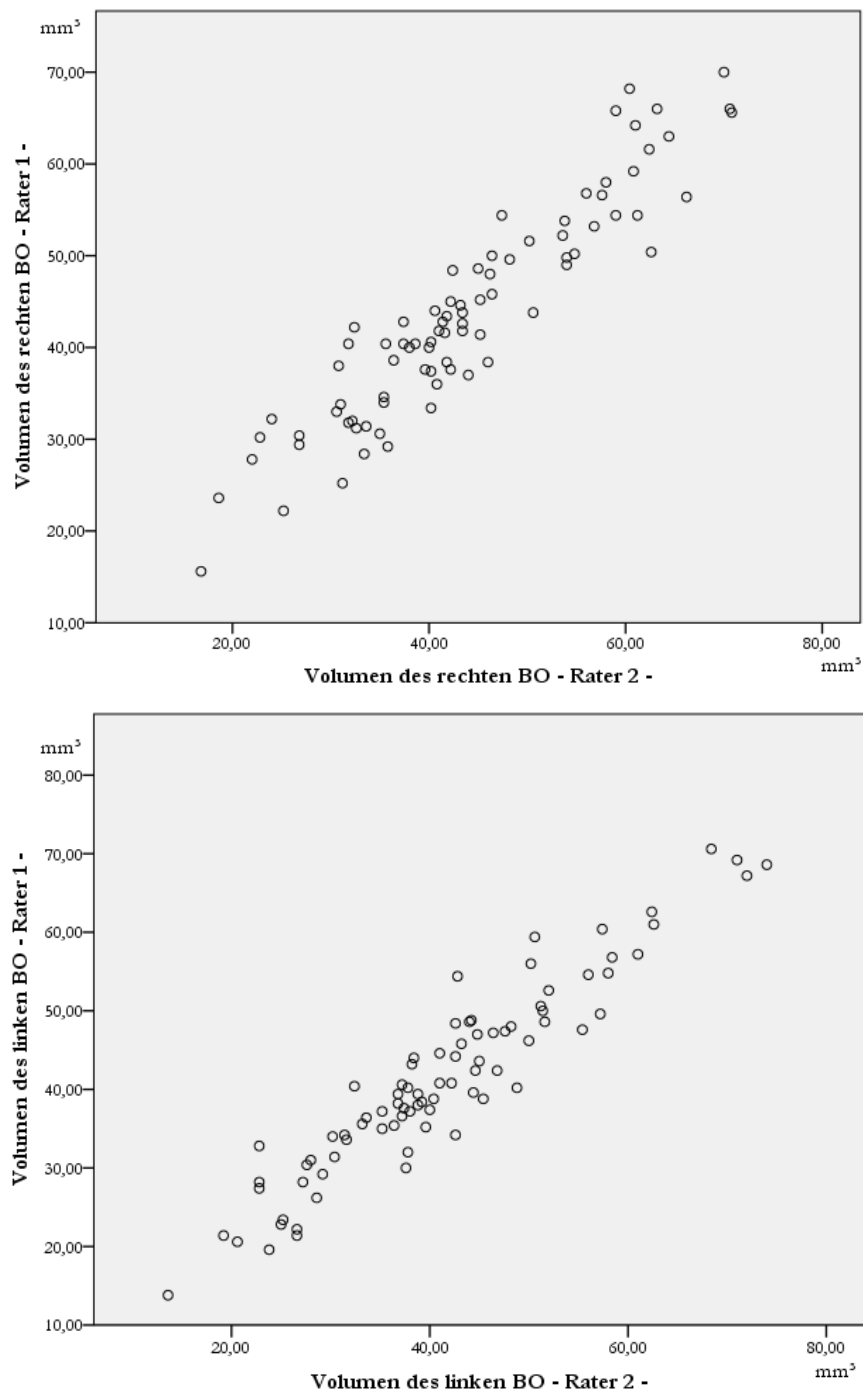


Abbildung 6

Interraterkorrelation der BO- Volumenmessung

(BO= Bulbus olfactorius, Volumen in mm^3 , Rater 1=K. Witt, Rater 2=L. Patschen)

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).

	Patienten		Kontrollen		T-Test (t=)	Signifikanz (p=)
	MW	SD	MW	SD		
BO rechts	42,1	11,6	46,6	12,3	-1,64	0,10
BO links	41,5	11,7	41,0	13,4	0,17	0,87
Gesamtvolumen	83,6	21,8	87,6	23,7	-0,77	0,45
größter BO	44,9	11,4	48,3	12,6	-1,26	0,21
kleinster BO	38,7	11,0	39,3	12,0	-0,20	0,84

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)

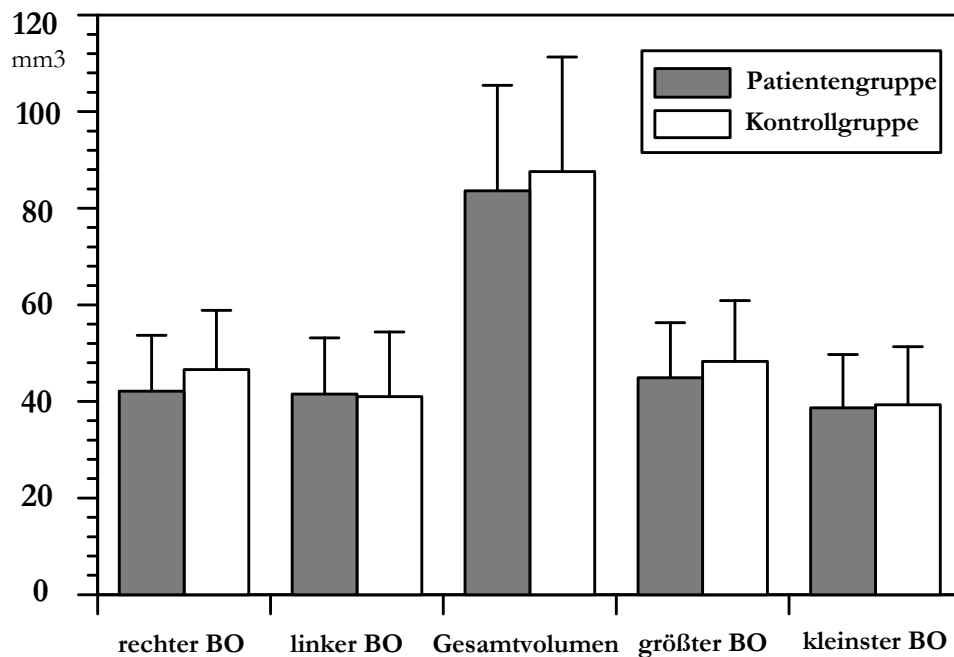


Abbildung 7 BO-Volumina (in mm³) im Gruppenvergleich: es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe (BO= Bulbus olfactorius)

2.5 Bulbus olfactorius -Volumen und Riechleistung

Die gemeinsame Analyse von Patienten- und Kontrollprobandendaten liefert keine signifikante Korrelation von Riechleistung und BO-Volumen. Bei getrennter Analyse der Gruppen findet sich jedoch ein Zusammenhang von Geruchsleistung und BO-Volumen in der Kontrollgruppe:

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 Geruchstestung 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-

tung sowie in der Identifikationstestung findet sich ein solch statistisch signifikanter Zusammenhang jedoch nicht ($p > 0,2$).

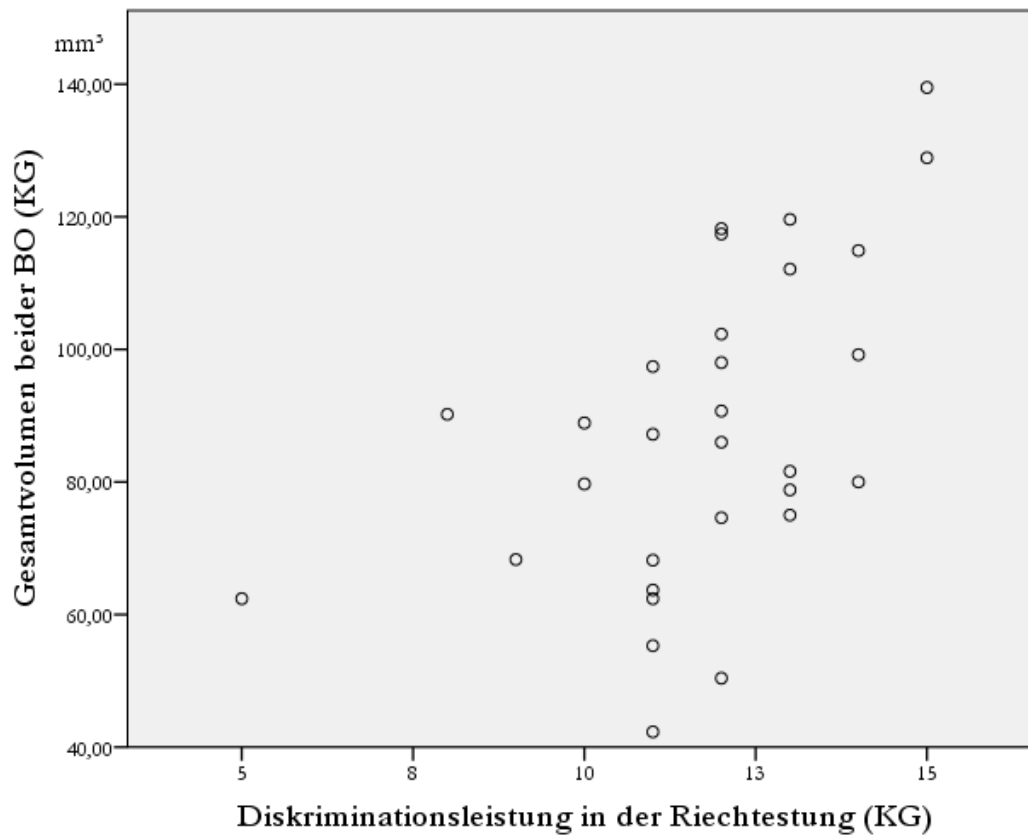


Abbildung 8 Korrelation von BO-Gesamtvolumen und Diskriminationsleistung in der Kontrollgruppe (KG= Kontrollgruppe, Gesamtvolumen= Summe aus rechtem und linkem Volumen, Diskriminationsleistung in Punkten)

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 kleinster BO ($r=0,00$, $r=-0,03$; $p > 0,7$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Bulbus olfactorius-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

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen keine signifikanten Volumenunterschiede des BO im Vergleich von Patienten- und Kontrollkollektiv. Somit widerlegen sie die vorangegangene Hypothese, dass es bei Patienten mit einem M. Parkinson zu einer Volumenminderung des BO kommt.

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 vorliegenden Ergebnisse der Geruchstestung lassen im Gruppenvergleich signifikant schlechtere Leistungen in der Patientengruppe erkennen. Diese Befunde bestätigen die vielfältigen vorangegangenen Studien zum Geruchsvermögen von Parkinson-Patienten (Hawkes et al. 1997; Doty et al. 1988; Doty 2007). In der hier präsentierten Untersuchung wiesen die Erkrankten in allen drei Teilbereichen und somit auch in der Gesamtpunktzahl der Geruchstestung im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant schlechtere Ergebnisse auf. Diese Beobachtungen stimmen mit den gut vergleichbaren Befunden von Daum et. al. und Boesveldt et. al. überein, die ebenfalls Beeinträchtigungen aller drei Teilbereiche (Daum et al. 2000) bzw. dem Diskriminations- und Identifikationsteil (Boesveldt et al. 2008) mit Hilfe der Sniffin` Sticks nachwiesen. Die Korrelationsanalyse der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten ergibt keine Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der Riechstörung und dem Schweregrad sowie der Dauer der Erkrankung. Diese Bilanz untermauert die Angaben vorangegangener Studien von Doty et. al. sowie Herting et. al., die übereinstimmende Ergebnisse anhand ähnlich großer Patientenkollektive erhoben (Doty et al. 1988; Herting et al. 2008b).

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.

Dieser Ausgang ist unerwartet, da der Befall des BO mit der parkinsontypischen Lewy-Körper-Pathologie neuropathologisch nachgewiesen ist und ein Neuronenuntergang im Nucleus olfactorius anterior durch Pearce et. al. belegt wurde (Braak et al. 2003; Pearce et al. 1995). Der besagte Neuronenverlust scheint zumindest jedoch nicht das Ausmaß zu erlangen, um zu einer kernspintomographisch messbaren Atrophie des BO zu führen. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen somit das Fazit einer Pilotstudie von Müller et. al. von 2005, die ein Kollektiv von 11 Parkinson-Patienten im Vergleich zu 9 Kontrollprobanden untersuchte (Mueller et al. 2005a). Die erwähnte Studie zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des BO- Volumens Parkinsonerkrankter im Vergleich zu gesunden, gleichaltrigen Kontrollprobanden. Bei dieser Studie wurde die auch hier verwendete Methode zur Messung des BO-Volumens genutzt sowie dieselben Volumenparameter analysiert, die allesamt keinen Hinweis auf einen Gruppenunterschied des BO-Volumens zeigten. Die geringe Probandenzahl der Studie von Müller et al. begründet jedoch den Verdacht auf eine eingeschränkte statistische Aussagekraft. Zu diesen und den eigenen Befunden abweichende Ergebnisse zeigten Wang et. al. aus Peking auf, die 29 Parkinson-Patienten und 29 Kontrollprobanden in Hinblick auf das BO-Volumen untersuchte (Wang et al. 2011). Die besagte Arbeit ermittelte signifikant kleinere BO-Volumina für die Patientengruppe, wobei lediglich das Volumen des im Seitenvergleich größeren BO („best“ volume) verglichen wurde. Die Untersuchung ist jedoch nur eingeschränkt mit der hier präsentierten Studie vergleichbar, da Unterschiede in Hinblick auf die kernspintomographischen Parameter vorliegen. Zur Vermessung des BO wurde jedoch auch die hier verwendete Methode genutzt, wobei die Ausmessung des BO-Volumens nur von einem Untersucher vorgenommen wurde. Die differenten Ergebnisse in Hinblick auf die hier präsentierte Studie könnten ferner auch auf der geringe Größe und andersartigen Ethnie des untersuchten Patientenkollektivs beruhen.

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-

lösung und hohe Schichtdicke der verwendeten Technik könnten zu Messungenauigkeiten führen, die eine geringgradige Volumenminderung des BO nicht zu erkennen geben (s. a. „Methodenkritik“). Mit Hilfe der verwendeten Messmethode gelang es jedoch bei Pathologien des peripheren Riechsystems wiederholt Volumenminderungen des BO bei verschiedenen Krankheitsbildern nachzuweisen (Abolmaali et al. 2002, Mueller et al. 2005b, Gudziol et al. 2009). In Hinblick auf den großen Stichprobenumfang ist ferner von einer guten statistischen Aussagefähigkeit der hier beschriebenen Ergebnisse auszugehen.

Nimmt man aus diesen Gründen an, dass es bei Parkinson-Patienten im Gegensatz zu Patienten mit posttraumatischem oder postinfektiösem Geruchsverlust zu keiner Atrophie des BO kommt, ist von divergenten pathologischen Mechanismen als Ursache der Riechstörungen auszugehen. Mehrere Studien an Patienten mit posttraumatischem oder postinfektiösem Geruchsverlust wiesen nämlich die Atrophie des BO als Charakteristikum von Schäden der peripheren Riechstrukturen nach. Dabei wird davon ausgegangen, dass es durch die Schädigung dieser peripheren Strukturen, wie Riechepithel oder Fila olfactoria zu einem verminderten Input in den BO kommt und somit zu einer Volumenminderung desselben (Mueller et al. 2005b). Der hier ermittelte Befund der fehlenden Atrophie des BO bei Parkinson-Patienten lässt somit annehmen, dass deren Riechstörungen nicht auf Schädigungen der peripheren Anteile des Riechsystems, sondern eher durch zentralnervöse Störungen bedingt sind. Diese Annahme wird durch die Befunde von Hummel et al. gestützt, die das Riechepithel Parkinsonerkrankter untersuchten und keine parkinsontypischen Veränderungen nachweisen konnten (Hummel et al. 2010).

Die hier präsentierten Ergebnisse könnten demnach darauf hinweisen, dass die Riechstörungen Parkinsonerkrankter eher auf Störungen der Weiterverarbeitung der Riecheindrücke zurückzuführen sind, die keine kernspintomographisch messbaren Strukturauffälligkeiten im BO verursachen. Diese wahrscheinlich funktionell gearteten Störungen könnten sowohl auf der Ebene des BO vorliegen, aber auch durch die gestörte zentrale Verarbeitung in kortikalen Riecharealen bedingt sein. Die Befunde von Huisman et. al. weisen eine vermehrte Anzahl dopaminergere Zellen im BO nach, die einen verstärkten hemmenden Einfluss auf die Geruchsverarbeitung haben und somit die erste Umschaltstation für Riecheindrücke stören könnten (Huisman et al. 2004). In Hinblick auf mögliche zentralnervöse funktionelle Störungen lieferte eine aktuelle Untersuchung von Moessnang et. al erste Ergebnisse. Die Untersuchung dieser Arbeitsgruppe mittels fMRT ergab charakteristische funktionelle Störungen in Form einer Hyperaktivität des piriformen Kortex und des orbitofrontalen Kortex und Störungen in sekundären Riecharealen (Moessnang et al. 2011).

Die vorliegende Untersuchung kann zusammengefasst somit proklamieren, dass es nicht möglich ist mittels der hier verwendeten kernspintomographischen Technik Volumenunterschiede des BO bei den hier untersuchten Parkinson-Patienten zu detektieren und diese für die Diagnostik zu nutzen. Geringgradige Volumenänderungen des BO sind jedoch aufgrund der anzunehmenden Messungenauigkeit nicht auszuschließen, weswegen Untersuchungen mittels höher auflösenden bildgebenden Techniken von Nöten wären, um auch kleinste Volumenminderungen ausschließen zu können. Dieses wäre aber auch mit einer nicht ausreichenden Praktikabilität im klinischen Alltag verbunden, das BO Volumen routinemäßig zu vermessen und diagnostische Schlüsse hieraus zu ziehen. Eine fehlende Atrophie des BO könnte darauf hinweisen, dass die Riechstörungen bei Parkinson-Patienten nicht auf einem Schaden der peripheren Anteile des Riechsystems beruhen, sondern durch funktionelle Störungen der Umschaltung im BO und/oder der zentralnervösen Weiterverarbeitung verursacht sind. Die weitere Untersuchung von Lokalisation und zeitlichem Verlauf der funktionellen Störung im Riechsystem könnte hierbei hinweisend auf die Genese der Riechstörungen und somit auch der gesamten Krankheitsprogression sein.

3.3 Bulbus olfactorius -Volumen und Riechleistungen

Ein weiteres Anliegen dieser Studie war es nachzuweisen, dass die Größe des BO-Volumens den Schweregrad der Geruchsminderung von Parkinson-Patienten abbildet. Ein Zusammenhang von BO- Volumen und Riechleistung konnte sowohl bei Patienten mit posttraumatischem und post-infektiösem Geruchsverlust (Mueller et al. 2005b; Rombaux et al. 2006) als auch bei gesunden Probanden (Buschhüter et al. 2008) nachgewiesen werden. Anders als bei den erwähnten Pathologien ergibt sich aus den nun vorliegenden Ergebnissen kein anatomisch funktioneller Zusammenhang zwischen dem BO-Volumen und der Riechleistung bei M. Parkinson.

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). Widersprüchlich 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 Patientengruppe vorliegt, davon ausgegangen werden muss, dass sich die Korrelation in der Patientengruppe nur eingeschränkt auswerten lässt.

Die Erklärung für den fehlenden Zusammenhang zwischen Riechleistung und BO-Volumen könnte darin bestehen, dass den Geruchsstörungen beim M. Parkinson im Vergleich zu posttraumatisch oder postinfektiös bedingten Riechstörungen eine abweichende Pathologie zugrunde liegt. Gudziol et. al. zeigten durch ihre Untersuchungen zur BO- Volumenänderung nach Behandlung einer chronischen Rhinosinusitis die Plastizität des BO (Gudziol et al. 2009). Nach Schädigung des Riechepithels durch die chronische Entzündung kam es zu einem Verlust an BO-Volumen. Nach Therapie der Entzündung ließ sich ein vergrößertes BO- Volumen messen. Bei postinfektiösem Geruchsverlust zeigte sich bei Rombaux et. al. das BO- Volumen als Anzeige für das residuelle Geruchsvermögen (Rombaux et al. 2006). Die Plastizität des BO ist wohlmöglich durch die Einwanderung von Zellen aus der subventrikulären Zone in den BO und einer Synaptogenese in demselben begründet (Buschhüter et al. 2008). Beim M. Parkinson liegt hingegen wohlmöglich keine Schädigung des olfactorischen Epithels vor sondern eine andersartige Störung auf Ebene des BO oder – eher wahrscheinlich – eine zentralnervöse Störungen. Hierbei könnte eine veränderte Zusammensetzung von Zelltypen im BO oder eine Störung kortikaler Areale eine Rolle spielen (s. o.) (Huisman et al. 2004; Moessnang et al. 2011). Diese Ursachen könnten die Riechstörungen bedingen ohne eine größere parallele Volumenabnahme des BO zu produzieren. In Hinblick auf die Kontrollgruppe findet sich der erwartete Zusammenhang von Riechleistung und BO-Volumen eines Probanden. So korreliert das Volumen des im Seitenvergleich größeren BO mit der Gesamtpunktzahl in der Sniffin`stick Testung (SDI-Wert) der gesunden Probanden. Die sehr umfangreiche Untersuchung von Buschhüter et. al, die 154 gesunde Probanden untersuchte, lieferte in Übereinstimmung hiermit eine Korrelation zwischen linken und rechten BO-Volumens und dem SDI-Score (Buschhüter et al. 2008). Ferner wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls einen Zusammenhang von Diskriminationsfähigkeit und BO-Volumen in der Kontroll-

gruppe nachgewiesen, der in der vorangegangenen Untersuchung von Buschhüter nicht das Maß der Signifikanz von $p < 0,05$ erreichte. Eine Erklärung hierfür könnte die Wahl des untersuchten Kollektivs sein. Die hier untersuchte Kontrollgruppe ist im Mittel 63 Jahre alt (Range: 46-75 Jahre), während die Studie von Buschhüter Probanden von 19 bis 79 Jahren einschloss. In Anbetracht der physiologischen Abnahme des BO-Volumens in der sechsten und siebten Lebensdekade (Buschhüter et al. 2008), könnte dieser Unterschied von Bedeutung sein. In dieser Hinsicht wäre es erforderlich weitere altersentsprechende normative Daten der BO-Volumina zu erheben, um sie mit Befunden bei altersassoziierten Erkrankungen vergleichen zu können. Andererseits spricht die gezeigte Korrelation zwischen der Riechleistung und dem BO-Volumen bei den Kontrollen dafür, dass die Methodik der vorliegenden Arbeit sensitiv ist, da in einem kleineren Kollektiv die Daten einer vorherigen Studie (Buschhüter et al. 2008) repliziert werden konnten.

Zusammengefasst zeigen die Korrelationsanalysen keinen anatomisch funktionellen Zusammenhang von Geruchsstörungen und dem BO- Volumen bei den untersuchten Parkinson-Patienten. Dies schließt prognostische Vorhersagen über das Ausmaß der Geruchsstörung mittels der hier angewandten kernspintomographischen Messmethoden aus und erhärtet den Verdacht auf fluktuierende Störungen der kortikalen Verarbeitung als Ursache für die Geruchsstörungen bei Parkinson- Patienten.

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

rechte Seite jedoch nicht bestand (Mueller et al. 2005a). Weitere Studien zu dem Zusammenhang von BO-Volumina und Erkrankungsdauer beim M. Parkinson liegen nicht vor.

Zum anderen wies auch der Schweregrad der Erkrankung, gemessen anhand des UPDRS- Scores und dem Hoehn und Jahr- Stadium entgegen den vorangegangenen Erwartungen keine Beziehung zum Volumen des BO auf. Dies bestätigt das Fazit der Pilotstudie von Mueller et. al., die ein kleineres Patientenkollektiv untersuchten.

In Hinblick auf eine mögliche beschränkte Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse, muss erwähnt werden, dass keine Differenzierung der drei klinischen Subtypen des idiopathischen Parkinsonsyndroms vorgenommen wurde. Die Krankheit lässt sich klinisch in den Tremordominanten-, den Akinetisch-rigiden- und den Äquivalenztyp unterteilen. Da jedoch die Studie von Mueller et. al. (Müller et al. 2002) nachwies, dass sich die klinischen Subtypen hinsichtlich ihres Riechvermögens nicht unterscheiden, wurde bei dieser Arbeit auf eine Differenzierung verzichtet. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass bei einem dieser Subtypen ein Zusammenhang von BO- Volumen und den klinischen Parameter vorliegt, da Ondo et. al. eine geringgradigere Riechstörung bei PD- Patienten mit Tremordominanztyp und positiver Familienanamnese für Tremorleiden gezeigt haben (Ondo und Lai 2005). Gerade die familiäre Belastung einer Tremorerkrankung ist besonders typisch für den essentiellen Tremor (ET) und die Vermutung liegt nahe, dass auch ET Patienten mit in die Studie eingeschlossen wurden, was deren unbeeinträchtigtes Riechvermögen erklären mag. Ferner könnte der Verdacht geäußert werden, dass die Angaben der Krankheitsdauer bei einer bekanntermaßen langen Dauer zwischen beginnender Symptomatik und Stellung der Erstdiagnose ungenau sein könnten. Um hier mögliche Ungenauigkeiten zu vermeiden, wurden hier sowohl die Dauer seit Beginn der subjektiven Krankheitssymptomatik und die Dauer seit der offiziellen ärztlichen Erstdiagnose erfragt.

Nimmt man nun eine gute Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse an, könnte dieser Befund einen weiteren Hinweis auf die Ätiologie der Riechstörungen bei M. Parkinson liefern: Die olfactory-vector-Hypothese postuliert, dass bisher unbekannte Pathogene, wie Toxine oder Viren über das olfaktorische System in das zentrale Nervensystem gelangen und dort die nachfolgende Symptomatik des M. Parkinson verursachen (Doty 2008) . Dies würde den Befall des BO schon im frühen Krankheitsstadium erklären. Eine weitere Möglichkeit ist, dass sich die Pathologie im Riechsystem nachfolgend zum bestehenden neurodegenerativen Prozess im zentralen Nervensystem entwickelt. Hier würde man dann einen späten Beginn der Riechstörungen und eine Abhängigkeit von klinischem Schweregrad und Krankheitsdauer erwarten. Der hier ermittelte Befund, dass keine Zusammenhänge zwischen klinischer Symptomatik und Schweregrad von Riechstörung und BO-Volumenminderung bestehen, würde damit eher die olfactory-vector-Hypothese

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.

Die vorliegende Studie ergibt somit erstens, dass das BO-Volumen nicht den klinischen Schweregrad der Erkrankung und das Erkrankungsstadium widerspiegelt und somit nicht für die Verlaufsbeobachtung sowie Prognostik zu nutzen ist. Ferner liefert der Befund einen weiteren Hinweis auf den Verlauf der Schädigung des Riechsystems bei M. Parkinson und stützt die olfactory-vector- Hypothese.

3.5 Methodenkritik

Patientenkollektiv

In Hinblick auf das untersuchte Patientenkollektiv muss betont werden, dass hier allesamt Patienten des Neurozentrums in Kiel untersucht wurden. Daher handelt es sich möglicherweise in Bezug auf Diagnosesicherung, Therapiebeginn sowie Qualität der medikamentösen Therapie um ein in gewissermaßen ausgewähltes Kollektiv von Patienten. Der überwiegende Teil der Patienten erhält eine langfristige und regelmäßige dopaminerge Behandlung, welche natürlich Einfluss auf die erhobenen Ergebnisse haben könnte. Doty et. al. fanden jedoch keinen Zusammenhang von dopaminergem Medikation und den Riechstörungen (Doty et al. 1992). Auch wurde für den überwiegenden Teil der Medikamente kein Einfluss auf die Krankheitsprogression nachgewiesen. Die Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms basiert auf klinischen Diagnosekriterien, wobei eine gewisse Fehlerquote in Hinblick auf eine tatsächlich neuropathologisch gesicherte Diagnose anzunehmen ist (Hughes et al. 1992).

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 Messfehlern. 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

für Messfühler. Nach der von Abolmaali et.al. beschriebenen und hier verwendeten Messmethode wird der Kalibersprung zwischen BO und dem Tractus olfactorius für die Erkennung der hinteren Begrenzung des BO genutzt. Die anatomische Grenze ist jedoch nicht bei jedem Individuum immer deutlich erkennbar und so eine mögliche Ursache für Messungenauigkeiten.

Diesen Zweifeln stehen jedoch die akzeptablen Interraterkorrelationen entgegen, die sich sowohl für vorangegangene Untersuchungen als auch für die hier erhobenen Messungen ergab. Die hier erhobenen Interraterkorrelationen von rechts $r=0,934$ bzw. links $r=0,945$ und die Korrelationen von Yousem, Mueller und Gudziol et. al., die allesamt die Vermessung des BO- Volumens nach der Beschreibung von Abolmaali durchführten, weisen auf eine gute Messbarkeit des BO- Volumens hin. Sie wiesen Interraterkorrelationen von bis zu $r= 0,96$ auf (Yousem et al. 1998; Gudziol et al. 2009; Mueller et al. 2005a). Die Interraterkorrelationen der vorliegenden Studie sprechen für ein valide erhobenes BO-Volumen. Ferner spricht die signifikante Korrelation zwischen den BO-Volumina und den Riechleistungen der gesunden Probanden für eine gute Messgenauigkeit, da diese Korrelation bei einer geringeren Probandenzahl in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte. Doch gilt es in Hinblick auf die beschriebenen Aspekte die angewandte Methode kritisch zu hinterfragen und nach möglichen schärferen Messmethoden zur Messung des BO-Volumens zu fahnden.

3.6 Ausblick

Der M. Parkinson stellt Forschung und Klinik bis heute vor eine Vielzahl von offenen Fragen, doch gibt es hierbei besonders einen Aspekt, der für die Zukunft der Forschung und Patientenversorgung entscheidend sein könnte. Ein großes Problem stellt nämlich die Tatsache dar, dass Forschung und Klinik der Krankheitsprogression immerzu nachfolgen. Die klinisch offensichtlichen motorischen Symptome, verursacht durch den Zelluntergang in der Substantia nigra, die das Krankheitsbild prägen, treten erst zu einem Zeitpunkt auf, an dem ein Großteil dieser Zellen untergegangen ist (Riederer und Wuketich 1976). Die Pathologie der Erkrankung hat jedoch schon Jahre vorher begonnen und diverse Regionen des zentralen Nervensystems beschädigt. Es ist also dringend ein diagnostisches Mittel gebraucht, welches eine Detektion von frühen prämotorischen Stadien der Erkrankung ermöglicht. Dies würde die Möglichkeit bieten Risikofaktoren, prädisponierte Personen und vor allem therapeutische Ansätze zu erkennen.

Das Fazit der vorliegenden Studie fällt in dieser Hinsicht leider vorerst ernüchternd aus. Das Volumen des BO bei Parkinson-Patienten erschien hier als nicht messbar vermindert und korrelierte nicht mit den untersuchten Krankheitsparametern und wird so weder für Diagnostik noch für Verlaufskontrollen oder Prognostik nutzbar sein. Doch auch nach diesem negativen Ergebnis sollte der BO nicht aus dem Blickfeld der Forschung geraten. Denn der BO ist eine der Regionen, deren Befall zu Beginn der Pathologie steht (Braak et. al. 2003).

Doch anscheinend ist nicht die Volumenminderung das gesuchte diagnostische Maß. Möglicherweise könnten eher strukturelle Veränderungen des BO aufgedeckt und für die Bildgebung beim M. Parkinson herangezogen werden. In diesem Hinblick lohnt sich ein Blick auf die Ansätze zur Substantia nigra. Die Substantia nigra zeigt nämlich ebenfalls keine kernspintomographisch messbare Volumenminderung, obwohl sie doch wie der BO ohne Zweifel von der Pathologie betroffen ist. Aber diese pathologisch nachgewiesenen Veränderungen bewirken auch bei der Substantia nigra anscheinend keine ausgeprägte Volumenminderung (Oikawa et. al. 2002). Also liegt hier ebenfalls das Hauptaugenmerk auf der Aufdeckung von Strukturveränderungen. Hierfür konnte z. B. der transkranielle Ultraschall genutzt werden. Berg et. al. konnten hier deutliche Veränderungen der Echogenität der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten darstellen (Berg et. al. 2001). Doch erscheint diese Methode für die Untersuchung des BO wenig erfolgsversprechend, da zu vermuten ist, dass die Veränderungen in der Echogenität der Substantia nigra auf den veränderten Gehalt von Eisen zurückzuführen ist, welcher im BO nicht zu erwarten ist (Berg et. al. 2001) und zudem der BO mittels Ultraschalltechnik nicht darstellbar ist. Schwarz et. al. gelang es die paramagnetischen Eigenschaften von Melanin für eine optimierte „neuromelanin-sensitive“ Bildgebung im 3 Tesla MRT zu nutzen. Mit dieser Technik konnten Signalveränderungen der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten nachgewiesen werden, die sogar mit der Krankheitsprogression korrelierten (Schwarz et. al. 2011). Doch scheint diese Technik in Hinblick auf den BO aufgrund seines fehlenden Melaningehaltes nicht anwendbar, zudem könnte die Nähe zu knöchernen Strukturen bei dieser Methodik ein Problem darstellen. Cho et. al. gelang es ebenfalls strukturelle Veränderungen der Substantia nigra aufzudecken. Sie nutzten ein 7 Tesla MRT und zeigten hiermit signifikante Veränderungen von Form und Kontur der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten auf (Cho et. al. 2011). Hier gelang es ebenfalls einen funktionell anatomischen Zusammenhang nachzuweisen, denn die Ausprägung der strukturellen Veränderungen der Substantia nigra korrelierten mit dem UPDRS Score des Patientenkollektivs. Eine mit der Studie von Cho et. al. vergleichbare strukturelle Untersuchung des BO mit Hilfe von höher auflösenden, genaueren MR- Methoden scheint daher auch in Hinblick auf den BO erfolgsversprechend. Doch auch das Bildmaterial der hier beschriebenen Studie gewährte einen Einblick in die strukturel-

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.

Neben den bildgebenden Ansätzen scheint in Hinblick auf die eingangs erwähnten Ziele auch die weitere eingehende Untersuchung der Riechstörungen als ein ausgesprochen hoffnungsvoller Ansatz. Riechstörungen stehen wie der Befall des BO zu Beginn des M. Parkinson und sollten daher weiterhin in den Fokus gerückt werden (Herting et. al. 2008a). Die vorliegende Studie bewies ja abermals die häufigen und ausgeprägten Störungen des Geruchssinns sowie die gute Objektivierbarkeit dieser Einschränkungen. Die Riechstörungen und weitere Frühsymptome wie kognitive Störungen und die REM- Schlafstörungen weisen ein großes Potential zur Aufdeckung von prämotorischen Stadien auf (Muslimovic et. al. 2005, Stiasny-Kolster et. al. 2005, Focke und Trenkwalder 2010). In Zusammenschau der aktuellen Forschungsergebnisse ist sogar eine mögliche „Testbatterie“ vorstellbar, die die Vielzahl von Frühsymptomen kombiniert. Eine so aufgestellte Batterie in Kombination mit bildgebenden Methoden könnte als erster Schritt an genetisch vorbelasteten Personen auf ihren positiven Vorhersagewert hin getestet werden und in Folge an einem größeren Kollektiv prospektiv untersucht werden. Die Identifikation von frühen Krankheitsstadien würde dem Fortkommen der zukünftigen Forschung den Grundstein legen, um Risikofaktoren und Krankheitsprogression zu erkennen und sie in einem zweiten Schritt zu modifizieren.

4 Zusammenfassung

Einschränkungen des Geruchssinns sind häufig und schon im Frühstadium des Morbus Parkinson ausgeprägt. Neuropathologische Untersuchungen wiesen schon in frühen Erkrankungsstadien einen Befall des Bulbus olfactorius mit der parkinson-typischen Lewy-Körper-Pathologie nach. Diese Studie befasste sich mit der Frage, ob der neuropathologisch nachgewiesene Befall des Bulbus olfactorius und die Riechstörungen Parkinsonerkrankter mit einer kernspintomographisch messbaren Volumenminderung des Bulbus olfactorius einhergehen. Ferner sollte untersucht werden, ob das Bulbus olfactorius-Volumen mit den Riechleistungen der Patienten und klinischen Parametern wie Erkrankungsdauer und Schweregrad der Symptomatik in Zusammenhang steht.

Es wurden 52 Parkinson-Patienten sowie 31 gesunde gleichaltrige Kontrollprobanden untersucht. Bei allen Teilnehmern wurde mittels MRT das Volumen des Bulbus olfactorius beider Seiten anhand von koronaren Schichten einer T2 Drive Sequenz der Frontobasis von zwei unabhängigen, zu den klinischen Informationen geblindeten Untersuchern bestimmt. Es wurde jeweils der Mittelwert der beiden Untersucher verwendet und das Gesamtvolumen sowie Volumen des im Seitenvergleich größten und kleinsten Bulbus olfactorius errechnet. Die Riechtestung erfolgte mit der „Sniffin` Sticks“- Testbatterie, bestehend aus Schwellentestung, Diskriminations- und Identifikationstestung. In der Patientengruppe wurden klinische Daten wie Erkrankungsdauer, motorischer Schweregrad und Erkrankungsstadium erhoben.

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 $41,5 \text{ mm}^3$ für die rechte bzw. $42,1 \text{ mm}^3$ für die linke Seite. Sie unterschieden sich somit nicht signifikant von den Volumina der Kontrollgruppe, die rechts im Mittel bei $46,6 \text{ mm}^3$ bzw. links bei $41,0 \text{ mm}^3$ 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.

Mittels der verwendeten Methode gelingt es also nicht eine Volumenminderung des Bulbus olfactorius bei Parkinson-Patienten nachzuweisen. Dieser hier erhobene negative Befund zeigt somit, dass die durch pathologische Untersuchungen bekannten Veränderungen des Bulbus olfactorius bei Parkinson-Patienten nicht zu einer kernspintomographisch messbaren Volumenminderung führen bzw. nicht das Ausmaß erreichen, um durch die verwendete Methode detektiert werden zu können. Die Vermessung des Bulbus olfactorius- Volumens anhand dieser Technik steht demnach nicht für die Diagnostik eines M. Parkinson zur Verfügung. In Hinblick auf die ausgeprägten Riechstörungen der Patienten deutet dieser Befund auf eine reine Funktionsstörung ohne im MRT erkennbare Strukturauffälligkeiten des Bulbus olfactorius oder eine Störung nachgeschalteter Riechareale bei Patienten mit Morbus Parkinson hin. Zwischen dem Volumen des Bulbus olfactorius und Geruchsvermögen, Erkrankungsdauer sowie klinischem Schweregrad der Erkrankung findet sich ferner kein Zusammenhang, weshalb die Messung des Bulbus olfactorius- Volumens nicht für Verlaufsbeobachtung, Diagnostik und Prognose bei Parkinson- Patienten genutzt werden kann.

5 Literaturverzeichnis

- Abolmaali, N. D.;** Hietschold, V.; Vogl, T. J.; Hüttenbrink, K.-B.; Hummel, T. (2002) MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. In: *AJNR Am J Neuroradiol*, S. 157–164.
- AWMF online - S2-Leitlinie HNO: Riechstörungen** (2009). Online verfügbar unter <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/017-050.htm>, zuletzt aktualisiert am 09.10.2009, zuletzt geprüft am 13.10.2010.
- Baba, M.;** Nakajo, S.; Tu, P. H.; Tomita, T.; Nakaya, K.; Lee, V. M. et al. (1998) Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. In: *Am. J. Pathol.*, S. 879–884.
- Bähr, M.;** Frotscher, M.; Duus, P. (2009): *Neurologisch-topische Diagnostik. Anatomie, Funktion, Klinik. 9., überarb. Aufl.* Stuttgart: Thieme, S.129-132
- Berg, D.;** Siefker, C.; Becker, G. (2001) Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. In: *J. Neurol.*, S. 684–689.
- Boesveldt, S.;** Verbaan, D.; Knol, D. L.; Visser, M.; van Rooden, S. M.; van Hilten, J. J.; Berendse, H. W. (2008) A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. In: *Mov. Disord.*, S. 1984–1990.
- Braak, H.;** Del Tredici, K.; Rüb, U.; Vos, R. A. I. de; Jansen Steur, E. N. H.; Braak, E. (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. In: *Neurobiol. Aging*, S. 197–211.
- Buschhüter, D.;** Smitka, M.; Puschmann, S.; Gerber, J. C.; Witt, M.; Abolmaali, N. D.; Hummel, T. (2008) Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. In: *Neuroimage*, S. 498–502.
- Cho, Z.-H.;** Oh, S.-H.; Kim, J.-M.; Park, S.-Y.; Kwon, D.-H.; Jeong, H.-J. et al. (2011) Direct visualization of Parkinson's disease by in vivo human brain imaging using 7.0T magnetic resonance imaging. In: *Mov. Disord.*, S. 713–718.
- Damier, P.;** Hirsch, E. C.; Agid, Y.; Graybiel, A. M. (1999) The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. In: *Brain*, S. 1437–1448.
- Daum, R. F.;** Sekinger, B.; Kopal, G.; Lang, C. J. (2000) [Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease]. In: *Nervenarzt*, S. 643–650.
- Del Tredici, K.;** Rüb, U.; Vos, R. A. I. de; Bohl, J. R. E.; Braak, H. (2002) Where does parkinson disease pathology begin in the brain? In: *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, S. 413–426.
- 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. In: *Neurology*, S. 1237–1244.

- 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. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, S. 138–142.
- Doty, R. L.** (2007) Olfaction in Parkinson's disease. In: *Parkinsonism Relat. Disord.*, S. S225-8.
- Doty, R. L.** (2008) The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? In: *Ann. Neurol.*, S. 7–15.
- Doty, R. L.** (2009): The olfactory system and its disorders. In: *Seminars in neurology*, Jg. 29, H. 1, S. 74–81.
- Fahn S Elton RL** (1987) Recent developments in Parkinson`s disease. Florham park.
- Focke, N. K.;** Trenkwalder, C. (2010) Idiopathic REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease--two sides of one coin? In: *Sleep*, S. 731–732.
- 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. In: *J Psychiatr Res*, S. 189–198.
- Gibb, W. R.** (1991) Neuropathology of the substantia nigra. In: *Eur. Neurol.*, S. 48–59.
- Gudziol, V.;** Buschhüter, D.; Abolmaali, N.; Gerber, J.; Rombaux, P.; Hummel, T. (2009) Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis--a longitudinal study. In: *Brain*, S. 3096–3101.
- Haehner, A.;** Hummel, T.; Reichmann, H. (2009) Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. In: *Expert Rev Neurother*, S. 1773–1779.
- Hawkes, C. H.;** Shephard, B. C.; Daniel, S. E. (1997) Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, S. 436–446.
- Herting, B.;** Bietenbeck, S.; Scholz, K.; Hähner, A.; Hummel, T.; Reichmann, H. (2008a) [Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: its role as a new cardinal sign in early and differential diagnosis]. In: *Nervenarzt*, S. 175–184.
- Herting, B.;** Schulze, S.; Reichmann, H.; Haehner, A.; Hummel, T. (2008b) A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease. In: *J. Neurol.*, S. 367–370.
- Hoehn, M. M.;** Yahr, M. D. (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. In: *Neurology*, S. 427–442.
- 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. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, S. 181–184.
- Huisman, E.;** Uylings, H. B. M.; Hoogland, P. V. (2004) A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. In: *Mov. Disord.*, S. 687–692.

- Hummel, T.;** Witt, M.; Reichmann, H.; Welge-Luessen, A.; Haehner, A. (2010) Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. In: *J. Neurol. Sci.*, S. 119–122.
- Kauffmann, G. W.;** Moser, E.; Sauer, R. (2006) *Radiologie. Mit 115 Tabellen ; Fragen und Antworten.*
- Kobal, G.;** Hummel, T.; Sekinger, B.; Barz, S.; Roscher, S.; Wolf, S. (1996) "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. In: *Rhinology*, S. 222–226.
- Kobal, G.;** Klimek, L.; Wolfensberger, M.; Gudziol, H.; Temmel, A.; Owen, C. M. et al. (2000): Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. In: *Eur. Arch. of Otorhinolaryngol. Jg.* 257, H. 4, S. 205–211.
- Moessnang, C.;** Frank, G.; Bogdahn, U.; Winkler, J.; Greenlee, M. W.; Klucken, J. (2011) Altered activation patterns within the olfactory network in Parkinson's disease. In: *Cereb. Cortex*, S. 1246–1253.
- Mueller, A.;** Muengersdorf, M.; Reichmann, H.; Strehle, G.; Hummel, T. (2002) Olfactory function in Parkinsonian syndromes. In: *J Clin Neurosci*, S. 521–524.
- Mueller, A.;** Abolmaali, N. D.; Hakimi, A. R.; Gloeckler, T.; Herting, B.; Reichmann, H.; Hummel, T. (2005a) Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. In: *J Neural Transm*, S. 1363–1370.
- Mueller, A.;** Rodewald, A.; Reden, J.; Gerber, J.; Kummer, R. von; Hummel, T. (2005b) Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. In: *Neuroreport*, S. 475–478.
- Müller, B.;** Larsen, J. P.; Wentzel-Larsen, T.; Skeie, G. O.; Tysnes, O.-B. (2011) Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. In: *Mov. Disord.*, S. 65–72.
- Muslimovic, D.;** Post, B.; Speelman, J. D.; Schmand, B. (2005) Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. In: *Neurology*, S. 1239–1245.
- Nitz, W. R.** (2007) *Praxiskurs MRT. Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele.* 1. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Oikawa, H.;** Sasaki, M.; Tamakawa, Y.; Ehara, S.; Tohyama, K. The substantia nigra in Parkinson disease: proton density-weighted spin-echo and fast short inversion time inversion-recovery MR findings. In: *AJNR Am J Neuroradiol*, S. 1747–1756.
- Ondo, W. G.;** Lai, D. (2005) Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition? In: *Mov. Disord.*, S. 471–475.
- Pearce, R. K.;** Hawkes, C. H.; Daniel, S. E. (1995) The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. In: *Mov. Disord.*, S. 283–287.

- Reichmann, H.;** Schneider, C.; Löhle, M. (2009) Non-motor features of Parkinson's disease: depression and dementia. In: *Parkinsonism Relat. Disord.*, S. 887-92.
- Reichmann, H.** (2011) View point: Etiology in Parkinson's disease. Dual hit or spreading intoxication. In: *Journal of the neurological sciences*
- Riederer, P.;** Wuketich, S. (1976) Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. In: *J. Neural Transm.*, S. 277–301.
- Rombaux, P.;** Mouraux, A.; Bertrand, B.; Nicolas, G.; Duprez, T.; Hummel, T. (2006) Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. In: *Laryngoscope*, S. 436–439.
- Schild, H. H.;** (1997) *MRI made easy*. 2. Aufl. Berlin: Schering Aktiengesellschaft.
- Schünke, M.;** Schulte, E.; Schumacher, U; Voll, M.; Wesker, K. (2009) *Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 115 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 372-373
- Schwarz, S. T.;** Rittman, T.; Gontu, V.; Morgan, P. S.; Bajaj, N.; Auer, D. P. (2011) T1-weighted MRI shows stage-dependent substantia nigra signal loss in Parkinson's disease. In: *Mov. Disord.*, S. 1633–1638.
- Stiasny-Kolster, K.;** Doerr, Y.; Möller, J. C.; Höffken, H.; Behr, T. M.; Oertel, W. H.; Mayer, G. (2005) Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. In: *Brain*, S. 126–137.
- Wang, J.;** You, H.; Liu, J.-F.; Ni, D.-F.; Zhang, Z.-X.; Guan, J. (2011) Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. In: *AJNR Am J Neuroradiol*, S. 677–681.
- Werz, K.;** Braun, H.; Vitha, D.; Bruno, G.; Martirosian, P.; Steidle, G.; Schick, F. (2011) [Relaxation times T1, T2, and T2* of apples, pears, citrus fruits, and potatoes with a comparison to human tissues.]. In: *Z Med Phys*.
- Wolfensberger, M.;** Schnieper, I.; Welge-Lüssen, A. (2000): Sniffin'Sticks: a new olfactory test battery. In: *Acta oto-laryngologica*, Jg. 120, H. 2, S. 303–306.
- Yousem, D. M.;** Geckle, R. J.; Bilker, W. B.; Doty, R. L. (1998) Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, S. 546–555.
- Ziemssen, T.;** Reichmann, H. (2007) Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. In: *Parkinsonism Relat. Disord.*, S. 323–332.

6 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
<hr/>		
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 6-10 Zigaretten 11-20 Zigaretten mehr als 20 Zigaretten
seit wann? _____

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 genauso 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

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

Wenn ja: Heuschnupfen Erkältung Sonstiges: _____

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.
- 4 Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht alleine gelassen werden.

2. Denkstörungen (als Folge von Demenz oder Medikamentenintoxikationen)

- 0 Keine.
- 1 Lebhaftige 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 Psychose. 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. Schmerzhaft Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

- 0 Keine schmerzhaften Dyskinesien.
- 1 Leicht.
- 2 Mäßig.
- 3 Stark.
- 4 Ausgeprägt.

35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen

- 0 Nein.
- 1 Ja.

B) Klinische Fluktuationen

36. Gibt es nach einer Medikamenteneinnahme zeitlich vorhersagbare "Off"-Perioden?

- 0 Nein.
- 1 Ja.

37. Gibt es zeitlich nicht vorhersagbare "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?

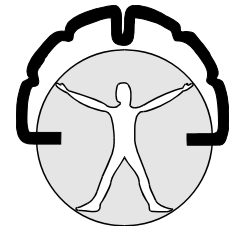
- 0 0 Nein.
- 1 Ja.

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:

0= Normal	0	<input type="checkbox"/>
1= Leichter Verlust an Ausdruck, Deutlichkeit und/oder Lautstärke	1	<input type="checkbox"/>
2= Monoton, verwaschen aber verständlich; mäßig beeinträchtigt	2	<input type="checkbox"/>
3= Deutlich beeinträchtigt, schwer verständlich	3	<input type="checkbox"/>
4= Unverständlich	4	<input type="checkbox"/>

19. Gesichtsausdruck

0= Normal	0	<input type="checkbox"/>
1= Minimale Hypomimie, könnte als „Poker Face“ noch normal sein	1	<input type="checkbox"/>
2= Leichte aber sichere Verminderung des Gesichtsausdruckes	2	<input type="checkbox"/>
3= Mäßige Hypomimie; der Mund ist zeitweise nicht geöffnet	3	<input type="checkbox"/>
4= Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht; der Mund steht mindestens ½ cm offen	4	<input type="checkbox"/>

20. Ruhetremor:

	Arme		Beine		Kopf
	re.	li..	re.	li..	
0= Nicht vorhanden	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1= Leicht und selten vorhanden	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2= Geringe Amplitude und ständig vorhanden. Oder mäßige Amplitude aber nur zeitweise vorhanden	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3= Mäßige Amplitude und meist vorhanden	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4= Große Amplitude und meist vorhanden	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21. Halte- und Aktionstremor

	Arme	
	re.	li..
0= Nicht vorhanden	0	<input type="checkbox"/>
1= Leicht, nur bei Willkürbewegungen vorhanden	1	<input type="checkbox"/>
2= Mäßige Amplitude, bei Willküraktivität vorhanden	2	<input type="checkbox"/>
3= Mäßige Amplitude, bei Willküraktivität und bei Halteinnervation vorhanden	3	<input type="checkbox"/>
4= Große Amplitude, behindert beim Essen	4	<input type="checkbox"/>

22. Rigor: (beurteilt aufgrund passiver Bewegung der großen Gelenke, während der Patient entspannt sitzt. Das „Zahnrad- phänomen“ wird vernachlässigt)

	Arme		Beine		Kopf
	re.	li..	re.	li..	
0= Nicht vorhanden	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1= Leicht oder nur feststellbar, wenn durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen provoziert	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2= Leichter bis mäßiger Rigor	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3= Starker Rigor, aber die Endstellung der Gelenke wird ohne Schwierigkeiten erreicht	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4= Schwerer Rigor, die Endstellung der Gelenke kann nur mit Schwierigkeiten erreicht werden.	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23. Finger-Tippen: (Der Patient tippt Zeigefinger und Daumen einer Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude aufeinander. Jede Hand wird einzeln geprüft)

	re.	li..
0= Normal	0	<input type="checkbox"/>
1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude.	1	<input type="checkbox"/>
2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich	2	<input type="checkbox"/>
3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung	3	<input type="checkbox"/>

- 4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden. 4
- 24. Handbewegungen:** (Der Patient öffnet und schließt die Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude. Jede Hand wird einzeln geprüft)
- | | re. | li.. |
|--|----------------------------|--------------------------|
| 0= Normal | 0 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude | 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich | 2 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung | 3 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden | 4 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- 25. Rasche Wendebewegung der Hände:** (Gleichzeitige Pronations/Supinations-Bewegung beider Hände, waagrecht oder senkrecht, mit größtmöglicher Amplitude)
- | | re. | li.. |
|--|----------------------------|--------------------------|
| 0= Normal | 0 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude | 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich | 2 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung | 3 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden | 4 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- 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)
- | | re. | li.. |
|--|----------------------------|--------------------------|
| 0= Normal | 0 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude | 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich | 2 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung | 3 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden | 4 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- 27. Vom Stuhl aufstehen:** (Der Patient versucht sich von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Lehne zu erheben, wobei die Arme auf der Brust verschränkt gehalten werden)
- | | |
|---|----------------------------|
| 0= Normal | 0 <input type="checkbox"/> |
| 1= Langsam, benötigt eventuell mehr als einen Versuch | 1 <input type="checkbox"/> |
| 2= Stützt sich an den Armlehnen ab | 2 <input type="checkbox"/> |
| 3= Fällt leicht zurück, braucht möglicherweise mehr als einen Versuch, aber kann ohne Hilfe aufstehen | 3 <input type="checkbox"/> |
| 4= Kann ohne Hilfe nicht aufstehen | 4 <input type="checkbox"/> |
- 28. Haltung:**
- | | |
|---|----------------------------|
| 0= Normal aufrecht | 0 <input type="checkbox"/> |
| 1= Nicht ganz aufrecht, leicht gebeugt; könnte bei einem älteren Menschen normal sein | 1 <input type="checkbox"/> |
| 2= Mäßig gebeute Haltung, eindeutig pathologisch; eventuell leicht zur Seite geneigt | 2 <input type="checkbox"/> |
| 3= Stark gebeute Haltung mit Kyphose; eventuell mäßig zu einer Seite geneigt | 3 <input type="checkbox"/> |
| 4= Ausgeprägte Flexion mit extrem abnormer Haltung | 4 <input type="checkbox"/> |
- 29. Gang:**
- | | |
|--|----------------------------|
| 0= Normal | 0 <input type="checkbox"/> |
| 1= Geht langsam, schlurft eventuell kleinschrittig, aber keine Starthemmung oder Propulsionstendenz | 1 <input type="checkbox"/> |
| 2= Gang erschwert, aber keine oder nur geringe Hilfe notwendig; Starthemmung, Kurzschrittigkeit oder Propulsions-tendenz ist möglich | 2 <input type="checkbox"/> |
| 3= Schwere Gangstörung, Hilfe erforderlich | 3 <input type="checkbox"/> |
| 4= Gehen auch mit Hilfe nicht möglich | 4 <input type="checkbox"/> |
- 30. Haltungsvermögen:** (Reaktion auf ein plötzliches Rückwärtsziehen an den Schultern, während er mit offenen Augen und leicht gespreizten Beinen aufrecht steht. Der Patient ist darauf vorbereitet)

- 0= Normal 0
- 1= Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe 1
- 2= Keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen 2
- 3= Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht 3
- 4= Kann ohne Hilfe nicht stehen 4

31. Bradykinese: (Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung)

- 0= Nicht vorhanden 0
- 1= Minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter; könnte bei manchen älteren Menschen normal sein. Reduzierte Bewegungsamplitude ist möglich 1
- 2= Leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist. Alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude 2
- 3= Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung 3
- 4= Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung 4

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.

Herzlicher Dank gilt hierbei zuallererst meinem Doktorvater Professor Dr. med. Karsten Witt, der einen erheblichen Anteil an dieser Arbeit trägt. Ihm und dem gesamten Team der Neuropsychologie des Neurozentrums in Kiel, insbesondere Nele Schmidt möchte ich an dieser Stelle für die große Hilfe bei Datenerhebung und Auswertung und für die gute Zusammenarbeit danken. In diesem Zusammenhang möchte ich ebenfalls Ute Leue, Bettina Möller, Heike Hoyer und Catarina Probst nennen.

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!

9 Veröffentlichungen

**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