

Neuropsychologische und strukturelle Korrelate der Riechleistung bei Patienten mit Morbus Parkinson

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Philosophischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Nele Schmidt

Kiel, Oktober 2013

Erstgutachter: Prof. Dr. Günter Köhnken

Zweitgutachter: Prof. Dr. Karsten Witt

Drittgutachter: Prof. Dr. Thomas Hummel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2014

Durch den zweiten Prodekan Prof. Dr. Martin Krieger

zum Druck genehmigt: 28.01.2014

Prolog

„Stronger smell, bigger brain“

(Nature 473, 2011, S. 422)

Der Geruchssinn ist der phylogenetisch älteste der menschlichen Sinne. Bereits frühe Säugetiere der Jurazeit besaßen ein außergewöhnlich großes Gehirn, wobei jene Hirnbereiche, welche für die Verarbeitung von Geruchsinformationen zuständig waren, einen enormen Teil des Gehirns ausmachten. Dies weist darauf hin, dass der hochentwickelte Geruchssinn ausschlaggebend für das Überleben der Säuger war. Obwohl im Verlaufe der Evolution andere Sinne wie das Sehen, das Hören oder das Tasten immer mehr an Bedeutung gewannen, kommen dem Geruchssinn auch heute noch wichtige Eigenschaften zu. So ist bekannt, dass das Wahrnehmen von Gerüchen einen beträchtlichen Einfluss auf Emotionen und Handlungen, aber auch auf biologische Prozesse hat. Der Verlust des Riechvermögens führt nicht nur zum Wegfall eines wichtigen körpereigenen Warnsystems, sondern auch zu einer signifikanten Minderung der Lebensqualität. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Riechverlust bei einer häufig betroffenen Patientengruppe und verfolgt das Ziel, zum Verständnis des zugrundeliegenden Pathomechanismus beizutragen.

Inhalt

I	Einleitung	6
II	Theoretischer und empirischer Hintergrund	7
1	Der Geruchssinn	7
1.1	Das olfaktorische System	7
1.2	Riechfunktionen	9
1.3	Riechstörungen	11
1.4	Untersuchung des Riechvermögens	12
1.4.1	Psychophysische Verfahren	12
1.4.2	Elektrophysiologische und bildgebende Verfahren	14
2	Morbus Parkinson	15
2.1	Klinische Merkmale	15
2.2	Diagnostik	16
2.3	Krankheitsverlauf	17
2.4	Pathologie	18
2.5	Therapie	19
3	Nicht-motorische Beeinträchtigungen beim Morbus Parkinson	21
3.1	Olfaktorische Defizite	21
3.1.1	Olfaktorischer Phänotyp	23
3.1.2	Pathologie der olfaktorischen Defizite	24
3.2	Kognitive Defizite	26
3.2.1	Kognitiver Phänotyp	28
3.2.2	Pathologie der kognitiven Defizite	29
3.2.3	Therapie kognitiver Störungen	30
III	Neuropsychologische Korrelate der Riechleistung bei Patienten mit Morbus Parkinson	31
4	Empirische Vorbefunde	31
5	Ableitung der Fragestellung	36
6	Inhaltliche Hypothesen	37
7	Methoden	38
7.1	Stichprobe	38
7.2	Erhebung demografischer und klinischer Variablen	39
7.3	Untersuchung der Riechleistung	40
7.4	Neuropsychologische Diagnostik	41
7.4.1	Allgemeines kognitives Funktionsniveau	41
7.4.2	Sprache	43
7.4.3	Gedächtnis	43
7.4.4	Aufmerksamkeit	43
7.4.5	Exekutive Funktionen	44
7.4.6	Visuell-räumliche und visuo-konstruktive Funktionen	45
7.5	Ablauf der Untersuchung	46
7.6	Datenauswertung	47
8	Ergebnisse	49
8.1	Stichprobenbeschreibung	49
8.2	Korrelationen zwischen olfaktorischen und kognitiven Funktionen	52
8.3	Vergleich der anhand des Medians der Riechschwelle getrennten Parkinsonpatienten	54
8.4	Vergleich der anhand des Medians der Riechidentifikation getrennten Parkinsonpatienten	55

9	Diskussion	56
9.1	Zusammenfassung und Interpretation	56
9.2	Interpretation der Ergebnisse in Hinblick auf die Vorbefunde	58
9.3	Limitationen der Studie	63
9.4	Ausblick	65
IV	Strukturelle Korrelate der Riechleistung bei Patienten mit Morbus Parkinson	66
10	Empirische Vorbefunde	66
11	Bildgebende Verfahren	69
11.1	Magnetresonanztomographie	69
11.2	Voxelbasierte Morphometrie	72
12	Ableitung der Fragestellung	74
13	Inhaltliche Hypothesen	75
14	Methoden	76
14.1	Stichprobe	76
14.2	Erhebung olfaktorischer, demografischer und klinischer Variablen	77
14.3	Geräte und MRT-Protokoll	77
14.4	Vorverarbeitung der MRT-Bilder	78
14.5	Statistische Analysen	78
15	Ergebnisse	80
15.1	Stichprobenbeschreibung	80
15.2	Volumenänderungen der grauen Substanz in Abhängigkeit von der Riechschwelle	81
15.3	Volumenänderungen der grauen Substanz in Abhängigkeit von der Identifikationsleistung	83
16	Diskussion	85
16.1	Zusammenfassung und Vergleich mit den Vorbefunden	85
16.2	Interpretation der Ergebnisse	87
16.3	Limitationen der Studie	90
16.4	Ausblick	91
V	Zusammenfassung	93
VI	Literaturverzeichnis	95
Anhang A	Informationsblatt für Patienten	113
Anhang B	Einverständniserklärung für Patienten	118
Anhang C	Informationsblatt für Kontrollprobanden	120
Anhang D	Einverständniserklärung für Kontrollprobanden	124
Anhang E	Anamnesebogen zur Erhebung demografischer und klinischer Variablen	126
Anhang F	Sozialformel zur Schätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus	127
Anhang G	UPDRS III	128
Anhang H	Schema zur Berechnung der L-Dopa-Äquivalenzdosis	130
Anhang I	Geriatric Depression Scale (GDS)	131
Anhang J	Riechanamnesebogen	132
Anhang K	Kognitive Exploration	133
Anhang L	Mini Mental Status Test	134
Anhang M	Fragebogen zur MRT-Untersuchung	136
Anhang N	Einverständniserklärung zum Vorgehen bei Zufallsbefunden	138
	Erklärung	139
	Danksagung	140
	Lebenslauf	141

I Einleitung

1818 beschrieb James Parkinson in seiner Abhandlung zur „Shaking Palsy“ eine rein motorische Erkrankung, im Rahmen derer die sensorischen und intellektuellen Fähigkeiten unbeeinträchtigt bleiben. Heute weiß man, dass eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome bei der Parkinsonerkrankung auftreten, welche häufig mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten einhergehen.

Zu den am besten untersuchten nicht-motorischen Parkinson-Symptomen gehören olfaktorische Störungen. Die Häufigkeit von Riechdefiziten beim Morbus Parkinson ist dabei so hoch, dass Experten von einem Kardinalsymptom der Erkrankung sprechen. Obwohl in den letzten 30 Jahren zahlreiche Studien zum Thema publiziert wurden, ist der Pathomechanismus der Parkinson-assoziierten Riechstörungen weitgehend unbekannt. Da olfaktorische Störungen gewöhnlich bereits Jahre vor den ersten motorischen Symptomen auftreten und somit als Prodromalsymptom des Morbus Parkinson angesehen werden können, erhalten sie besondere Relevanz in Hinblick auf die Frühdiagnostik der Erkrankung. Neben den Riechstörungen stellen kognitive Defizite ein weiteres häufiges nicht-motorisches Symptom dar, welche im Verlauf der Erkrankung nicht selten in eine Parkinson-Demenz übergehen. Auch bei den kognitiven Störungen konnte die zugrunde liegende Pathologie bislang nicht vollständig aufgeklärt werden. Darüber hinaus ist aufgrund der heterogenen Studienlage unklar, ob ein ätiologischer Zusammenhang zwischen kognitiven und olfaktorischen Defiziten im Rahmen der Parkinsonerkrankung besteht.

Die vorliegende Arbeit befasst sich zunächst mit dem Zusammenhang zwischen olfaktorischen und kognitiven Defiziten bei Patienten mit Morbus Parkinson. Des Weiteren wird überprüft, ob die olfaktorischen Defizite bei Parkinsonpatienten mit hirnstrukturellen Veränderungen einhergehen. Die Ergebnisse der durchgeführten Studien können zu einem besseren Verständnis des Pathomechanismus der olfaktorischen Störungen im Rahmen der Parkinsonerkrankung beitragen und damit auch zur Erforschung valider Methoden zur Frühdiagnostik in der prämotorischen Phase der Erkrankung.

II Theoretischer und empirischer Hintergrund

1 Der Geruchssinn

1.1 Das olfaktorische System

Zum besseren Verständnis der vorliegenden Arbeit soll zunächst der Aufbau des menschlichen olfaktorischen Systems beschrieben werden. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Informationen im folgenden Abschnitt auf die Buchkapitel von Witt und Hansen (2009) und Gottfried (2006) sowie den Übersichtsartikel von Albrecht und Wiesmann (2006).

Am hinteren Nasendach befindet sich die Riechschleimhaut (Regio olfactoria), also die geruchsempfindliche Nasenschleimhaut. Teil dieser Schleimhaut ist das Riechepithel, in dem sich die primären olfaktorischen Neurone befinden, deren feine Sinneshaare (Zilien) in die Riechschleimhaut ragen. Auf den Zilien befinden sich olfaktorische Rezeptoren, zu welchen die über die Atemluft einströmenden Duftstoffmoleküle transportiert werden. Durch den Duftstoff wird ein Membranpotential ausgelöst, das sich auf ein Axon ausbreitet. Die Axone der primären olfaktorischen Neurone bündeln sich zu sogenannten Fila olfactoria, welche in ihrer Gesamtheit Nervus olfactorius genannt werden, und verlaufen in der Riechschleimhaut zur Schädelbasis und ziehen durch die Lamina cribrosa zum Bulbus olfactorius (BO). Der paarig angelegte BO stellt eine Ausstülpung der Vorderhirnbläschen dar und kann somit als vorgeschobener Hirnteil angesehen werden (vgl. Gargorz, 2009). Er befindet sich in der Fossa olfactoria, einer Vertiefung in der Frontobasis des Schädels, und zeigt einen 6-schichtigen Aufbau. Eine dieser Schichten besteht aus den Glomeruli, welche die synaptische Schaltstelle zwischen den Rezeptoren und dem Kortex darstellen (Hatt, 2006). Die Verarbeitung der Geruchsqualitäten erfolgt dabei topisch getrennt, da die Axone jener Rezeptorneurone, welche dieselbe Geruchsqualität wahrnehmen, stets in dasselbe Glomerulum verlaufen (Trepel, 2012). Von den Glomeruli aus werden die Signale der olfaktorischen Rezeptoren an die Mitralzellen weitergegeben. Hierbei werden die Duftinformationen deutlich reduziert, wobei etwa 1000 Axone einzelner Riechzellen auf eine Mitralzelle projizieren (Konvergenzprinzip; Hatt, 2006). Im BO befinden sich außerdem Interneurone, die für Kontrastverstärkung und

Adaptation der Geruchswahrnehmung sorgen (Gargorz, 2009). Aus dem BO verlaufen Axone als Tractus olfactorius lateralis zu verschiedenen sekundären olfaktorischen Arealen. Das Riechsystem ist damit das einzige sensorische System, dessen Axone ohne Umschaltung im Thalamus zum Kortex gelangen (Ulfig, 2008). Als olfaktorischer Kortex wird eine Reihe von dem BO nachgeschalteten zentralen olfaktorischen Strukturen zusammengefasst.

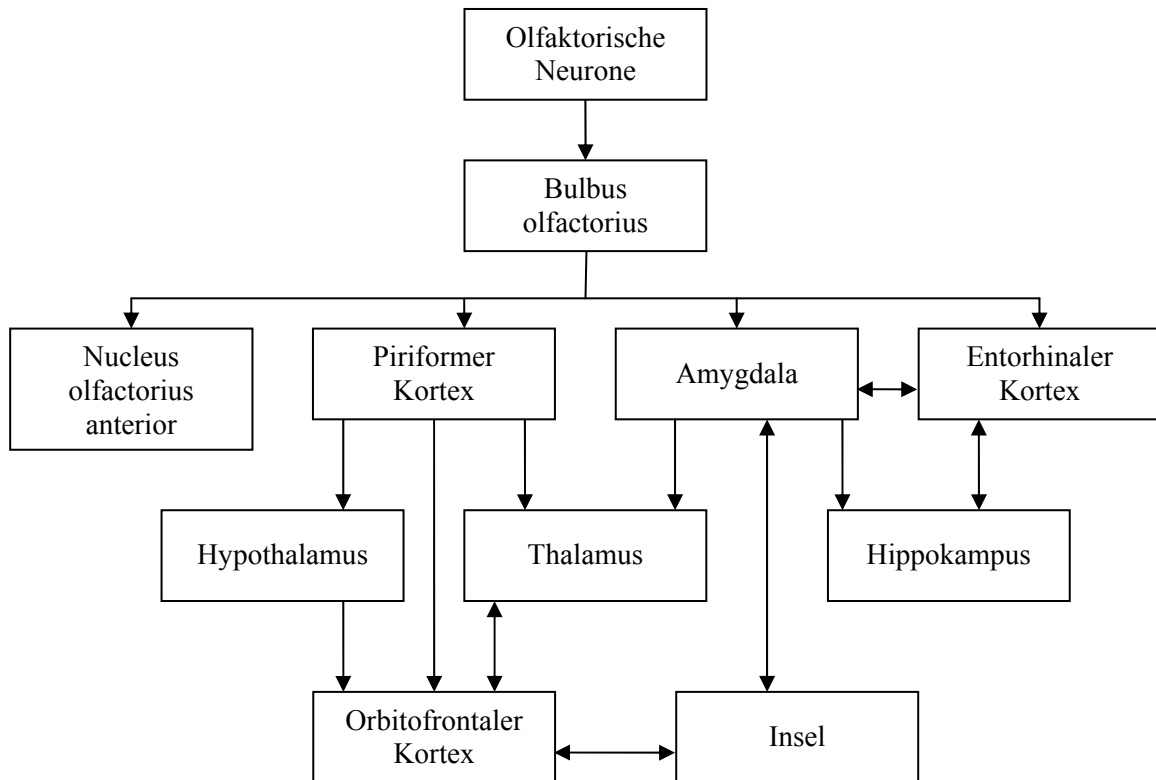


Abbildung 1: Schematische Darstellung der zentralnervösen Projektionen der olfaktorischen Neurone, modifiziert nach Albrecht und Wiesmann (2006).

Dabei ist anzumerken, dass in der Fachliteratur keine einheitliche Nomenklatur der Riechareale genutzt wird. Die folgende Auflistung der wichtigsten olfaktorischen Strukturen ist angelehnt an Witt und Hansen (2009) und wurde unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Bildgebungsstudien von Wang, Eslinger, Smith und Yang (2005), sowie Koritnik, Azam, Andrew, Leigh und Williams (2009) modifiziert:

- Piriformer Kortex (inkl. parahippokampaler Gyrus)
- Entorhinaler Kortex

- Nucleus olfactorius anterior
- Amygdala
- Hippokampus
- Insel
- Thalamus und Hypothalamus
- Inferiorer frontaler Gyrus
- Orbitofrontaler Kortex

Die Verschaltungen der genannten olfaktorischen Strukturen ist in Abbildung 1 dargestellt.

1.2 Riechfunktionen

Nach Löttsch, Reichmann, Hummel (2008) umfasst der Geruchssinn mindestens 3 verschiedene Komponenten:

- die **Riechschwelle** beschreibt die Fähigkeit zur Wahrnehmung von Gerüchen in niedrigen Konzentrationen
- unter der **Riechdiskrimination** wird die nonverbale Unterscheidung verschiedener Gerüche verstanden
- die **Riechidentifikation** bezeichnet die Fähigkeit, einen bekannten Geruch zu erkennen und diesen zu benennen

Während die Riechschwelle beschreibt, *ab wann* ein Duft wahrgenommen werden kann, beziehen sich Diskrimination und Identifikation vielmehr darauf, *was* gerochen wird. Es wird angenommen, dass die Riechschwelle eine Funktion des peripheren olfaktorischen Systems darstellt, während Diskrimination und Identifikation die höhere, komplexe Verarbeitung von Gerüchen beinhalten (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Eine Überprüfung der verschiedenen Riechfunktionen im klinischen und wissenschaftlichen Kontext erscheint sinnvoll, da gezeigt werden konnte, dass diese auch getrennt voneinander betroffen sein können (vgl. Hummel & Welge-Lüssen, 2006). So können Patienten mit Erkrankungen der zentralnervösen Geruchsinformationsverarbeitung selektive Defizite in der Riechdiskrimination und/oder -identifikation zeigen, während die Riechschwelle oder auch andere Maße (wie beispielsweise olfaktorisch evozierte Potentiale) unbeeinträchtigt bleiben.

Larsson (2002) beschreibt darüber hinaus, dass viele Tests zur Erfassung der Riechfunktionen bei der Bearbeitung intakte Leistungen in verschiedenen kognitiven Domänen (z. B. Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales Verständnis, verbales Gedächtnis) voraussetzen. Verschiedene Studien konnten Zusammenhänge zwischen den Riechfunktionen und spezifischen kognitiven Fähigkeiten nachweisen. So fanden Larsson, Nilsson, Olofsson und Nordin (2004) Korrelationen zwischen der Identifikationsleistung und der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie dem allgemeinen verbalen Wissen. Dulay, Gesteland, Shear, Ritchey und Frank (2008) konnten einen direkten Einfluss des verbalen Gedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses und der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit auf einen Riechidentifikationstest nachweisen. Ebenfalls zeigte Economou (2003) eine Assoziation zwischen verbalem Gedächtnis und Riechidentifikation bei älteren Probanden. Sie wertete dies als Hinweis, dass kognitiven und Riechidentifikationsprozessen ein gemeinsamer Mechanismus unterliegt. Hedner, Larsson, Arnold, Zucco und Hummel (2010) zeigten weiterhin, dass sowohl das semantische Gedächtnis als auch exekutive Funktionen einen signifikanten Einfluss auf die Riechidentifikation und -diskrimination gesunder Kontrollpersonen haben, während diese Funktionen keinen Zusammenhang mit der Riechschwelle aufweisen. Sie schließen, dass das individuelle kognitive Profil die Leistung in Tests der höheren olfaktorischen Funktionen beeinflusst und betonen, dass insbesondere Riechidentifikationstests Ähnlichkeiten zu semantischen Gedächtnistests aufweisen, da diese das Wissen einer Person in Bezug auf bestimmte Gerüche abfragt. Schab (1991) postuliert sogar, dass es sich bei Identifikationstests um semantische Gedächtnistests handelt, da der Proband bei der Bearbeitung entsprechender Tests auf die richtige Bezeichnung eines Geruchs zugreifen können muss. Finkel, Pedersen und Larsson (2001) zeigten schließlich, dass der Zusammenhang zwischen der Riechidentifikation und kognitiven Funktionen (insb. solcher mit sprachlicher Komponente) primär genetisch vermittelt wird, der Zusammenhang zwischen der Riechschwelle und der Kognition hingegen nicht. Dies wurde von den Autoren dahingehend interpretiert, dass der Riechidentifikation und verbalen kognitiven Fähigkeiten dieselbe kognitive Domäne zugrunde liegt. Zusammenfassend ergeben sich in der Literatur zahlreiche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Riechleistung und Kognition, wobei insbesondere eine Assoziation zwischen Riechidentifikation und semantischer Gedächtnisleistung bestehen zu scheint. Anzumerken ist, dass dieser Befund zumindest teilweise die gut belegte nachlassende Riechleistung im Alter erklären kann. Lötsch, Reichmann und Hummel (2008) empfehlen bei der Diagnostik von Riechstörungen eine

kombinierte Testung der verschiedenen Riechfunktionen, in welcher grundsätzlich ein Test zur Erfassung der Riechschwelle enthalten sein sollte.

Eine weitere Riechfunktion, auf die jedoch an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll, stellt das Geruchsgedächtnis dar. Dieses beschreibt die Fähigkeit zum Erkennen, ob ein Geruch bereits früher wahrgenommen wurde oder nicht, ohne dass dabei ein Benennen des Geruchs nötig ist Larsson (2002). Diese Riechfunktion spricht das episodische Gedächtnis an (ebd.).

1.3 Riechstörungen

Der Fachbegriff für eine unbeeinträchtigte Riechempfindlichkeit ist Normosmie; liegt eine Minderung des Geruchssinns vor, spricht man von Hyposmie. Der vollständige Verlust des Riechvermögens wird als Anosmie bezeichnet, wobei der Begriff funktionelle Anosmie nicht zwingend einen kompletten Geruchsverlust beschreibt, sondern eine vielmehr deutliche Einschränkung des Riechsinn bei gegebenenfalls geringer Restwahrnehmung. Unter Parosmie wird eine veränderte Wahrnehmung von Gerüchen verstanden (Hüttenbrink, Hummel, Berg, Gasser & Hähner, 2013).

Riechstörungen können verschiedene Ursachen haben. Mit einer Häufigkeit von insgesamt 72 % aller Riechstörungen sind sinunasale Ursachen am häufigsten, welche Erkrankungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen wie beispielsweise Entzündungen der Riechschleimhaut (Rhinitis) oder der Schleimhaut in den Nasennebenhöhlen (Sinusitis) beinhalten (Damm et al., 2004). Nichtsinunasale Störungen entstehen hingegen durch Schädigungen des olfaktorischen Systems, welche durch Virusinfektionen, Schädelhirntraumen mit Verletzungen der Filae olfactoriae, des BO oder anderen Riechstrukturen im Gehirn oder durch das Inhalieren von Noxen verursacht werden können. Daneben treten nichtsinunasale Riechbeeinträchtigungen bei verschiedenen internistischen Erkrankungen oder angeborenen Anomalien des BO auf. Schließlich zählen zu den nichtsinunasalen Riechstörungen auch jene, die im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer-Erkrankung oder dem Morbus Parkinson auftreten (Förster et al., 2004).

1.4 Untersuchung des Riechvermögens

Zur Untersuchung des Riechvermögens gibt es verschiedene Ansätze. Der Einsatz standardisierter Verfahren ist dabei zu empfehlen, insbesondere in Hinblick auf die Tatsache, dass die Selbsteinschätzung der olfaktorischen Funktionsfähigkeit kein reliables Verfahren zur Erfassung der Riechleistung darstellt (Landis, Hummel, Hugentobler, Giger & Lacroix, 2003). In den folgenden beiden Kapiteln sollen die wichtigsten psychophysischen und elektrophysiologischen Verfahren näher erläutert werden. Die psychophysischen Verfahren sind dabei subjektive Erhebungsmethoden, da sie auf der Mitarbeit des Probanden beruhen, während die elektrophysiologischen Verfahren aufgrund der weitgehenden Unabhängigkeit von der Testperson als objektive Verfahren angesehen werden können (Müller, Landis, Zahnert, Reichmann & Hummel, 2005b). Auf HNO-ärztliche Untersuchungen wie beispielsweise Nasenendoskopien oder Biopsien der Regio olfactoria soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

1.4.1 Psychophysische Verfahren

Laut Hummel und Welge-Lüssen (2009) gibt es etwa 200 verschiedene Testverfahren zur Überprüfung der Riechleistung. Unterschieden werden können die Tests anhand der Riechfunktion, welche sie erfassen, wobei in der Regel die Bestimmung der Riechschwelle sowie die Erhebung der Diskriminations- und Identifikationsleistung unterschieden werden (vgl. Kapitel 1.2). Im Folgenden soll aufgrund der großen Ähnlichkeit der publizierten Testverfahren nur auf die bekanntesten dieser Tests eingegangen werden.

Der weltweit am häufigsten verwendete Geruchstest ist der **University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)**; Doty, Shaman & Dann, 1984) (Hummel, Hähner, Witt & Landis, 2007a). Hierbei handelt es sich um einen überschwelligeren Geruchstest zur Überprüfung der Identifikationsleistung. Der Test besteht aus 40 mikroverkapselten Düften, die durch das Aufkratzen mithilfe eines Bleistifts freigesetzt werden. Der Proband hat pro Duft 4 Antwortmöglichkeiten, aus denen er eine auswählen muss. Als Testwert dient die Gesamtzahl der korrekt beantworteten Items. Der **Brief Smell Identification Test (B-SIT)** oder auch **Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT)**; Doty, Marcus & Lee, 1996) ist eine Kurzform des UPSIT mit 12 Duftstoffen.

Ein weiteres häufig eingesetztes Verfahren zur Quantifizierung der Riechleistung stellen die **Sniffin' Sticks** der Firma Burghart Messtechnik dar (Abbildung 2; vgl. Hummel, Sekinger, Wolf, Pauli & Kobal, 1997). Hierbei handelt es sich um ein Set aus wiederverwertbaren Riechstiften, in deren Filzspitzen Duftstoffe enthalten sind, welche durch Öffnung der Kapfen freigesetzt werden. Die Sniffin' Sticks bestehen aus 3 Subtests, mithilfe derer verschiedene Riechfunktionen erfasst werden können.



Abbildung 2: Sniffin' Sticks der Firma Burghart Messtechnik, Wedel.

Anhand des **Schwellentests** wird die Riechschwelle bestimmt, also ab welcher Konzentration ein Riechstoff wahrgenommen werden kann. Der Proband muss dabei denjenigen von jeweils 3 Riechstift identifizieren, welcher den Duftstoff n-Butanol enthält, wobei die Konzentration des n-Butanols variiert. Mit der **Diskriminationstestung** wird untersucht, wie gut Gerüche voneinander unterschieden werden können. Dem Probanden werden hierfür jeweils drei Riechstifte dargeboten, von denen zwei Stifte denselben Duftstoff enthalten und der dritte einen davon verschiedenen. Der Proband muss nun den Stift benennen, der anders riecht als die beiden übrigen. Der **Identifikationstest** erfasst schließlich, wie gut bekannte Gerüche wiedererkannt werden können. Hierzu werden dem Probanden alltägliche Gerüche dargeboten, woraufhin er diese mithilfe von 4 Multiple-Choice-Antworten benennen soll. Obwohl je nach Fragestellung eine Betrachtung der Einzelscores sinnvoll sein kann, lässt sich

zusätzlich der Gesamtwert SDI ermitteln, indem alle Werte der Subtests aufsummiert werden. Bei den Sniffin' Sticks handelt es sich um ein validiertes Diagnoseinstrument, welches Normosmiker und Anosmiker in hoch signifikanter Weise voneinander trennt (Wolfensberger & Schnieper, 1999). Auch konnte gezeigt werden, dass der Test gut zwischen Parkinsonpatienten und Kontrollprobanden diskriminieren kann, wobei der Identifikationstest mit Sensitivitäten und Spezifitäten von jeweils 90 % am besten zwischen beiden Gruppen trennt (Daum, Sekinger, Kobal & Lang, 2000). An über 3000 Probanden erhobene Normdaten wurden von Hummel, Kobal, Gudziol & Mackay-Sim (2007b) publiziert. Nachteile der Sniffin' Sticks sind insbesondere der relativ hohe Preis, eine lange Untersuchungsdauer sowie die sprachliche Komponente (Steinbach, Hundt & Zahnert, 2008).

1.4.2 Elektrophysiologische und bildgebende Verfahren

Zu den elektrophysiologischen Verfahren zur Überprüfung der Riechleistung zählt die Erhebung von **Elektro-Olfaktogrammen**. Bei dieser Methode werden Schleimhautpotenziale von einer unter endoskopischer Sicht auf dem Riechepithel platzierten Elektrode abgeleitet. In der klinischen Praxis weit häufiger Anwendung findet jedoch die Ableitung **olfaktorisch evozierter Potenziale**. Hierbei wird dem Probanden über ein Olfaktometer angewärmte und angefeuchtete Luft in die Nase gepustet, welche in Intervallen durch Duftstoffe angereichert wird. Mithilfe eines Elektroenzephalogramms werden ereigniskorrelierte Potenziale abgeleitet. Dabei ist davon auszugehen, dass Riechvermögen vorhanden ist, falls olfaktorisch evozierte Potentiale abgeleitet werden können (Hummel et al., 2007a). Schließlich werden vor allem im Forschungskontext auch bildgebende Verfahren zur Untersuchung des Riechvermögens genutzt. Dabei sind insbesondere volumetrische Untersuchungen des Bulbus olfactorius sowie topografische Analysen der Aktivierung des menschlichen olfaktorischen Kortex mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie zu nennen (Hummel & Welge-Luessen, 2009).

2 Morbus Parkinson

Beim Morbus Parkinson (MP, auch idiopathisches Parkinson-Syndrom) handelt es sich um eine progressive neurodegenerative Erkrankung der Basalganglien. Die Prävalenz wird auf 1-2 ‰ der Gesamtbevölkerung und 1 ‰ der Personen über 60 Jahre geschätzt (vgl. Mumenthaler & Mattle, 2002). Obwohl die Erkrankung damit zu den häufigsten neurologischen Krankheiten gehört, sind die Ursachen für die Entstehung bislang weitgehend unbekannt. Im vorliegenden Kapitel werden kurz die klinischen Merkmale, Diagnostik, Verlauf, Pathologie sowie Therapie des MP dargestellt. Für umfassende Beschreibungen wird auf entsprechende Standardwerke verwiesen (z. B. Oertel, Deuschl & Poewe, 2012; Schwarz & Storch, 2007; Thümler, 2002). Sofern nicht anders angegeben, stützen sich die folgenden Abschnitte auf die genannten Quellen.

2.1 Klinische Merkmale

Zu den **motorischen Kardinalsymptomen** des idiopathischen Parkinson-Syndroms zählen Akinese und Bradykinese, Tremor, Rigor und die Störung der posturalen Reflexe. Bei der **Akinese** handelt es sich um eine stark ausgeprägte Bewegungsarmut, zu der beispielsweise Hypomimie, vermindertes Mitschwingen der Arme und Startschwierigkeiten beim Gehen, verminderte Gestik und Körpersprache, Dysphagie, Hypophonie sowie Mikrographie zählen, während **Bradykinese** vielmehr die Verlangsamung bei der Ausführung von Bewegungen bezeichnet. Beim **Tremor** handelt es sich um ein Zittern insbesondere der Extremitäten. Charakteristisch für die Parkinsonerkrankung ist ein Ruhetremor, bei dem das Zittern auch in völliger Entspannung der Muskulatur auftritt. Bei psychischer Belastung nimmt die Stärke des Tremors in der Regel zu, werden hingegen zielgerichtete Bewegungen ausgeführt, so nimmt er meist deutlich ab. **Rigor** beschreibt eine unwillkürliche Erhöhung des Muskeltonus, die von Betroffenen als Verspannung oder Verkrampfung empfunden wird. Er zeigt sich als wächserner Widerstand gegen passive Bewegungen und führt häufig zu der typischen Körperhaltung bei Patienten mit Morbus Parkinson mit nach vorne gebeugtem Rumpf. Die **Störung der posturalen Reflexe** äußert sich in einer Haltungsinstabilität, die unter anderem durch einen immer schneller werdenden Gang charakterisiert ist, der nicht gebremst werden kann. Darüber hinaus entsteht bereits bei minimalen Störreizen bezüglich der Verlagerung des

Körperschwerpunktes eine erhöhte Sturzgefahr, welche auf eine Herabsetzung der reflektorischen Ausgleichsbewegungen zurückzuführen ist.

Je nach Ausprägung der Hauptsymptome kann der Morbus Parkinson verschiedenen Subtypen zugeordnet werden. Während beim tremor-dominanten Typ der Tremor im Vordergrund der klinischen Symptomatik steht, herrschen beim akinetisch-rigiden Typ Akinese und Rigor vor. Beim Äquivalenztyp sind Aspekte der beiden anderen Subtypen in etwa gleichem Ausmaß vorhanden (Hacke, 2010). Neben den charakteristischen motorischen Beeinträchtigungen kommt es im Rahmen des MP häufig zu **nicht-motorischen Begleitsymptomen**, zu welchen unter anderem Verhaltensänderungen (Depression, Angst, Demenz und Halluzinationen), vegetative Symptome (niedriger Blutdruck, Obstipation, Miktionsstörungen, Schlafstörungen, Beeinträchtigungen im Bereich der Sexualität, Schwitzen, übermäßige Talgproduktion und Ödeme) und sensorische Symptome (Schmerzen, Missempfindungen, olfaktorische Störungen) zählen (Rohkamm, 2003). Als **Prodromalsymptome** sind beispielsweise Schmerzen in den Extremitäten und depressive Verstimmungen (Poeck & Hartje, 2006) sowie eine Abnahme der Riechleistung (Ponsen et al., 2004) bekannt.

2.2 Diagnostik

Seit den 90er Jahren wurden verschiedene Kriterienkataloge mit dem Ziel der Diagnosesicherheit und -vergleichbarkeit der Parkinsonerkrankung vorgeschlagen. Die ersten und bis heute gebräuchlichen Kriterien wurden von der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank publiziert (Hughes, Daniel, Kilford & Lees, 1992; vgl. Tabelle 1). Für eine definitive Diagnose müssen neben dem Vorliegen zweier Leitsymptome und dem Fehlen von Ausschlusskriterien schließlich mindestens drei prospektive positive Kriterien vorliegen. Es wird deutlich, dass es zur endgültigen Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms einer umfangreichen Untersuchung des Patienten bedarf. Ein solch systematisches Vorgehen bei der Diagnosestellung ist insbesondere in Hinblick auf die differenzialdiagnostische Abgrenzung sinnvoll, wobei vor allem atypische Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (z. B. Multisystematrophie, Progressive Supranukleäre Blickparese, kortikobasale Degeneration, Lewy-Body-Demenz) und symptomatische Parkinson-Syndrome (z. B. zerebrale Mikroangiopathie, Normaldruckhydrozephalus und

medikamentöse, toxische, entzündliche oder traumatische Ursachen) auszuschließen sind (vgl. Buhmann, 2007).

Tabelle 1: Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank zur Diagnosestellung eines idiopathischen Parkinsonsyndroms nach Hughes, Daniel, Kilford & Lees (1992).

Schritt 1: Diagnose eines MP
Bradykinese sowie mindestens eines der folgenden Symptome: Rigor, Ruhetremor (4-6 Hz) oder posturale Instabilität
Schritt 2: Ausschlusskriterien für ein MP
Vorgeschichte wiederholter Schlaganfälle Vorgeschichte wiederholter Kopfverletzungen Vorgeschichte einer Enzephalitis Okulogyre Krisen Neuroleptische Behandlung zu Beginn der Symptome Mehr als ein betroffener Verwandter Anhaltende Remissionen Ausschließlich einseitige Symptome nach 3 Jahren Supranukleäre Blickparese Zerebelläre Zeichen Frühe autonome Störungen Frühe Demenz Positives Babinski-Zeichen Zerebraler Tumor oder Hydrocephalus communicans im CT Fehlendes Ansprechen auf hohe Dosen von Levodopa Kontakt mit Methylphenyltetrahydropyridin (MPTP)
Schritt 3: Unterstützende prospektive positive Kriterien für ein MP (mindestens 3 Symptome erforderlich für eine definitive Diagnose)
Einseitiger Beginn der Symptome Ruhetremor Progressive Erkrankung Persistierende Seitenasymmetrie Exzellentes Ansprechen auf Levodopa (70 %-100 %) Schwere dopainduzierte Chorea Ansprechbarkeit auf Levodopa seit mindestens 5 Jahren Verlauf von mindestens 10 Jahren

2.3 Krankheitsverlauf

Der MP beginnt meist mit unspezifischen Symptomen wie Schmerzen in den Extremitäten, depressiven Verstimmungen und einer Abnahme des Geruchssinns (Poeck & Hartje, 2006). Die motorischen Kardinalsymptome setzen typischerweise asymmetrisch ein und weiten sich

nach etwa drei bis fünf Jahren auf beide Körperhälften aus (Benecke & Rolfs, 2005). Die Kardinalsymptome können innerhalb der ersten zehn Jahre gut medikamentös behandelt werden; eine zunehmende funktionelle Beeinträchtigung ist anfänglich meist auf die Zunahme sekundärer Symptome zurückzuführen, die kaum auf eine medikamentöse Behandlung ansprechen (ebd.). Der akinetisch-rigide Typ hat insbesondere durch das häufigere Auftreten dementieller Entwicklungen eine insgesamt schlechtere Prognose als die tremordominante Erkrankungsform (Masuhr & Neumann, 2007). Um eine Aussage über den Fortschritt des MP zu treffen, wird häufig die Skala nach Hoehn & Yahr (1967) genutzt. Auf dieser werden fünf Erkrankungsstadien unterschieden, welche die durch die Erkrankung entstandenen Einschränkungen beschreiben (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Erkrankungsstadien nach Hoehn & Yahr (1967).

Stadium	Symptome
I	Einseitige Symptomatik; keine oder geringe funktionelle Beeinträchtigungen
II	Beidseitige Symptomatik; keine Gleichgewichtsstörungen
III	Mäßige Behinderung mit Gleichgewichtsstörungen
IV	Schwere Einschränkungen; Stehen und Gehen ohne Hilfe möglich
V	Patienten sind an Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

Sowohl zur ausführlichen Einschätzung des Schweregrades als auch zur Verlaufsbeurteilung der Symptome eignet sich darüber hinaus die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS; Fahn, Elton & Members of the UPDRS development committee, 1987). Die UPDRS ist in die vier Bereiche (I) Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, (II) Aktivitäten des täglichen Lebens, (III) Motorik und (IV) Komplikationen der Behandlung eingeteilt, welche jeweils auch einzeln durchgeführt werden können. Insgesamt kann ein Maximalwert von 199 Punkten erreicht werden, wobei eine höhere Punktzahl einer stärkeren Beeinträchtigung des Patienten entspricht.

2.4 Pathologie

Die prominenteste pathophysiologische Veränderung beim MP ist die progrediente Degeneration dopaminergener Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra. Dies hat eine

verminderte Dopaminkonzentration im Striatum zur Folge, welche für viele der motorischen Parkinsonsymptome verantwortlich ist (Sitzer & Steinmetz, 2011). Dabei setzt die typische Parkinsonsymptomatik jedoch erst ein, wenn bereits etwa 60 % der dopaminergen Zellen in der Pars compacta degeneriert sind (Benecke & Rolfs, 2005). Neben dem dopaminergen sind noch weitere Neurotransmittersysteme betroffen, beispielsweise das noradrenerge, das serotonerge und das cholinerge System (Poeck & Hartje, 2006). Diese Beteiligung wird mit dem Auftreten der nicht-motorischen Symptome des MP in Zusammenhang gebracht. Auf Zellebene ist im Rahmen der Parkinsonerkrankung das Auftreten von Lewy-Körpern zu beobachten, dessen Vorkommen sich im Krankheitsverlauf vom dorsalen Vaguskerne und Bulbus olfactorius über den Locus coeruleus schließlich auf die Substantia nigra und später auch auf kortikale Areale ausweitet (Braak et al., 2003). Die Ursachen der pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen des idiopathischen Parkinsonsyndroms sind bislang nicht bekannt, wobei in diesem Zusammenhang eine genetische Vulnerabilität als wichtiger Bedingungsfaktor sowie exogene Faktoren im Sinne von Risiko- (z. B. Pestizide) bzw. Schutzfaktoren (z. B. Nikotin) diskutiert werden (vgl. Leplow, 2007).

2.5 Therapie

Obwohl das idiopathische Parkinson-Syndrom bislang nicht heilbar ist, lässt sich die Symptomatik durch therapeutische Interventionen deutlich verbessern. Die Basis der Parkinson-Therapie stellt die medikamentöse Behandlung dar, wobei sich die Therapie mit Levodopa (auch L-Dopa) als effektivste pharmakologische Behandlung erwiesen hat (vgl. Beubler, 2011). Bei L-Dopa handelt es sich um eine Vorstufe des Dopamins, die im Gegensatz zu dem Transmitter selbst die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Unerwünschte Nebenwirkungen sind motorische Komplikationen (insbesondere Dyskinesien), orthostatische Hypotonie, gastrointestinale Störungen, Tagesmüdigkeit, Psychosen, Punding und das dopaminerge Dysregulationssyndrom (Oertel et al., 2012). In Kombination mit L-Dopa wird in der Regel ein Decarboxylase-Hemmer (Benserazid oder Carbidopa) verabreicht, der eine frühe Verstoffwechslung des Medikaments in der Peripherie verhindert und somit die Verfügbarkeit von Dopamin im Gehirn steigert (Graefe, Bönisch & Lutz, 2011). Die Gabe von Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmern führt zu einer weiteren Verbesserung der L-Dopa-Verfügbarkeit im Gehirn (COMT-Hemmer; Benecke & Rolfs, 2005). Die zweite große Medikamentenklasse stellen die Dopaminagonisten dar, welche an

Dopaminrezeptoren binden und diese stimulieren. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Dopaminagonisten zählen Übelkeit, orthostatische Dysregulation und psychotische Symptome, jedoch können auch andere unerwünschte Effekte wie Tagesmüdigkeit, Fibrosen oder Impulskontrollstörungen auftreten. Im Vergleich zu der Therapie mit L-Dopa ist bei den Agonisten das Risiko für das Auftreten von Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen jedoch deutlich vermindert (Bonuccelli, Del Dotto & Rascol, 2009). Ferner sind bestimmte N-Methyl-D-Aspartat-Agonisten (NMDA-Antagonisten), Anticholinergika und Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) zur Behandlung des Morbus Parkinson zugelassen, wobei es zahlreiche Hinweise darauf gibt, dass letztgenannte Medikamentengruppe auch eine neuroprotektive Wirkung besitzt (Hart, Pearce, Ravina, Yalho & Marler, 2009). Die Wahl des Medikaments im Einzelfall hängt unter anderem vom Lebensalter und der Bedeutung der optimalen Symptomkontrolle für den Patienten ab (Hufschmidt & Lücking, 2006). Eine Übersicht über die Pharmakotherapie des MP mit Therapie-Empfehlungen sind den Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zu entnehmen (Diener & Weimar, 2012).

Zunehmend Beachtung fanden in den letzten Jahren neurochirurgische Behandlungsverfahren des Morbus Parkinson, zu denen läsionelle Verfahren, die Transplantation fetalen Gewebes und die Tiefe Hirnstimulation (THS) gehören. Während die läsionellen Verfahren mit operativen Komplikationsrisiken verbunden sind und häufig irreversible Nebenwirkungen zur Folge haben, befinden sich die Transplantationsverfahren noch im experimentellen Stadium (Poeck & Hartje, 2006). Etabliert hat sich hingegen die THS, im Rahmen derer dem Patienten Elektroden in den Nucleus Subthalamicus (STN), seltener auch in den Globus Pallidus internus (GPi) oder in den Nucleus ventrointermedius thalami (Vim) eingesetzt werden (Volkman, 2004). Die Elektroden werden mit einem subkutan gelegenen Reizgeber verbunden und können so kontinuierlich den Zielort stimulieren. Im Vergleich zu läsionellen Verfahren treten deutlich seltener operative Komplikationen und Nebenwirkungen auf; zudem handelt es sich um einen reversiblen Eingriff (Poeck & Hartje, 2006). Studien konnten erhebliche Erfolge der THS nachweisen, wobei sich im Rahmen einer Metaanalyse zeigte, dass der Eingriff zu einer Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens und der motorischen Beeinträchtigungen, zu einer Reduktion der L-Dopa-Dosierung, der Dyskinesien und der täglichen Off-Perioden sowie einer Verbesserung der Lebensqualität führt (Kleiner-Fisman et al., 2006). Als unerwünschte Nebenwirkungen können längerfristig Depressionen, Apathie und neuropsychologische Veränderungen auftreten (Deuschl et al.,

2006), darüber hinaus konnte ein erhöhtes Suizidrisiko bei stimulierten Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung festgestellt werden (Voon et al., 2008). Für eine umfassende Darstellung der Behandlung des MP mit der Tiefen Hirnstimulation wird der Übersichtsartikel von Benabid, Chabardes, Mitrofanis und Pollak (2009) empfohlen.

Unterstützend zur Behandlung eingesetzt werden können schließlich häufig auch unspezifische Behandlungsmethoden wie Ergotherapie, Physiotherapie und Logopädie. Ausführliche Darstellungen zur Therapie des Morbus Parkinson finden sich beispielsweise bei Olanow (2004) oder Wojtecki, Südmeyer und Schnitzler (2007).

3 Nicht-motorische Beeinträchtigungen beim Morbus Parkinson

Obwohl die Kardinalsymptome des Morbus Parkinson motorischer Natur sind, sind auch nicht-motorische Symptome der Erkrankung sehr häufig. So zeigten beispielsweise 98,6 % der im Rahmen der PRIAMO-Studie (Parkinson and nonmotor symptoms; Barone et al., 2009) untersuchten Patienten nicht-motorische Symptome, wobei zu den häufigsten dieser Symptome Fatigue, Angst, Schmerzen und Schlafstörungen zählten. Aus klinischer Sicht sind die nicht-motorischen Symptome besonders relevant, da in verschiedenen Studien ein signifikante Assoziation mit der Lebensqualität gezeigt werden konnte (Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez, Kurtis & Chaudhuri, 2011; z. B. Breen & Drutyte, 2013; Santos-Garcia & de la Fuente-Fernandez, 2013). Dabei gestaltet sich die Behandlung meist schwierig, da diese Art der Symptome häufig nicht oder nur kaum auf Medikamente anspricht. In den folgenden Kapiteln wird auf die beiden für die vorliegende Arbeit relevanten olfaktorischen und kognitiven Defizite eingegangen.

3.1 Olfaktorische Defizite

Riechdefizite bei Patienten mit Morbus Parkinson wurden erstmals 1975 von Ansari und Johnson (1975) beschrieben. Die Autoren stellten fest, dass knapp die Hälfte der von ihnen untersuchten Patienten eine signifikante Abnahme der Riechfähigkeit in einem Schwellentest zeigte und wiesen bereits damals auf den möglichen prognostischen Wert dieses Befundes hin. Seither konnte in zahlreichen Studien das Vorliegen von Riechdefiziten bei MP-Patienten

bestätigt werden, wobei die Angaben zur Prävalenz teilweise deutlich höher liegen. Beispielsweise untersuchten Hähner et al. (2009) in einer Multicenter-Studie 400 Patienten, von denen 74,5 % eine verminderte Riechleistung im Vergleich zu einer altersspezifischen Referenzgruppe aufwiesen. Doty, Deems & Stellar (1988) berichteten sogar über Riechbeeinträchtigungen von über 90 % der von ihnen untersuchten Parkinsonpatienten. Die Schwankungen in der Prävalenz sind dabei vermutlich auf die Größe und Zusammensetzung der Stichprobe sowie Unterschiede hinsichtlich der eingesetzten Diagnoseinstrumente zurückzuführen. Trotz der unterschiedlichen Angaben zur Höhe der Prävalenz scheint es keinen Zweifel daran zu geben, dass Riechstörungen ein weit verbreitetes nicht-motorisches Symptom der Parkinsonerkrankung darstellen und dass beim Ausbleiben von Riechstörungen die MP-Diagnose überprüft werden sollte (Hawkes, 2006). Viele Experten sind sogar der Meinung, dass die Hyposmie neben Bradykinese, Tremor, Rigor und posturaler Instabilität ein 5. Kardinalsymptom der Erkrankung darstellt (z. B. Hähner & Heckmann, 2009).

Was den zeitlichen Verlauf der olfaktorischen Defizite angeht, gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass diese den motorischen Symptomen um Jahre vorausgehen. Dabei wird von einer etwa 4- bis 6-jährigen präklinischen Phase ausgegangen, in denen Riechdefizite auftreten, ohne dass sich bereits Hinweise auf motorische Symptome finden lassen (Hüttenbrink et al., 2013). So zeigten beispielsweise Ross et al. (2008) in einer prospektiven Studie, dass eine beeinträchtigte Riechleistung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines MP innerhalb von 4 Jahren einhergeht. Auch Hähner et al. (2007) untersuchten Patienten mit idiopathischem Riechverlust. Von diesen Patienten hatten bereits 4 Jahre nach der Baseline-Untersuchung 7 % eine MP-Diagnose und weitere 13 % zeigten parkinsonrelevante motorische Auffälligkeiten. Aufgrund des sehr frühen Auftretens im Krankheitsverlauf kommt den olfaktorischen Defiziten eine wichtige Bedeutung in Hinblick auf die Frühdiagnostik der Parkinsonerkrankung zu. So heben Herting et al. (2008a) hervor, dass mithilfe einfacher und kostengünstiger Riechtests die Chance einer Frühdiagnosestellung bei Risikogruppen in präklinischen Stadien der Erkrankung besteht, insbesondere wenn die Riechtests durch weitere Verfahren wie SPECT-Untersuchungen oder Untersuchungen des REM-Schlafes ergänzt werden. Eine solch frühe Diagnose in der noch präklinischen Phase, so die Autoren, ermögliche statt der bisherigen Verlangsamung der Krankheitsprogression eine Prävention oder zumindest die Verzögerung des Erkrankungsbeginns durch Neuroprotektion, was unter anderem zu einer längeren neurologischen Gesundheit und Lebensarbeitszeit und einem Gewinn an Lebensqualität führen würde.

3.1.1 Olfaktorischer Phänotyp

Verschiedene Querschnittstudien legen nahe, dass olfaktorische Defizite beim Morbus Parkinson nicht mit der Erkrankungsdauer assoziiert sind (Doty et al., 1988; Hawkes, Shephard & Daniel, 1997; Müller, Müngersdorf, Reichmann, Strehle & Hummel, 2002), wohingegen eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und den Latenzzeiten elektrisch evozierter Potenziale festgestellt werden konnte (Barz et al., 1997). Weiterhin konnten Herting, Schulze, Reichmann, Haehner und Hummel (2008b) in einer Langzeitstudie zeigen, dass sich die Riechleistung im Verlauf der Parkinsonerkrankung auf unvorhersehbare Weise verändert, wobei sich teilweise sogar spontane Verbesserungen beobachten ließen. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass zwar eine Verminderung der Riechleistung bei Parkinsonpatienten sehr häufig ist, diese jedoch nicht regelmäßig in einem vollständigen Verlust der Riechleistung endet (vgl. Doty, 2012a). Doty, Stern, Pfeiffer, Gollomp und Hurtig (1992) sowie Daum, Sekinger, Kobal und Lang (2000) konnten zeigen, dass keine Unterschiede zwischen links- und rechtsseitiger Riechleistung bei Patienten mit Morbus Parkinson bestehen. Müller, Müngersdorf, Reichmann, Strehle und Hummel (2002) sowie Hähner et al. (2009) fanden darüber hinaus keine Unterschiede in der Riechleistung zwischen Patienten vom tremor-dominanten, akinetisch-rigiden und Äquivalenztypus. Weiterhin konnten Geschlechtsunterschiede beobachtet werden, wobei Patientinnen weniger stark beeinträchtigte Riechleistungen zeigten als Patienten (Stern et al., 1994; Verbaan et al., 2008). In mehreren Studien wurde gefunden, dass sich die Riechleistung weder durch die Gabe von Levodopa noch durch Dopaminagonisten verbessern lässt (Doty et al., 1992; Roth, Radil, Ruzicka, Jech & Tichy, 1998; Saifee, Lees & Silveira-Moriyama, 2010). Ferner sind die Riechstörungen bei Patienten mit MP vermutlich nicht auf bestimmte Gerüche beschränkt. So berichteten zwar mehrere Arbeitsgruppen von einer selektiven Hyposmie für bestimmte Duftstoffe (Hawkes et al., 1997; Double et al., 2003; Bohnen et al., 2007), da diese Studien jedoch keine Übereinstimmung bezüglich der defizitären Gerüche zeigten und sich die selektiven Beeinträchtigungen zudem als nicht Parkinson-spezifisch herausstellten (Herting et al., 2008a), ist insgesamt nicht vom Vorliegen einer selektiven Hyposmie bei Parkinsonpatienten auszugehen. Im Vergleich zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen gleichen die olfaktorischen Störungen im Rahmen des MP denen im Rahmen einer Alzheimer-Demenz (Meshulam, Moberg, Mahr & Doty, 1998). Es ergaben sich allerdings Hinweise darauf, dass es insbesondere im Vergleich zu atypischen Parkinsonsyndromen wie der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP), der Multisystematrophie (MSA) oder der

Cortikobasalen Degeneration (CBD) Unterschiede in der Riechleistung gibt. Dabei sind die olfaktorischen Defizite beim Morbus Parkinson stärker ausgeprägt, während eine intakte oder nur leicht betroffene Fähigkeit zum Riechen für das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms spricht (vgl. Wenning et al., 1995; Müller et al., 2002; Hawkes, 2006)

3.1.2 Pathologie der olfaktorischen Defizite

Während auch ein beeinträchtigtes Schnüffelverhalten zu olfaktorischen Defiziten im Rahmen der Parkinsonerkrankung beizutragen scheint (Sobel et al., 2001), weisen verzögerte olfaktorisch evozierte Potentiale oder sogar deren Abwesenheit auf zugrundeliegende Störungen des olfaktorischen Systems hin (Barz et al., 1997; Hawkes et al., 1997; Welge-Lüssen et al., 2009). Im Folgenden soll kurz auf die möglichen Ursachen der Riechstörungen bei Parkinsonpatienten eingegangen werden, wobei sich die Informationen, sofern nicht anders angegeben, auf die Übersichtsartikel von Doty (2012a, 2012b) stützen.

Bereits vor der Ausbreitung von **α -Synuclein-Pathologien**, insbesondere der Lewy-Körper, in der Substantia nigra können entsprechende Veränderungen im Bulbus olfactorius und anderen olfaktorischen Strukturen wie dem Nucleus olfactorius anterior beobachtet werden (vgl. Braak et al., 2003). Dieser Befund deutet auf eine von peripher nach zentralen Ausbreitung von α -Synuclein-Pathologien durch die Komponenten des olfaktorischen Systems hin und steht in Einklang mit der so genannten „olfactory vector hypothesis“ (vgl. Doty, 2008), welche die Aufnahme von Stoffen aus der Umwelt über die Nase als einen Entstehungsfaktor der Parkinsonerkrankung postuliert. Auch **Tau-assoziierte Pathologien** in Form von neurofibrillären Bündeln treten im Rahmen des MP und weiteren neurodegenerativen Erkrankungen auf. Für einen Einfluss auf die Riechleistung spricht hier insbesondere, dass Tau-assoziierte Pathologien im Nucleus olfactorius anterior nur bei jenen neurodegenerativen Erkrankungen vorliegen, welche mit olfaktorischen Störungen einhergehen.

Weiterhin scheinen **Veränderungen verschiedener Transmittersysteme** mit dem Auftreten olfaktorischer Defizite beim MP in Verbindung zu stehen. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei Parkinsonpatienten eine positive Korrelation zwischen der Riechleistung und der Acetylcholinesterase-Aktivität in Hippokampus, Amygdala und Neokortex besteht (Bohnen et

al., 2010). Zudem zeigten sich Defekte im Nucleus basalis Meynert, welcher einer der wichtigsten Acetylcholinproduzenten im Zentralnervensystem darstellt und in verschiedene mit der Riechverarbeitung assoziierte Hirnareale projiziert. Für eine Beteiligung des dopaminergen Systems spricht, dass es zu einer Degeneration der dopaminergen Neurone innerhalb des ventralen Tegmentums kommt, welches Projektionen in olfaktorische Strukturen sendet. Darüber hinaus bestehen Zusammenhänge zwischen der Riechleistung und der Dopamintransporteraktivität im nigrostriatalen System und im Hippokampus. Huisman, Uylings und Hoogland (2004) berichten ferner über eine erhöhte Anzahl dopaminergener Neurone im Bulbus olfactorius, welche möglicherweise kompensatorisch aufgrund des Verlusts der dopaminergen Zellen in den Basalganglien auftreten. Da ein hemmender Einfluss dopaminergener Neurone auf die Weiterleitung olfaktorischer Signale in die Glomeruli bekannt ist, könne dies, so die Autoren, zu den olfaktorischen Defiziten im Rahmen der Erkrankung beitragen und auch erklären, warum sich die Riechleistung nicht unter dopaminergener Medikation verbessert. Des Weiteren tritt im Rahmen des MP eine Degeneration der noradrenergen Neuronen im Locus coeruleus auf, von wo aus Projektionen in den Bulbus olfactorius und weitere olfaktorische Strukturen verlaufen. Schließlich scheint auch das serotonerge System mit olfaktorischen Hirnregionen bzw. -schleifen assoziiert zu sein, wobei beispielsweise ein Verlust serotonerger Neurone im Bulbus olfactorius und im entorhinalen Kortex gefunden wurde.

Auch **neuro-inflammatorische Prozesse** spielen möglicherweise bei der Entstehung von MP-assozierten Riechstörungen eine Rolle. Hierbei wird angenommen, dass die Aktivierung von Mikrogliazellen den dopaminergen Zellverlust bei der Parkinsonerkrankung begünstigt. Auch die **Aufnahme von Xenobiotika** wie Mangan, MPTP, Viren, Pestizide oder ionisierte Metalle werden als Ursache für die Riechstörungen im Rahmen der Parkinsonerkrankung diskutiert. Doty (2012a, 2012b) weist in diesem Zusammenhang explizit darauf hin, dass viele der Risikofaktoren für das Auftreten eines MP gleichzeitig auch Risikofaktoren für die Ausbildung einer Riechstörung darstellen. Daneben berichteten einige Arbeitsgruppen von mit den Riechdefiziten assoziierten **Volumenveränderungen** der grauen und weißen Substanz in olfaktorischen Strukturen; volumetrische Untersuchungen des Bulbus olfactorius konnten bei gesunden Kontrollpersonen schließlich eine Korrelation zwischen Bulbusvolumen und Riechleistung zeigen, ein entsprechender Zusammenhang konnte bei Parkinsonpatienten jedoch nicht nachgewiesen werden (vgl. Kapitel 10).

3.2 Kognitive Defizite

Bei kognitiven Störungen handelt es sich um ein häufiges und zudem früh im Krankheitsverlauf auftretendes nicht-motorisches Symptom der Parkinsonerkrankung. Dabei konnten Muslimovic, Post, Speelman und Schmand (2005) zeigen, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 24 % der MP-Patienten kognitive Auffälligkeiten aufweisen. Zur Beschreibung der kognitiven Defizite im Rahmen des MP dienen zwei Konstrukte, das Mild Cognitive Impairment sowie die Parkinson-Demenz. Der Begriff Mild Cognitive Impairment (MCI) wurde von Ronald C. Petersen geprägt (Petersen et al., 1999), obwohl der Begriff schon früher in der Literatur auftauchte (Flicker, Ferris & Reisberg, 1991). Das Konzept des MCI rückte primär in Zusammenhang mit der Alzheimer-Demenz in den Fokus der Aufmerksamkeit (Petersen, 2000), zunehmend findet es jedoch auch bei der Charakterisierung kognitiver Defizite im Rahmen anderer Erkrankungen Beachtung. Das MCI wird als diagnostische Entität beschrieben, welche eine subjektive und objektive kognitive Beeinträchtigung bei erhaltenem globalen kognitiven Funktionsniveau beinhaltet und ein Zwischenstadium zwischen normalem Altern und einer Demenz darstellt (Petersen, 2004). Spezifische Kriterien für die Diagnose eines MCI bei Patienten mit Morbus Parkinson wurden von Litvan et al. (2012) publiziert. Neben einer gesicherten Parkinson-Diagnose wird hier die graduelle Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit gefordert, von welcher in der Eigen- oder Fremdanamnese berichtet oder die vom Kliniker beobachtet wird. Die Defizite müssen darüber hinaus durch eine testpsychologische Untersuchung objektiviert werden können und dürfen nicht schwer genug sein, um die Alltagsfunktionen in klinisch relevanter Weise zu beeinträchtigen. Die Diagnose eines MCI wird auf annähernd 27 % aller Parkinsonpatienten geschätzt (Litvan et al., 2011). Als Risikofaktoren für das Vorliegen eines MCI bei MP konnten ein hohes Alter, ein später Erkrankungsbeginn, männliches Geschlecht, Depressionen, schwere motorische Symptome und ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium identifiziert werden (Aarsland et al., 2010). Besonders relevant scheint das Konstrukt in Hinblick auf die Tatsache zu sein, dass das Vorliegen eines MCIs mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer späteren Demenz einhergeht (Janvin, Larsen, Aarsland & Hugdahl, 2006a). Diagnosekriterien für die Parkinson-Demenz wurden von Emre et al. (2007) vorgeschlagen (siehe Tabelle 3). Im Rahmen derer werden als Kernkriterien die gesicherte Parkinson-Diagnose und ein dementielles Syndrom gefordert. Dieses soll einen schleichenden Beginn sowie einen langsam progredienten Verlauf zeigen und anhand des Krankheitsverlaufs und objektiver Untersuchungen diagnostiziert werden. Die Beeinträchtigungen müssen

mindestens zwei kognitive Domänen betreffen, eine Verschlechterung zum prämorbidem Zustand darstellen sowie in einer signifikanten Alltagsbeeinträchtigung resultieren.

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer Parkinson-Demenz. Modifiziert nach Emre et al. (2007).

<p>I. Kernsymptome</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Parkinson-Diagnose nach den Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank 2. Dementielles Syndrom mit schleichendem Beginn und langsam fortschreitenden Verlauf, diagnostiziert anhand des Krankheitsverlaufs sowie klinischer und neuropsychologischer Untersuchungen. Es weist folgende Merkmale auf: <ul style="list-style-type: none"> - Beeinträchtigung in mehr als einer kognitiven Domäne - Verschlechterung gegenüber dem prämorbidem Niveau - Kognitive Defizite sind schwer genug, um das alltägliche Leben zu beeinträchtigen
<p>II. Assoziierte klinische Faktoren</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kognitive Faktoren (z. B. Defizite in der Aufmerksamkeit und in den exekutiven Funktionen, visuell-räumliche und Gedächtnisdefizite) 2. Verhaltensauffälligkeiten (z. B. Apathie, Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderungen)
<p>III. Merkmale, die das Vorliegen einer Parkinson-Demenz nicht ausschließen, die Diagnose jedoch unsicher erscheinen lassen (z. B. vaskuläre Erkrankungen, unklares Zeitintervall zwischen Beginn der motorischen und kognitiven Symptome)</p>
<p>IV. Merkmale, die auf eine andere Ursache für die kognitiven Defizite hinweisen (z. B. kognitive und Verhaltenssymptome treten in Verbindung mit anderen Erkrankungen o. Drogeneinnahmen auf)</p>

Zu diesen Hauptmerkmalen werden assoziierte klinische Faktoren genannt, welche typische kognitive und Verhaltenssymptome der Parkinson-Demenz beschreiben. Ferner werden Merkmale aufgezählt, die das Vorliegen einer Parkinson-Demenz zwar nicht ausschließen, jedoch unwahrscheinlich machen, und schließlich auch solche, die auf eine andere Ursache für die kognitiven Defizite hinweisen. Je nachdem, wie viele der jeweiligen Merkmale vorliegen, gelangt man zu den Diagnosen „wahrscheinliche Parkinson-Demenz“ oder „mögliche Parkinson-Demenz“.

Die Punktprävalenz der Parkinson-Demenz liegt bei etwa 30 % aller Parkinsonpatienten, wobei die Inzidenzrate etwa 4- bis 6-mal so hoch ist wie bei gesunden Personen (Aarsland & Kurz, 2010). Im Rahmen einer Längsschnittstudie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Häufigkeit im Krankheitsverlauf deutlich ansteigt (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk &

Kragh-Sorensen, 2003). Dabei fanden die Autoren zu Studienbeginn eine Prävalenz von 26 %; nach 8 Jahren erhöhte sich die Rate auf 78,2 %. Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Parkinson-Demenz sind ein hohes Alter, schwere motorische Symptome (insbesondere Rigor, posturale Instabilität und Gangunsicherheit) sowie das Vorliegen eines MCI (Emre et al., 2007).

3.2.1 Kognitiver Phänotyp

Typischerweise treten die kognitiven Symptome nach dem Beginn der motorischen Symptome auf, wobei der Beginn schleichend ist (Emre et al., 2007). Untersuchungen zum kognitiven Profil von Patienten mit MP legen nahe, dass dieses von fronto-subkortikalen exekutiven und Aufmerksamkeitsdefiziten dominiert wird, wobei auch Gedächtnis- und visuell-räumliche Funktionen betroffen sein können (z. B. Meireles & Massano, 2012; z. B. Svenningsson, Westman, Ballard & Aarsland, 2012). Der Begriff „**exekutive Funktionen**“ umfasst verschiedene Regulations- und Kontrollmechanismen, welche ein zielorientiertes und situationsangepasstes Handeln ermöglichen (Schellig, Drechsler, Heinemann & Sturm, 2009). Es handelt sich um ein sehr heterogenes Konstrukt, welches durch die anatomischen Verbindungen zwischen Basalganglien und Frontalhirn bei Patienten mit Morbus Parkinson zu der am häufigsten betroffenen Domäne zählt (Caviness et al., 2007). Die exekutiven Dysfunktionen bei Morbus Parkinson beinhalten beispielsweise Defizite in der Planung und in der Inhibition, eine verlangsamte Verarbeitungsgeschwindigkeit und Beeinträchtigungen in der verbalen Flüssigkeit, im Problemlösen sowie im Erkennen von Regeln (Goldmann Gross, Siderowf & Hurtig, 2008). Das **Gedächtnis** umfasst jene Prozesse und Systeme, welche für die Einspeicherung, die Aufbewahrung, den Abruf und die Anwendung von Informationen zuständig sind, sobald die ursprüngliche Informationsquelle nicht mehr verfügbar ist (Gruber, 2011). Bei Patienten mit Morbus Parkinson finden sich meist sogenannte Abrufstörungen. Diese sind durch Defizite im freien Abruf zuvor eingespeicherter Inhalte charakterisiert, wobei die Patienten deutlich von Gedächtnishilfen profitieren (Witt, 2008). Die **Aufmerksamkeit** wird als die „Zuweisung von (beschränkten) Bewusstseinsressourcen auf Bewusstseinsinhalte, beispielsweise auf Wahrnehmungen der Umwelt oder des eigenen Verhaltens und Handelns sowie Gedanken und Gefühle“ (Bleuler, 1983, S. 77) definiert. Nach heutigem Stand der Forschung geht man davon aus, dass Aufmerksamkeitsprozesse nicht als einheitliche Funktion angesehen werden können, sondern vielmehr verschiedene

Komponenten (z. B. Intensitäts- und Selektivitätsaspekte) der Aufmerksamkeit unterschieden werden (Sturm, 2005). Aufmerksamkeitsdefizite bei Patienten mit MP konnten vielfach gezeigt werden, wobei sich insbesondere Hinweise auf Beeinträchtigungen in der Vigilanz (Daueraufmerksamkeit unter monotonen Bedingungen) und eine fluktuierende Aufmerksamkeitsleistung ergaben (Ballard et al., 2002). Zu den **visuell-räumlichen Funktionen** zählen visuo-perzeptive (z. B. Längen- oder Distanzschätzung) und visuo-kognitive Funktionen (mentale Raumoperationen wie Rotation oder Spiegelung) (Groh-Bordin & Kerkhoff, 2009). **Visuokonstruktion** bezeichnet hingegen das Konstruieren einer Gesamtfigur aus Einzelelementen (ebd.). In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise auf Defizite in den genannten Funktionen bei Patienten mit MP. Dabei sollte allerdings beachtet werden, dass Überlagerungen durch zeitliche, motorische und exekutive Komponenten der typischerweise gestellten Aufgaben wahrscheinlich sind (vgl. Zgaljardic, Borod, Foldi & Mattis, 2003). Bezüglich der **sprachlichen Funktionen** zeigen Patienten mit MP hauptsächlich Auffälligkeiten, die auf Störungen der Motorik zurückzuführen sind (z. B. Dysarthrie, Hypophonie). Darüber hinaus werden Defizite in der verbalen Flüssigkeit und in Tests, die das Verständnis komplexer Sätze beinhalten; diese Beeinträchtigungen sind jedoch vermutlich durch weitere kognitive Einschränkungen wie exekutive Dysfunktionen überlagert (Starkstein & Merello, 2002).

Das kognitive Profil bei Patienten mit MP unterscheidet sich von anderen Erkrankungen wie der Alzheimer- oder der Lewy-Körper-Demenz und kognitiven Defiziten im Rahmen atypischer Parkinson-Syndrome, wobei sich diese differentialdiagnostisch relevanten Unterschiede am deutlichsten in frühen Erkrankungsstadien zeigen (Goldmann Gross et al., 2008). Für detaillierte Informationen zu Unterschieden im kognitiven Profil der neurodegenerativen Erkrankungen wird auf die Review-Artikel von Metzler-Baddeley (2007) und Janvin et al. (2006b) verwiesen.

3.2.2 Pathologie der kognitiven Defizite

Lange wurden die durch das bei Parkinsonpatienten charakteristische dopaminerge Defizit beeinträchtigten frontostriatalen Schleifensysteme als alleinige Ursache für die kognitiven Defizite angesehen, während man heute davon ausgeht, dass weitere Faktoren an der Entstehung beteiligt sind (vgl. Barone et al., 2011). So scheinen neben dem dopaminergen

auch andere Neurotransmittersysteme eine wichtige Rolle zu spielen. Dabei deuten die Degeneration des Acetylcholin produzierenden Nucleus basalis Meynert, welcher mit dem frontalen Kortex verbunden ist, sowie eine verminderte cholinerge Aktivität in kortikalen Arealen bei Parkinsonpatienten auf eine Beteiligung des cholinergen Systems hin (vgl. Goldman & Litvan, 2011). Als pathologisches Korrelat der kognitiven Störungen beim MP werden vor allem das Auftreten von Lewy-Körpern in kortikalen Arealen diskutiert. Dabei wurden beispielsweise signifikante Korrelationen zwischen der Anzahl der kortikalen Lewy-Körper und kognitiven Defiziten gefunden (Aarsland, Perry, Brown, Larsen & Ballard, 2005). Morphometrische Untersuchungen deuten weiterhin auf strukturelle Veränderungen in kortikalen Arealen bei Parkinsonpatienten mit kognitiven Beeinträchtigungen hin (vgl. Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). Auch ergaben sich Hinweise auf Zusammenhänge zwischen metabolischen Veränderungen im Kortex und der Leistung in kognitiven Tests (Huang et al., 2007). Schließlich deuten familiäre Häufungen von Parkinsonerkrankungen und Demenz auf eine genetische Beteiligung bei der Genese der Parkinson-Demenz hin (Kurz, Schlitter, Larsen, Ballard & Aarsland, 2006).

3.2.3 Therapie kognitiver Störungen

Unter der Gabe von dopaminergem Medikation zeigten sich zwar teilweise Verbesserungen der kognitiven Funktionen, diese betrafen jedoch nicht alle kognitiven Domänen und hielten auch nicht dauerhaft an (Kulisevsky et al., 2000). Studien weisen jedoch darauf hin, dass Acetylcholinesterase-Hemmer zu einer Verbesserung dementieller Symptome bei Patienten mit MP führen (Müller, 2012). Das in Deutschland derzeit einzige zugelassene Medikament ist der Acetylcholinesterase-Hemmer Rivastigmin, welcher nach den aktuellen von der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) sowie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und weiteren Fachgesellschaften herausgegebenen S3-Leitlinien „Demenzen“ (2009) zur Behandlung der Demenz bei MP im leichten und mittleren Stadium empfohlen wird. Schließlich haben sich auch neuropsychologische Therapiemethoden zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeit und zur Kompensation der Defizite im Alltag als wirksam erwiesen (vgl. Rüsseler, 2009).

III Neuropsychologische Korrelate der Riechleistung bei Patienten mit Morbus Parkinson

4 Empirische Vorbefunde

Bereits 1983 wurde in der Literatur erstmals ein möglicher Zusammenhang zwischen der Riechleistung und kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit Morbus Parkinson erwähnt (Ward, Hess & Calne, 1983), wobei sich in der untersuchten Stichprobe keine signifikanten Korrelationen zwischen der Leistung in verschiedenen Riechaufgaben und einer kurzen, orientierenden neuropsychologischen Untersuchung zeigten. Einige Jahre später griffen Doty, Riklan, Deems, Reynolds und Stellar (1989) die Fragestellung erneut auf und untersuchten Parkinsonpatienten mithilfe einer umfassenderen neuropsychologischen Testbatterie und eines Identifikationstests sowie zumindest teilweise auch eines Schwellentests. Doty et al. fanden keine signifikanten Korrelationen zwischen der Riechleistung und neuropsychologischen Testergebnissen, wobei kritisch anzumerken ist, dass die Riechdaten aus einer früheren Studie verwendet wurden und die neuropsychologischen Untersuchungen somit zeitlich versetzt durchgeführt wurden. Nachdem im Anschluss an diese Veröffentlichung ein Zusammenhang von Riechen und Kognition bei Parkinsonpatienten widerlegt schien, wurden erst knapp 20 Jahre später wieder Arbeiten zu diesem Thema publiziert. Dabei wurden zunächst im Rahmen der beiden longitudinalen epidemiologischen Studien PROPARK (Profiling Parkinson's disease; Barone et al., 2009) und PRIAMO (Parkinson and nonmotor symptoms; Verbaan et al., 2008) mögliche Zusammenhänge zwischen der Riechleistung und kognitiven Funktionen bei Parkinsonpatienten untersucht, wobei sich jedoch auch hier keine eindeutigen Hinweise auf entsprechende Zusammenhänge ergaben. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, dass keine ausführlichen neuropsychologischen Untersuchungen durchgeführt wurden und zudem in der erstgenannten Studie die Bewertung der Riechleistung lediglich anhand einer Selbsteinschätzung der Patienten im Interview erfolgte.

Mit einer neuen Studie zu olfaktorischen und kognitiven Defiziten bei Patienten mit Morbus Parkinson erregten Bohnen et al. (2010) Aufsehen. Sie untersuchten 58 Parkinsonpatienten

und fanden signifikante Korrelationen zwischen der Riechidentifikationsleistung und einem globalen Gedächtnisscore. Bei näherer Betrachtung korrelierte das Riechvermögen signifikant mit dem verbalen, nicht jedoch mit dem nonverbalen Gedächtnis. Die Autoren konnten darüber hinaus zeigen, dass die Riechidentifikationsleistung signifikant mit einer reduzierten Acetylcholinesterase-Aktivität in limbischen Regionen und im Neokortex und einer reduzierten striatalen monoaminergen Aktivität assoziiert ist. Angestoßen durch diesen überraschenden Befund häuften sich in den Folgejahren Publikationen zum selben Thema: So fanden Postuma und Gagnon (2010) ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen der Riech- und der Gedächtnisleistung (verbal und nonverbal) bei MP-Patienten. Auch Stephenson et al. (2010) berichteten von Assoziationen zwischen Riechstörungen und dem späteren Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen, wobei in dieser Studie allerdings keine neuropsychologische Untersuchung erfolgte, sondern lediglich die Krankenakten der Patienten nach Hinweisen auf kognitive Defizite überprüft wurden. Eine weitere Studie konnte keine signifikanten Korrelationen zwischen der Identifikationsleistung und einem globalen kognitiven Screeningwert finden (Berendse, Roos, Raijmakers & Doty, 2011). Damholdt, Borghammer, Larsen und Østergaard (2011) untersuchten anosmische und nicht-anosmische Parkinsonpatienten sowie gesunde Kontrollprobanden und fanden niedrigere Gedächtnisscores und eine niedrigere Verarbeitungsgeschwindigkeit bei der anosmischen Gruppe. Innerhalb der exekutiven Funktionen zeigten sich beide MP-Gruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beeinträchtigt, wobei sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ergaben. Eine weitere Arbeitsgruppe fand signifikant schlechtere Leistungen in einer Reihe kognitiver Testverfahren bei Patienten mit Riechidentifikationsleistungen unterhalb des Medians der untersuchten Stichprobe als bei Patienten, deren Leistung oberhalb des Medians lag (Morley et al., 2011). Außerdem konnten in dieser Studie die exekutiven und die Gedächtnisleistungen als Regressoren für die Vorhersage des Riechvermögens identifiziert werden. Baba et al. (2011) konnten zeigen, dass Parkinsonpatienten mit schwerer Hyposmie signifikant geringere Leistungen in Tests zur Überprüfung des verbalen Gedächtnisses und der Visuoperzeption sowie im globalen kognitiven Screening als Patienten ohne schwere Hyposmie erbringen. Im Rahmen einer Clusteranalyse wurden die neuropsychologischen Kennwerte darüber hinaus zusammen mit dem erhobenen olfaktorischen Kennwert einem großen, gemeinsamen Cluster zugeordnet. Die Riechleistung war zudem eng mit dem regionalen zerebralen Glukosemetabolismus beispielsweise im präfrontalen Kortex, in der Amygdala und im piriformen Kortex assoziiert. Eine Untersuchung derselben Kohorte 3 Jahre später ergab, dass Defizite in der Riechleistung

einen der wichtigsten Prädiktoren für die spätere Entwicklung einer Demenz darstellen (Baba et al., 2012). So zeigten 41,7 % der untersuchten MP-Patienten mit schwerer Hyposmie eine dementielle Erkrankung nach 3 Jahren, während keiner der Patienten ohne schwere Hyposmie eine entsprechende Diagnose aufwies. Weiterhin zeigten beide Patientengruppen unterschiedliche Verteilungsmuster in der Abnahme des zerebralen Metabolismus und wie in der Atrophie der grauen Substanz. Dabei zeigten Patienten mit schwerer Hyposmie nach 3 Jahren signifikante Volumenreduktionen in der rechten Amygdala und im temporalen Kortex, während die Patienten ohne schwere Hyposmie lediglich geringe longitudinale Volumenänderungen aufwiesen. Parrao, Chana, Venegas, Behrens & Aylwin (2012) fanden schließlich signifikante Korrelationen zwischen der Leistung im Wisconsin Card Sorting Test und der Riechidentifikationsleistung bei Patienten mit MP. Darüber hinaus wurden keine weiteren signifikanten Zusammenhänge zwischen den erhobenen kognitiven Testvariablen und der Identifikationsleistung oder der Riechschwelle gefunden. Einen Überblick der genannten Studien gibt Tabelle 4

Es lässt sich festhalten, dass die Studienlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen Riechen und Kognition bei MP-Patienten in der Vergangenheit heterogene Ergebnisse lieferte. Es ist anzumerken, dass jene Studien, die keinen entsprechenden Zusammenhang finden konnten, zum Teil erhebliche methodische Mängel aufweisen. Dabei wurden in mehreren Fällen keine adäquaten neuropsychologischen Testverfahren eingesetzt, sondern nur globale kognitive Screeningverfahren, einzelne Tests zur Überprüfung spezifischer kognitiver Funktionen oder ein Screening der Krankenakten (Ward et al., 1983; Verbaan et al., 2008; Barone et al., 2009; Stephenson et al., 2010; Berendse et al., 2011). In einer Studie wurden darüber hinaus lediglich retrospektive Riechdaten ausgewertet (Doty et al., 1989). In allen Studien, die eine ausführliche neuropsychologische Testung mit der Überprüfung unterschiedlicher kognitiver Domänen beinhalteten, ergaben sich Hinweise auf Zusammenhänge zwischen olfaktorischen und kognitiven Defiziten (Bohnen et al., 2010; Postuma & Gagnon, 2010; Baba et al., 2011; Damholdt et al., 2011; Morley et al., 2011; Baba et al., 2012; Parrao et al., 2012), wobei insbesondere der Gedächtnisleistung und den exekutiven Funktionen eine wichtige Rolle zuzukommen scheint.

Als Ursache für die gezeigten Zusammenhänge kommt eine beiden Funktionsstörungen gemeinsam zugrunde liegende Pathologie in Betracht, welche zunächst die olfaktorischen und

Tabelle 4: Publierte Studien zum Zusammenhang zwischen olfaktorischen und kognitiven Symptomen bei Patienten mit Morbus Parkinson.

Autoren, Jahr	Stichprobe	Riechtest	Neuropsychologische Testverfahren	Ergebnisse
Ward, Hess & Calne, 1983	MP=72 KG=53	unpublizierte Schwellen- und Identifikationstests; Schwellentest nach Amoore et al.	Merken von 3 Wörtern, Serial seven, Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, Test zur mentalen Rotation	Keine Korrelation zwischen Riechleistung und kognitiven Tests.
Doty, Riklan, Deems, Reynolds & Stellar, 1989	MP=58	UPSIT; Odor detection threshold test (n=38) Riechdaten vorwiegend aus früherer Studie	7 Untertests aus der WAIS-R, Modifizierter Randt memory test, Zählendurchstreichtest, unstandardisierte Reaktionszeit- und Tappingtests, Picture Identification Test	Kleine, nicht signifikante Korrelationen zwischen olfaktorischen und kognitiven Maßen. Darüber hinaus keine Hinweise auf entsprechenden Zusammenhang in Korrelations-, Regressions- und faktorenanalytischen Analysen.
Verbaan, Boesveldt, van Rooden, Visser, Marinus, Macedo et al., 2008	MP=295 KG=150	Sniffin' Sticks: Identifikations- und Diskriminationstest	SCOPA-COG MMST	Signifikant geringere Werte im SCOPA-COG bei Patienten mit beeinträchtigter im Vergleich zu unbeeinträchtigter Identifikationsleistung. Keine signifikanten Korrelationen zwischen SCOPA-COG und den Riechvariablen.
Barone, Antonini, Colosimo, Marconi, Morgante, Avarello et al., 2009	MP=1072	Selbsteinschätzung (halbstrukturiertes Interview)	MMST Frontal Assessment Battery	Keine signifikanten Korrelationen zwischen Riechleistung und Kognition.
Bohnen, Müller, Kotagal, Koeppe, Kilbourn, Albin et al., 2010	MP=58 KG=26	UPSIT	MMST, CVLT, Benton Visual Retention Test, Bilderordnen (WAIS-III), Stroop-Test (inkl. Switching-Version), Judge of Line Orientation Test	Signifikante Korrelationen zwischen der Riechleistung und verbalem Gedächtnis. Signifikante Korrelationen zwischen Riechleistung und Acetylcholinesterase-Aktivität in Hippokampus, Amygdala und Neokortex bei Parkinsonpatienten, wobei limbische Acetylcholinesterase-Aktivität bester Regressor für die Riechleistung war.
Postuma & Gagnon, 2010	MP=71	UPSIT	TMT, Stroop-Test, semantische und phonematische Wortflüssigkeitsaufgaben, RAVLT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test	Signifikante Korrelationen zwischen Riechleistung und verbaler sowie nonverbaler Gedächtnisleistung.
Stephenson, Houghton, Sundararajan, Doty, Stern, Xie et al., 2010	MP=100	UPSIT (retrospektiv)	Einträge in Krankenakten	Signifikante Assoziation zwischen Riechstörungen und dem Risiko für spätere kognitive Defizite.

Autoren, Jahr	Stichprobe	Riechtest	Neuropsychologische Testverfahren	Ergebnisse
Berendse, Roos, Raijmakers & Doty, 2011	MP=96	UPSIT	MMST	Keine signifikanten Korrelationen zwischen Riechleistung und MMST.
Baba, Takeda, Kikuchi, Nishio, Hosokai, Hirayama et al., 2011	MP=69 (33 schwer hyposmisch; 19 moderat hyposmisch; 17 normosmisch)	OSIT-J	MMST Word recall task aus der Alzheimer's Disease Assessment Scale; Overlapping-figure identification test	Signifikant geringere Leistungen in allen durchgeführten neuropsychologischen Tests bei Patienten mit schwerer Hyposmie. Im Rahmen einer Clusteranalyse wurden die neuropsychologischen Kennwerte und die Riechleistung einem gemeinsamen Cluster zugeordnet. Die Riechleistung war eng mit dem regionalen zerebralen Glukose-metabolismus u. a. in der Amygdala und im piriformen Kortex assoziiert.
Damholdt, Borghammer, Larsen & Østergaard, 2011	MP=63 (24 anosmisch; 39 nicht anosmisch) KG=28	B-SIT	WCST, semantische und alternierende Wortflüssigkeit, Naming Test, Danish Adult Reading Test, Location Learning Test, Stroop-Test, RAVLT, Iowa Gambling Task	Signifikant niedrigere Gedächtnisleistung und Verarbeitungsgeschwindigkeit bei anosmischen Patienten im Vergleich zu den anderen Gruppen. Anosmische Patienten zeigten signifikant schlechtere Leistungen in exekutiven und sprachlichen Funktionen als die Kontrollgruppe, nicht aber als normosmische Patienten.
Morley, Weintraub, Mamikonyan, Moberg, Siderow & Duda, 2011	MP=248	UPSIT	MMST, Hopkins Verbal Learning Task, Tower of London, Stroop-Test, Zahlenspanne rückwärts aus der WAIS-III	Schlechtere Riechleistungen waren mit schlechteren Ergebnissen in exekutiven und Gedächtnistests assoziiert. Riechleistung als Regressor für das Auftreten kognitiver Defizite.
Baba, Kikuchi, Hirayama, Nishio, Hosokai, Kanno, et al., 2012	MP=44 (20 ohne schwere Hyposmie; 24 mit schwerer Hyposmie)	OSIT-J	MMST Clinical Dementia Rating Scale Word recall task aus der Alzheimer's Disease Assessment Scale, Overlapping-figure identification test	Schwere Hyposmie wurde als Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz innerhalb der nächsten 3 Jahre identifiziert. Patienten mit und ohne schwere Hyposmie zeigten unterschiedliche Verteilungsmuster in der Abnahme des zerebralen Metabolismus. Deutliche Atrophie bei Patienten mit schwerer Hyposmie, u. a. in der Amygdala. Nach 3 Jahren signifikante Volumenreduktion der Patienten ohne schwere Hyposmie, u. a. in der Amygdala.
Parrao, Chana, Venegas, Behrens & Aylwin, 2012	MP=44 KG=17	Sniffin' Sticks: Identifikationstest Unpublizierter Schwellentest	WMS III, WCST, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Free and Cued Selective Reminding Test, Tower of London, TMT	Signifikante Korrelation zwischen WCST und Riechidentifikation, darüber hinaus keine signifikanten Zusammenhänge.

MP: Morbus Parkinson; KG: Kontrollgruppe; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; OSIT-J (Odor Stick Identification Test for Japanese); B-SIT (Brief Smell Identification Test); WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; SCOPA-COG: Scale for Outcomes of Parkinson's disease – Cognition; MMST: Mini Mental State Examination; CVLT: California Verbal Learning Test; TMT: Trail Making Test; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; WMS: Wechsler Memory Scale

später dann die kognitiven Funktionen beeinträchtigt (vgl. Morley & Duda, 2011). Diesbezüglich diskutiert werden die Ausbreitung der Lewy-Körper nach (Braak et al., 2003), metabolische Veränderungen (Baba et al., 2011; Baba et al., 2012), eine Abnahme der cholinergen Aktivität sowie strukturelle Faktoren (Baba et al., 2012). Weiterhin konnte an gesunden Kontrollprobanden gezeigt werden, dass kognitive Leistungen mit dem Abschneiden in Tests zur Erfassung der Riechdiskrimination und -identifikation assoziiert sind, während die kognitiven Funktionen unabhängig von der Leistung in Tests zur Bestimmung der Riechschwelle waren (vgl. Kapitel 1.2). Da in fast allen publizierten Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen olfaktorischen und kognitiven Funktionen berichtet wurde, Identifikationstests zur Überprüfung der Riechleistung verwendet wurden, ist eine Überlagerung der olfaktorischen durch kognitive Defizite als Ursache für die gefundenen Zusammenhänge nicht auszuschließen. Lediglich in einer Studie wurde ein Schwellentest durchgeführt, wobei es sich hierbei allerdings um ein unpubliziertes und somit unvalidiertes Verfahren handelte. Weitere Untersuchungen, welche einen Zusammenhang zwischen Kognition und der sensorischen Riechleistung bei Patienten mit MP überprüften, wurden bislang nicht veröffentlicht.

5 Ableitung der Fragestellung

Im theoretischen Hintergrund der vorliegenden Arbeit wurde das häufige Auftreten nicht-motorischer Symptome bei Patienten mit Morbus Parkinson betont. Es wurde ausführlich auf die olfaktorischen und kognitiven Störungen eingegangen, welche häufige Symptome im Rahmen der Erkrankung darstellen und mit der Lebensqualität der Patienten assoziiert sind. Obwohl es für beide Symptomgruppen zahlreiche Erklärungsansätze gibt, sind die zugrundeliegenden Pathomechanismen bislang nicht ausreichend geklärt.

Im empirischen Überblick wurden anschließend die bislang publizierten Studien zur Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen olfaktorischen und kognitiven Defiziten im Rahmen der Parkinsonerkrankung vorgestellt. Es zeigten sich deutlich heterogene Ergebnisse, wobei alle Studien, in welchen kein entsprechender Zusammenhang gefunden wurde, erhebliche methodische Mängel aufwiesen. Hingegen deuteten diejenigen Studien, welche umfassende neuropsychologische Untersuchungen und validierte

olfaktorische Testverfahren der Patienten beinhalteten, auf Zusammenhänge zwischen Riechleistung und Kognition hin. Dabei gingen insbesondere Defizite in den Bereichen Gedächtnis und exekutive Funktionen mit einer beeinträchtigten Riechleistung einher. Limitation der Studien stellt die fast ausschließliche Verwendung von Identifikationstests zur Überprüfung der Riechleistung dar, da diese auch bei gesunden Probanden mit Gedächtnis- und exekutiven Funktionen assoziiert sind. Lediglich in einer Arbeit wurde zusätzlich ein Schwellentest verwendet, hierbei handelte es sich jedoch um ein unpubliziertes, nicht validiertes Verfahren, weshalb die zugehörigen Ergebnisse nur vorsichtig zu interpretieren sind.

Obwohl sich also Hinweise auf Zusammenhänge zwischen olfaktorischen und kognitiven Defiziten bei Patienten mit Morbus Parkinson ergaben, ist nicht sicher zu beurteilen, ob ein tatsächlicher Zusammenhang beider Störungen im Sinne eines gemeinsamen zugrundeliegenden Pathomechanismus vorliegt, oder ob die gezeigten Assoziationen lediglich auf die Konfundierung olfaktorischer und kognitiver Funktionen bei der Durchführung von Riechidentifikationstests zurückzuführen sind. Aus diesem Grunde soll in der vorliegenden Studie erstmals auch ein validierter Schwellentest als Maß für die sensorische Riechleistung eingesetzt werden, der bei der Bearbeitung allenfalls geringe kognitive Ressourcen erfordert. Zudem soll die Untersuchung eine ausführliche neuropsychologische Testung umfassen, welche die bei Parkinsonpatienten typischerweise betroffenen kognitiven Domänen abdeckt. Um repräsentative Ergebnisse zu gewährleisten soll die Untersuchung an einer großen Stichprobe erfolgen.

6 Inhaltliche Hypothesen

Es wird erwartet, dass der Zusammenhang zwischen Kognition und Olfaktion sowohl bei Parkinsonpatienten als auch bei gesunden Kontrollprobanden von der Art der erfassten Riechfunktion abhängt. Dabei wird angenommen, dass der Schwellenwert als Maß für die sensorische Riechleistung nicht mit kognitiven Funktionen in Zusammenhang steht, während die Leistung im Identifikationstest mit der Kognition und insbesondere mit exekutiven und Gedächtnisfunktionen assoziiert ist.

7 Methoden

7.1 Stichprobe

Die im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten **Parkinsonpatienten** sind allesamt Teilnehmer der multizentrischen DEMPARK-Studie (Dementia and Parkinson's Disease; Balzer-Geldsetzer et al., 2011). Diese wurden konsekutiv in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, rekrutiert (sowohl im stationären Rahmen als auch in der Bewegungsstörungenambulanz). Es wurden nur Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen, bei denen ein Morbus Parkinson anhand der Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes et al., 1992) diagnostiziert wurde.

Die gesunde **Kontrollstichprobe** wurde aus Ehepartnern der teilnehmenden Patienten sowie aus einem Pool aus gesunden Kontrollpersonen, welche bereits früher an wissenschaftlichen Studien in der Klinik für Neurologie teilgenommen haben, rekrutiert.

Sowohl für die Patienten- als auch für die Kontrollgruppe galten folgende Ausschlusskriterien:

- Alter < 45 Jahre
- Tiefe Hirnstimulation
- Vorliegen neurologischer (Begleit-) Erkrankungen
- Vorliegen einer dementiellen Entwicklung
- pathologische Hirnveränderungen im MRT (sofern durchgeführt)
- akute Erkrankungen des Riechorgans zum Zeitpunkt der Untersuchung
- parkinsonunabhängige chronische Störungen des Geruchssinns (z. B. nach Traumata)

Alle Studienteilnehmer wurden vor Beginn der Studie sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form über Inhalt und Ablauf der Studie informiert. Den Probanden wurde ein Informationsblatt zur Studie ausgehändigt, darüber hinaus mussten sie eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme abgeben. Die Informations- und Einverständnisdokumente für Patienten und gesunde Kontrollprobanden sind in Anhang A bis Anhang D einzusehen. Vor Beginn der Studie lagen entsprechende Genehmigungen der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor (AZ: B 228/09 und B 218/12).

7.2 Erhebung demografischer und klinischer Variablen

Neben der Erfassung des **Alters** und des **Geschlechts** der Probanden wurden mithilfe eines kurzen Anamnesebogens (Anhang E) der höchste Schulabschluss sowie die höchste Ausbildung erfragt. Als Kennwert zur Einschätzung des **Bildungsgrades** wurde daraufhin die Gesamtzahl der Bildungsjahre aufaddiert. Dabei wurden wiederholte oder übersprungene Klassenstufen nicht berücksichtigt; eine abgeschlossene Lehre wurde mit 3 Jahren angerechnet und ein Studium mit 4 (Fachhochschule) bzw. 5 Jahren (Universität). Des Weiteren wurde die **Sozialformel zur Schätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus** (Leplow & Fliege, 1998; Anhang F) durchgeführt, anhand derer sich eine Aussage über das intellektuelle Leistungsniveau eines Patienten vor seiner Erkrankung treffen lässt. Dazu werden in der Anamnese der schulische und berufliche Werdegang und Lesegewohnheiten des Patienten erhoben. Den Angaben werden Werte zugeordnet, welche wiederum in einer Formel verarbeitet werden, in die auch das Alter des Patienten mit einfließt.

Zur Erfassung des **Grades der motorischen Beeinträchtigung** durch die Parkinsonerkrankung wurde der dritte Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III, Anhang G) durchgeführt. Bei diesem Test muss der Patient verschiedene motorische Aufgaben bewältigen, wobei seine Leistungen anhand eines vorgegebenen Punktesystems bewertet werden. Ein hoher Gesamtwert entspricht dabei einer stärkeren motorischen Beeinträchtigung. Zur Einschätzung der **Erkrankungsdauer** wurde die Dauer seit der offiziellen MP-Diagnose von den Patienten erfragt, woraufhin die Angaben, sofern möglich, in den Krankenakten überprüft wurden. Zur Erfassung der aktuellen Medikation wurden die Patienten gebeten, ihre aktuellen Medikamentenpläne zur Untersuchung mitzubringen; wenn möglich, wurden diese mit den Einträgen der Patientenakten abgeglichen. Anhand der Medikationslisten wurde die **L-Dopa-Äquivalenz-Dosis** berechnet. Grundlage der Berechnung waren die Angaben der Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Diener & Weimar, 2012), welche durch Hinweise in den Fachinformationen für die entsprechenden Medikamente und klinische Erfahrungen ergänzt wurden. Das genaue Schema zur Berechnung ist in Anhang H einzusehen.

Zur Erfassung des Schweregrades **depressiver Symptome** wurde die Geriatrische Depressionsskala (GDS; Masur, 2000; Anhang I) eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument mit 15 Fragen, die der Proband mit „ja“ oder „nein“

beantworten muss. Als Gesamtkennwert dient die Anzahl der Items, die in depressiver Richtung beantwortet wurden.

7.3 Untersuchung der Riechleistung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden zur Überprüfung der Riechleistung der Schwellentest sowie der Identifikationstest der **Sniffin' Sticks** der Firma Burghart Messtechnik GmbH (vgl. auch 1.4.1) eingesetzt.

Im Rahmen des **Schwellentests** werden dem Probanden pro Durchgang drei Riechstifte dargeboten, von denen einer den Duftstoff n-Butanol enthält, während die anderen beiden Stifte geruchlos sind. Der Proband soll nun benennen, in welchem der drei Stifte sich das n-Butanol befindet. Zur Gewöhnung an den Duftstoff wird dabei zunächst die höchste Konzentration (Verdünnungsstufe 1) dargeboten. Anschließend wird in insgesamt sieben Durchgängen die Konzentration des n-Butanols sukzessiv verringert, sobald die vorige zweimal korrekt identifiziert wurde. Bei falschen Antworten wird die Konzentration entsprechend erhöht. Als Testwert dient der Mittelwert der letzten 4 korrekt identifizierten Verdünnungsstufen (Maximum 16). Bei Patienten, die den Duftstoff auch in der höchsten Konzentration nicht erriechen konnten, wurde in Anlehnung an Hummel (2004) ein Schwellenwert von 1 festgesetzt. Beim **Identifikationstest** werden dem Probanden Riechstifte dargeboten, die aus dem Alltag bekannte Gerüche enthalten (z. B. Orange, Zimt, Lakritz, Terpentin, Kaffee). Der Proband erhält zu jedem Duft eine Karte mit 4 Antwortmöglichkeiten vorgelegt und soll sich für diejenige entscheiden, die seiner Meinung nach den Geruch am besten beschreibt. Als Testwert dient die Summe der richtigen Antworten (Maximum 16).

Sowohl Schwellen- als auch Identifikationstest wurden gemäß der Angaben in der offiziellen Bedienungsanleitung durchgeführt. Von einer getrennten Untersuchung der Riechleistung beider Nasenlöcher wurde abgesehen, da eine seitenunspezifische Untersuchung deutlich ökonomischer ist und sich in früheren Studien keine Hinweise auf Unterschiede zwischen links- und rechtsseitiger Riechleistung bei Parkinsonpatienten ergaben (Doty et al., 1992; Daum et al., 2000).

Der Riechtestung wurde eine kurze **Anamnese** bezüglich riechrelevanter Aspekte vorangestellt (Anhang J). Dabei wurden unter anderem die Selbsteinschätzung der Riechleistung anhand einer visuellen Analogskala und das Vorliegen aktueller oder chronischer Erkrankungen, die die Riechleistung beeinträchtigen könnten. Daneben wurden das aktuelle und frühere Rauchverhalten zur Berechnung der so genannten „pack years“ erfragt (Anzahl der Raucherjahre multipliziert mit der Anzahl täglich konsumierter Zigarettschachteln; vgl. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010).

7.4 Neuropsychologische Diagnostik

Zur Erfassung der subjektiven Einschätzung, des Beginns und Verlaufs der kognitiven Defizite sowie gegebenenfalls resultierender Alltagsbeeinträchtigungen wurde mit allen Probanden eine Exploration zum Vorliegen kognitiver Symptome durchgeführt (Anhang K).

Grundlage der durchgeführten neuropsychologischen Untersuchung bildet die Testbatterie **CERAD-PLUS**. Bei der CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; Morris et al., 1989; Morris et al., 1993) handelt es sich um eine neuropsychologische Testbatterie, die zur Früherkennung dementieller Erkrankungen entwickelt wurde. Später wurde die Testbatterie durch die Memory Clinic Basel um einige Subtests erweitert und CERAD-PLUS genannt (vgl. <http://www.memoryclinic.ch>). In der vorliegenden Studie wurden mehrere Subtests aus der CERAD-PLUS (im Folgenden CERAD genannt) verwendet. Daneben wurde die Untersuchung um einige weitere Testverfahren ergänzt, insbesondere zur Erfassung jener kognitiven Funktionsbereiche, die durch die CERAD nur unzureichend abgedeckt werden. Die verwendeten Tests bzw. Subtests werden in den folgenden Abschnitten dargestellt, geordnet nach den erfassten Domänen. In Tabelle 5 findet sich eine Übersicht über die verwendeten Verfahren.

7.5 Allgemeines kognitives Funktionsniveau

Zur Einschätzung des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus dient der **Mini Mental Status Test (MMST)** (Folstein, Folstein & McHugh, 1975). Hierbei handelt es sich um ein häufig verwendetes kurzes Screening-Verfahren zur Aufdeckung dementieller Symptome,

welches routinemäßig in epidemiologischen Studien eingesetzt wird (vgl. Lezak, Howieson & Loring, 2004). Der MMST beinhaltet Aufgaben aus den Bereichen Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache und Visuokonstruktion; insgesamt kann eine Gesamtpunktzahl von 30 Punkten erreicht werden.

Tabelle 5: Neuropsychologische Testverfahren.

Kognitive Domäne	Tests
Globales kognitives Funktionsniveau	MMST
Sprache	
Wortfindung	Boston Naming Test (CERAD)
Gedächtnis	
kurzfristig	Wortliste (CERAD): Lernen
längerfristig	Wortliste (CERAD): Abruf
Aufmerksamkeit	
selektive Aufmerksamkeit	FWIT (Bearbeitungszeit)
geteilte Aufmerksamkeit	BTA Kennwert zur geteilten Aufmerksamkeit (TMT)
Exekutive Funktionen	
Arbeitsgedächtnis	Zahlenspanne rückwärts (WMS-R)
Wortflüssigkeit	Semantische und formallexikalische Wortgenerierung (CERAD)
Perseveration	MCST: Perseverationen
Problemlösefähigkeit	MCST: Anzahl kompletter Kategorien
Inhibition	FWIT (Fehler)
Visuell-räumliche und visuokonstruktive Funktionen	Räumliches Rotieren (LPS 50+) Räumliches Vorstellungsvermögen (LPS 50+) Figuren Abzeichnen (CERAD)

MMST: Mini Mental Status Test; CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; FWIT: Farbe-Wort-Interferenz-Test; BTA: Brief Test of Attention; TMT: Trail Making Test; WMS-R: Wechsler Gedächtnistest; MCST: Modified Card Sorting Test; LPS: Leistungsprüfsystem

7.5.1 Sprache

Zur Beurteilung der sprachlichen Fähigkeiten wurde der Boston Naming Test aus der CERAD eingesetzt. Hierbei handelt es sich um eine Kurzversion (15 Items) des ursprünglich von Kaplan, Goodglass und Weintraub (1983) entwickelten Tests. Dem Probanden werden Zeichnungen von Objekten vorgelegt, woraufhin er diese spontan benennen soll. Der Boston Naming Test erfasst insbesondere die Wortfindung.

7.5.2 Gedächtnis

Zur Einschätzung der Gedächtnisleistung wurden die Ergebnisse des Untertests **Wortliste** aus der CERAD genutzt. Im ersten Teil dieses Tests (**Lernen**) soll der Proband sich eine Liste von 10 Wörtern einprägen, indem er diese laut vorliest; anschließend soll er so viele wie möglich davon wiedergeben. Insgesamt folgen 3 Durchgänge mit einer jeweils unterschiedlichen Reihenfolge derselben Wörter, wobei als Kennwert für die kurzfristige Gedächtnisleistung die Summe der richtig erinnerten Wörter aller drei Lerndurchgänge dient. Im zweiten Teil (**Abruf**) soll der Proband die zuvor gelernten Wörter einige Minuten später (nach dem Untertest Figuren Abzeichnen, s. u.) unangekündigt frei aus dem Gedächtnis abrufen. Die Anzahl der korrekt erinnerten Begriffe dient als Maß für die längerfristige Gedächtnisleistung.

7.5.3 Aufmerksamkeit

Der besser unter dem Namen „Stroop-Test“ bekannte **Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)**; Bäumler, 1985) erfasst die Anfälligkeit gegen Interferenz als speziellen Aspekt der selektiven Aufmerksamkeit (Hartje & Poeck, 2002). Dem Probanden wird zunächst eine Reihe von Farbwörtern dargeboten, welche er so schnell wie möglich vorlesen soll. Anschließend sollen so schnell wie möglich die Farben von Farbstrichen benannt werden. Zuletzt werden dem Probanden Farbwörter präsentiert, die in den Wörtern nicht entsprechenden Farben abgedruckt sind. Der Proband wird aufgefordert, so schnell wie möglich die Farben zu benennen, in denen die Wörter gedruckt wurden. Als Kennwert für die selektive Aufmerksamkeit dient die Bearbeitungszeit der Interferenzbedingung.

Beim **Brief Test of Attention (BTA)**; Schretlen, 1997) werden dem Probanden sukzessiv länger werdende Reihen aus scheinbar willkürlich angeordneten Ziffern und Buchstaben akustisch dargeboten. Der Proband hat dabei die Aufgabe, nach jeder Reihe anzugeben, wie viele Zahlen bzw. Buchstaben diese enthielt. Hierzu darf er keine Hilfsmittel wie z. B. sie Finger zum Zählen nutzen. Als Gesamtscore dient die Summe der korrekten Antworten (Maximum 20 Punkte). Der BTA erfasst insbesondere die auditorische geteilte Aufmerksamkeit (Strauss, Sherman & Spreen, 2006).

Zu Beurteilung der geteilten Aufmerksamkeit wird ferner der **Trail Making Test** herangezogen. Im **TMT A** soll der Proband so schnell wie möglich die auf einer DIN-A4-Vorlage abgedruckten Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge verbinden. Im **TMT B** befinden sich neben Zahlen auch Buchstaben auf der Vorlage, wobei der Proband nun beide abwechselnd in aufsteigender Folge verbinden soll (1-A-2-B usw.). Die Differenz der Bearbeitungszeiten (B minus A) dient als Maß für die geteilte Aufmerksamkeit (Hartje & Poeck, 2002). Normwerte finden sich bei Strauss, Sherman und Spreen (2006).

7.5.4 Exekutive Funktionen

Zur Erfassung des verbalen Arbeitsgedächtnisses wird der Untertest **Zahlenspanne rückwärts** aus dem **Wechsler Gedächtnistest (WMS-R)**; Härting et al., 2000) durchgeführt. Hier soll der Proband eine vom Testleiter vorgelesene Zahlenreihe in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Die Zahlenreihen werden dabei sukzessiv länger; als Testwert dient die Anzahl der korrekten Antworten.

Zur Einschätzung der verbalen Flüssigkeit werden die Subtests zur **semantischen und formallexikalischen Wortgenerierung** aus der CERAD durchgeführt. Der Proband soll innerhalb von 60 Sekunden so viele verschiedene Wörter wie möglich aufzählen, die der Kategorie „Tiere“ angehören respektive mit dem Anfangsbuchstaben „S“ beginnen. Als Testkennwerte dient jeweils die Anzahl der korrekt genannten Begriffe.

Beim **Modified Card Sorting Test (MCST)**; Nelson, 1976) handelt es sich um eine modifizierte Version des ursprünglich von Berg und Grant (Berg, 1948; Grant & Berg, 1948) entwickelten und von Heaton (1981) überarbeiteten Wisconsin Card Sorting Tests. Der Test erfasst verschiedene Dimensionen der Problemlösung unter wechselnden Stimulusbedingungen (z. B. Kategorisierung, Monitoring, kognitive Umstellfähigkeit, Feedback-

nutzung) sowie Perseverationstendenzen (Schellig et al., 2009). Vor dem Probanden befinden sich vier Karten mit Symbolen unterschiedlicher Farbe, Form und Anzahl. Nacheinander werden dem Patienten nun verschiedene neue Karten mit ebenfalls verschiedenen Formen in unterschiedlicher Anzahl und Farbe präsentiert, die jeweils einer der vier alten Karten zugeordnet werden müssen. Der Patient bekommt dabei stets eine Rückmeldung über die Richtigkeit seiner Zuordnung und muss so die richtige Sortierregel herausfinden (Sortierung nach Farbe, Form oder Anzahl der Symbole). Nach einer Anzahl von jeweils 6 richtig sortierten Karten kommt es zu einem angekündigten Wechsel der Regel. Als Testkennwerte dienen die Anzahl der komplett richtig bearbeiteten Kategorien (Maximum 6) sowie die Anzahl der perseverativen Fehler (Lineweaver, Bond, Thomas & Salmon, 1999). Für die vorliegende Studie wurde eine lizenzfreie, computergestützte Version des Tests der Universität Wuppertal (Truong, 1993) verwendet.

Schließlich wird zur Beurteilung der Inhibitionsleitung die Anzahl der unkorrigierten Fehler in der Interferenzbedingung des **FWIT** (siehe Kapitel 7.5.3) genutzt. Da für diesen Kennwert bislang keine Normdaten publiziert wurden, wurden die Resultate der untersuchten gesunden Kontrollprobanden als Vergleichswerte herangezogen.

7.5.5 Visuell-räumliche und visuokonstruktive Funktionen

Im Untertest **Figuren Abzeichnen** der CERAD wird der Proband aufgefordert, 4 einfache geometrische Figuren (Kreis, Raute, zwei sich überkreuzende Quader, Würfel) abzuzeichnen. Nach einem vorgegebenen Auswertungsschema werden für die Einzelelemente bzw. -merkmale der Zeichnungen Punkte vergeben; die Summe der Punkte aller vier Figuren bildet den Gesamtscore (Maximum 11), der zur Erfassung der visuokonstruktiven Fähigkeiten dient.

Zur Beurteilung der visuell-räumlichen Fähigkeiten wurden zwei Untertests des **Leistungsprüfsystems** für 50- bis 90-Jährige (**LPS 50+**; Sturm, Willmes & Horn, 1993) eingesetzt. Der Untertest **Räumliches Rotieren** erfasst die Fähigkeit zur mentalen Rotation zweidimensionaler Objekte. Der Proband hat die Aufgabe, aus jeweils 5 in der Ebene rotierten Ziffern oder Buchstaben dasjenige Zeichen zu finden und anzustreichen, welches spiegelbildlich abgedruckt wurde. Für die Bearbeitung des Tests hat der Proband 2 Minuten Zeit. Beim Untertest **Räumliches Vorstellungsvermögen**, der das gleichnamige Konstrukt erfassen soll, werden dem Probanden perspektivische Zeichnungen dreidimensionaler Objekte

vorgelegt. Der Proband hat die Aufgabe, innerhalb von drei Minuten die Flächen so vieler Objekte wie möglich zu zählen und die korrekte Anzahl aus einer vorgegebenen Auswahl anzustreichen.

7.6 Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchungen wurden bei allen Studienteilnehmern in folgender Reihenfolge durchgeführt:

1. Begrüßung, Aufklärung und Unterzeichnung der Einverständniserklärung, Anamnese, Geriatric Depression Scale (ca. 15 Minuten)
2. Neuropsychologische Untersuchung (ca. 75 Minuten)
 1. Mini Mental Status Test
 2. Boston Naming Test (CERAD)
 3. Wortliste Lernen (CERAD)
 4. Figuren Abzeichnen (CERAD)
 5. Wortliste Abrufen (CERAD)
 6. Trail Making Test A und B
 7. Modified Card Sorting Test
 8. Zahlenspanne rückwärts (WMS-R)
 9. Räumliches Rotieren (LPS 50+)
 10. Räumliches Vorstellungsvermögen (LPS 50+)
 11. Farbe-Wort-Interferenz-Test
 12. Brief Test of Attention
3. Pause (ca. 15 Minuten)
4. Riechtestung mit den Sniffin' Sticks (ca. 30 Minuten)
 1. Schwellentest
 2. Identifikationstest
6. Motorische Untersuchung (nur bei Parkinsonpatienten; ca. 10 Minuten)

7.7 Datenauswertung

Alle statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics, Version 19. Sofern das Ziel ein Verwerfen der Nullhypothese war, wurde das Signifikanzniveau α auf jeweils 5 % gesetzt. Sollte hingegen die Nullhypothese bestätigt werden, wurde α auf 25 % festgelegt. Im Folgenden werden kurz die Testverfahren beschrieben, mit Hilfe derer die Hypothesen geprüft wurden.

Zur Überprüfung der für die Durchführung parametrischer Testverfahren notwendigen Voraussetzungen der **Normalverteiltheit und Varianzhomogenität** der intervallskalierten abhängigen Variablen wurden Kolmogorov-Smirnov- und Levene-Tests durchgeführt (genauere Informationen z. B. bei Güttler, 2000). Es zeigte sich, dass nicht in allen Fällen von der Erfüllung dieser Voraussetzungen ausgegangen werden kann ($p < 0,25$, 2-seitige Tests). Da zudem viele der abhängigen Variablen nicht intervallskaliert sind, wurden in der vorliegenden Studie ausschließlich nonparametrische Testverfahren eingesetzt, was eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglicht.

Lineare **Zusammenhänge zwischen zwei quantitativen Variablen** wurden mithilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (Spearman's ρ) angegeben, welcher als nonparametrisches Pendant zum Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson angesehen werden kann. Hier werden zur Berechnung nicht die tatsächlichen Messwerte genutzt, sondern die ihnen zugeordneten Rangplätze (Zöfel, 2002). Der Rangkorrelationskoeffizient kann wie jeder andere Korrelationskoeffizient Werte von -1 bis 1 annehmen, wobei die Extremwerte perfekte lineare Zusammenhänge beschreiben, die sich durch identische oder gegenläufige Rangfolgen ergeben. Darüber hinaus wurden in einigen Fällen partielle Korrelationen berechnet, welche den Zusammenhang zwischen zwei Variablen bei gleichzeitiger Herauspartialisierung einer dritten Variablen beschreiben. Hierdurch kann der Einfluss intervenierender Variablen ausgeschaltet und somit eine Scheinkorrelation ausgeschlossen werden (Wirtz & Nachtigall, 2006).

Für die Prüfung des **Zusammenhangs zwischen zwei dichotomen Variablen** wurde der χ^2 -4-Felder-Test angewandt. Mit diesem Verfahren kann über den Vergleich der unter der Nullhypothese erwarteten mit den beobachteten relativen Häufigkeiten überprüft werden, ob stochastische Unabhängigkeit zwischen zwei Variablen vorliegt (Bortz & Schuster, 2010).

Für die **Erwartungswertvergleiche zwischen zwei Gruppen** wurde das nichtparametrische Pendant des t-Tests für unabhängige Stichproben, der Mann-Whitney-U-Test, durchgeführt. Bei diesem Test werden nicht wie beim t-Test die Messwerte direkt analysiert, sondern die ihnen zugeordneten Rangplätze. Über einen Vergleich der Rangplätze wird geprüft, ob Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen zufällig sind oder diese systematischen Einflüssen unterliegen, also ob sie sich hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz überzufällig voneinander unterscheiden (Rasch, Friese, Hofmann & Naumann, 2004).

Für **Erwartungswertvergleiche zwischen mehr als zwei Gruppen** wurden Kruskal-Wallis-Tests berechnet, welche als nichtparametrische Alternative zur Varianzanalyse betrachtet werden können. Auch hier werden nicht die erhobenen Rohwerte direkt analysiert, sondern die entsprechenden Rangplätze (Bühner & Ziegler, 2009). Bei signifikanten Resultaten im Kruskal-Wallis-Test wurden zur genaueren Bestimmung der Gruppenunterschiede post hoc Mann-Whitney-U-Tests berechnet.

Schließlich ist anzumerken, dass bei der Durchführung mehrerer Tests zur Überprüfung einer einzelnen Hypothese die Wahrscheinlichkeit, bei mindestens einem dieser Tests einen α -Fehler zu begehen, also die Nullhypothese fälschlicherweise zu verwerfen, steigt. Um eine solche sogenannte α -Inflation zu verhindern, kann eine **α -Adjustierung** durchgeführt werden, im Rahmen derer die Signifikanzniveaus für jede Hypothese so weit herabgesetzt werden, dass der inflationierte Fehler insgesamt das angestrebte Signifikanzniveau beträgt (vgl. Nachtigall & Wirtz, 2006). Auch in der vorliegenden Studie wurden die verschiedenen kognitiven Domänen durch mehrere Tests erfasst. Allerdings ist zu beachten, dass es sich bei den untersuchten kognitiven Funktionsbereichen um heterogene Konstrukte handelt, weshalb der Einsatz mehrerer Testverfahren bzw. -kennwerte zur Untersuchung der einzelnen Teilfunktionen gerechtfertigt ist. Da somit im eigentlichen Sinne keine globalen Hypothesen getestet wurden, wurde hier auf eine α -Adjustierung verzichtet.

Für den Vergleich zwischen Patienten mit guter bzw. schlechter Riechleistung wurde ferner die Gesamtgruppe der Parkinsonpatienten anhand ihrer Leistungen in den durchgeführten Riechtests in jeweils zwei Gruppen aufgeteilt. Dabei schien die Aufteilung anhand publizierter Normwerte in Normosmiker und Hyp- bzw. Anosmiker aufgrund der daraus resultierenden ungleichen Gruppengrößen für die geplanten Analysen als nicht geeignet. Aus diesem Grunde wurde die **Median-Split-Methode** angewendet, bei welcher der Median einer Variablen den Cut-Off-Wert zur Trennung zweier Subgruppen bildet. Im Folgenden werden

die Gruppen mit der besseren Riechleistung ($>$ Median) mit einem „+“ gekennzeichnet (MP S+, bzw. MP I+) die Gruppen mit der schlechteren Riechleistung (\leq Median) entsprechend mit einem „-“ (MP S-, bzw. MP I-). Der Zusatz „S“ bedeutet, dass die Gruppeneinteilung anhand des Schwellentests erfolgte, ein „I“ macht hingegen die Teilung anhand des Identifikationstests deutlich.

8 Ergebnisse

8.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt erfolgte die Datenerhebung an 80 Patienten mit Morbus Parkinson sowie an 38 gesunden Kontrollprobanden. Aus der Gruppe der Parkinsonpatienten wurden 10 Patienten aus den Analysen ausgeschlossen, welche in Anlehnung an die Kriterien nach Emre et al. (2007; vgl. Kapitel 3.2) als dement klassifiziert wurden. Für eine Demenz-Diagnose waren dabei ein schleichender Beginn und fortschreitender Verlauf der kognitiven Defizite, ein herabgesetztes allgemeines kognitives Leistungsniveau (MMST $<$ 24) sowie eine Alltagsbeeinträchtigung durch die kognitiven Defizite Voraussetzung (erhoben anhand eines Anamnesebogens, vgl. Anhang K). Weiterhin mussten anhand der durchgeführten Testbatterie Defizite in mehr als einer kognitiven Domäne objektiviert werden, wobei ein Funktionsbereich dann als beeinträchtigt gewertet wurde, wenn das Ergebnis in mindestens einem zugeordneten Test (vgl. Tabelle 5) mehr als das 1,5-fache der Standardabweichung unterhalb des entsprechenden Mittelwerts lag. Bei zwei der untersuchten Patienten ließ sich die ursprünglich gestellte Diagnose eines Morbus Parkinson im klinischen Verlauf nicht bestätigen, so dass diese Patienten ebenfalls nicht in die Auswertung einbezogen wurden. Auch ausgeschlossen werden mussten vier Patienten, bei welchen zum Untersuchungszeitpunkt Erkrankungen vorlagen, von denen ausgegangen wird, dass sie die Riechleistung in relevanter Weise beeinflussen (Sinusitis oder Rhinitis). Bei zwei Patienten wurden im MRT schließlich pathologische Gehirnveränderungen festgestellt, von denen angenommen werden muss, dass sie auf mindestens eine der untersuchten Variablen wesentlichen Einfluss haben (Meningeom links frontal respektive Aplasie des Bulbus olfactorius), weshalb auch diese Personen nicht in die Analysen eingeschlossen wurden. Von den gesunden Kontrollprobanden wurden vier Personen mit akuter Sinusitis ausgeschlossen sowie zwei weitere aufgrund von Zufallsbefunden im MRT (Verdacht auf Multiple Sklerose

respektive stark erweiterte Liquorräume). Die finale Stichprobe setzt sich somit aus 62 Patienten mit Morbus Parkinson und 32 gesunden Kontrollprobanden zusammen (vgl. Abbildung 3). Zwischen der Patientengruppe und der gesunden Kontrollgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Riechschwelle und der Riechidentifikationsleistung. Ebenfalls ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede in der Selbsteinschätzung des Riechvermögens und den pack years. Der Vergleich beider Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung sowie des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus. Unterschiede zeigten sich hingegen hinsichtlich des durch die Sozialformel geschätzten prämorbidem Intelligenzniveaus sowie des Bildungsniveaus (eingeschätzt anhand der Ausbildungsjahre) und der depressiven Symptomatik. Soziodemografische sowie klinische Charakteristika der Stichproben sind in

Tabelle 6 dargestellt. Eine Korrelationsanalyse ergab einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Riechschwelle und der Selbsteinschätzung des Riechvermögens in der Parkinsongruppe ($r=0,367$, $p=0,003$), darüber hinaus korrelierte der Testwert mit keiner der erfassten klinischen oder demografischen Variablen signifikant.

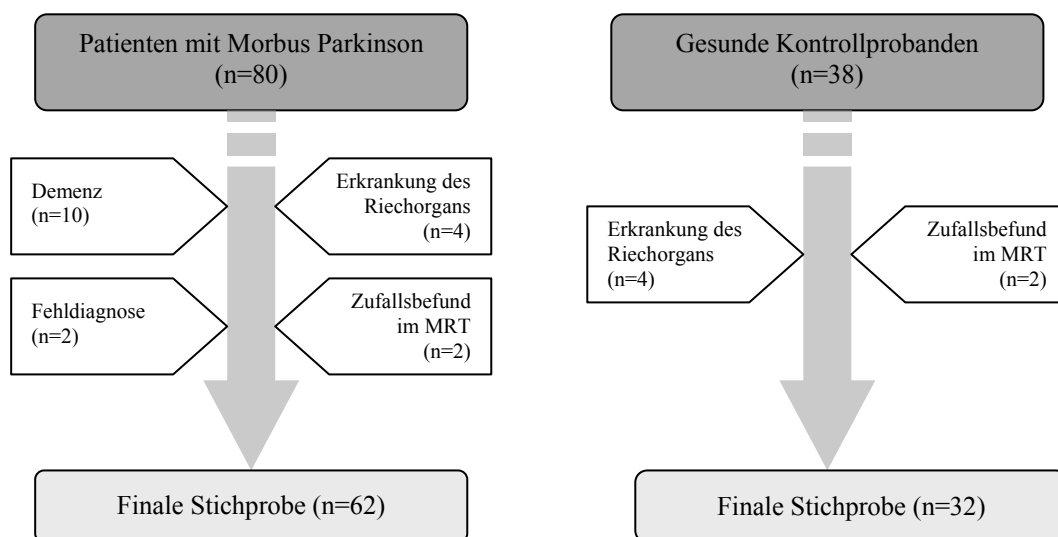


Abbildung 3: Stichprobe.

Die Riechidentifikationsleistung der MP-Patienten korrelierte positiv mit der subjektiven Einschätzung der Riechleistung ($r=0,318$, $p=0,012$) sowie dem UPDRS III ($r=0,358$, $p=0,005$)

und negativ mit dem Alter ($r=-0,301$, $p=0,018$). Bei Betrachtung der gesunden Kontrollpersonen korrelierte weder Schwellen- noch Identifikationsleistung signifikant mit der Selbsteinschätzung des Riechvermögens oder den erhobenen demografischen Variablen. Männer und Frauen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Riechleistung schließlich weder in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe signifikant voneinander.

Tabelle 6: Olfaktorische, soziodemografische und klinische Charakteristika der Patienten mit Morbus Parkinson und der gesunden Kontrollprobanden.

	MP (n=62)	KG (n=32)	U	Z	p
Riechschwelle	4,9 ($\pm 3,2$)	7,5 ($\pm 2,4$)	485,5	-4,048	0,000
Riechidentifikationsleistung	7,6 ($\pm 3,3$)	13,5 ($\pm 1,8$)	133,0	-6,880	0,000
Selbsteinschätzung Riechen	43,7 ($\pm 23,4$)	61,1 ($\pm 19,3$)	520,0	-3,778	0,000
Pack years	9,4 ($\pm 12,7$)	6,7 ($\pm 10,8$)	859,0	-0,639	0,523
Alter	64,5 ($\pm 7,5$)	62,9 ($\pm 6,3$)	840,5	-1,210	0,226
Geschlecht (M/F)	38/24	13/19	3,632 (χ^2)		0,080
Sozialformel	118,8 ($\pm 8,1$)	123,5 ($\pm 7,4$)	680,5	-2,486	0,013
Ausbildungsjahre	13,8 ($\pm 2,6$)	15,4 ($\pm 2,7$)	688,0	-2,518	0,012
MMST	28,7 ($\pm 1,9$)	28,8 ($\pm 1,2$)	853,5	-0,659	0,510
GDS	3,3 ($\pm 2,9$)	1,3 ($\pm 1,1$)	587,0	-3,016	0,003
Erkrankungsdauer (Jahre)	5,9 ($\pm 4,3$)				
UPDRS III	18,0 ($\pm 9,3$)				
L-Dopa-Äquivalenzdosis (mg)	732 (± 387)				
Hoehn & Yahr-Stadium	I: 17; II: 24; III: 19; IV: 2				

Angaben in Mittelwert (\pm Standardabweichung); Gruppenunterschiede wurden mit Mann-Whitney-U-Tests respektive χ^2 -Tests berechnet.

MP: Morbus Parkinson; KG: Kontrollgruppe; n: Anzahl; p: Signifikanzniveau; MMST: Mini Mental Status Test; GDS: Geriatric Depression Scale; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

In Tabelle 7 sind die kognitiven Kennwerte der Patienten- und Kontrollgruppe einzusehen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede im freien Abruf der Wortliste der CERAD, der Bearbeitungszeit im FWIT, des Kennwerts zur geteilten Aufmerksamkeit des TMT, des Untertests Figures Abzeichnen der CERAD, der beiden Untertests des LPS 50+ sowie der beiden Kennwerte des MCST. Tabelle 8 zeigt die Stichprobencharakteristika der Subgruppen, welche anhand des Medians des Schwellentests (MP S+ und MP S-) bzw. des Identifikationstests (MP I+ und MP I-) geteilt wurden, jeweils verglichen mit der gesunden Kontrollstichprobe.

Tabelle 7: Kognitive Charakteristika der Patienten mit Morbus Parkinson und der gesunden Kontrollprobanden.

	MP (n=62)	KG (n=32)	U	Z	p
CERAD: BNT	14,7 (±0,7)	14,9 (±0,4)	819,0	-1,547	0,122
CERAD: Wortliste	21,9 (±4,4)	23,4 (±2,8)	784,5	-1,556	0,120
CERAD: Wortliste freier Abruf	7,5 (±2,0)	8,7 (±1,3)	657,0	-2,631	0,009
BTA	15,9 (±3,5)	17,9 (±1,8)	625,0	-2,577	0,010
FWIT: Bearbeitungszeit	96,5 (±35,8)	80,3 (±11,5)	694,5	-2,177	0,029
TMT B - TMT A	61,8 (±39,7)	37,2 (±22,0)	546,5	-3,391	0,001
CERAD: Figuren Abzeichnen	10,4 (±1,5)	10,7 (±0,7)	716,0	-2,388	0,017
LPS 50+: Räuml. Rotieren	13,7 (±5,2)	19,8 (±6,2)	445,0	-4,230	0,000
LPS 50+: Räuml. Vorstellungsv.	19,5 (±7,6)	24,7 (±7,0)	556,0	-3,316	0,001
Zahlenspanne rückwärts	6,0 (±1,8)	6,6 (±1,9)	773,0	-1,572	0,116
FWIT: Fehleranzahl	1,0 (±1,8)	0,5 (±1,3)	805,5	-1,471	0,141
CERAD: Wortflüssigkeit Tiere	25,6 (±6,8)	28,2 (±6,5)	764,0	-1,502	0,133
CERAD: Wortflüssigkeit S	14,7 (±6,1)	16,0 (±4,8)	770,0	-1,453	0,146
MCST: Komplette Kategorien	4,2 (±1,5)	5,2 (±1,2)	555,5	-3,162	0,002
MCST: Perseverationen	4,1 (±3,9)	2,1 (±2,7)	593,5	-3,040	0,002

Angaben in Mittelwert (± Standardabweichung); Gruppenunterschiede wurden mit Mann-Whitney-U-Tests berechnet.

MP: Morbus Parkinson; KG: Kontrollgruppe; n: Anzahl; p: Signifikanzniveau; CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BNT: Boston Naming Test; BTA: Brief Test of Attention; FWIT: Farbe-Wort-Interferenz-Test; TMT: Trail Making Test; LPS: Leistungsprüfsystem; MCST: Modified Card Sorting Test.

8.2 Korrelationen zwischen olfaktorischen und kognitiven Funktionen

In der Patientengruppe korrelierte keiner der neuropsychologischen Kennwerte signifikant mit der Riechschwelle. Bei Betrachtung der Riechidentifikationsleistung ergaben sich signifikante Korrelationen mit der Leistung im Boston Naming Test ($r=0,272$, $p=0,034$) und im freien Abruf der Wortliste ($r=0,338$, $p=0,008$). Da ein Einfluss des Alters sowohl auf die Riechleistung als auch auf kognitive Funktionen gut belegt ist und sich auch in der vorliegenden Stichprobe signifikante Zusammenhänge zwischen der Identifikationsleistung und dem Alter der Patienten zeigten, wurde zusätzlich eine partielle Korrelation mit dem Alter als Drittvariable berechnet. Es zeigte sich nach wie vor eine signifikante Korrelation zwischen der Identifikationsleistung und dem freien Abruf der Wortliste ($r=0,259$, $p=0,046$), die Korrelation mit der Leistung im Boston Naming Test wurde hingegen nicht mehr signifikant. In der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden korrelierte die Leistung im Schwellentest signifikant mit dem Ergebnis im Brief Test of Attention ($r=-0,359$, $p=0,047$). Darüber hinaus ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Testkennwerten und der Schwellen- oder der Identifikationsleistung.

Tabelle 8: Stichprobenbeschreibung der Patienten mit guten und schlechten Leistungen im Schwellentest beziehungsweise im Identifikationstest sowie der gesunden Kontrollprobanden.

	MP S- (n=31)	MP S+ (n=31)	KG (n=32)	χ^2	p
Riechschwelle	2,2 (\pm 1,3) °	7,5 (\pm 2,2) °	7,5 (\pm 2,4)	56,524	0,000
Riechidentifikationsleistung	6,3 (\pm 2,6) °	9,0 (\pm 3,3) ° *	13,5 (\pm 1,8) *	53,751	0,000
Selbsteinschätzung Riechen	35,5 (\pm 18,0) °	51,9 (\pm 25,5) °	61,1 (\pm 19,3)	20,772	0,000
pack years	9,3 (\pm 11,9)	9,5 (\pm 13,6)	6,7 (\pm 10,8)	0,503	0,778
Alter (Jahre)	65,6 (\pm 7,9)	63,4 (\pm 7,1)	62,9 (\pm 6,3)	3,824	0,148
Geschlecht (M/W)	20/11	18/13	13/19	3,892	0,143
Ausbildungsjahre	13,7 (\pm 2,6)	14,0 (\pm 2,7) *	15,4 (\pm 2,7) *	6,497	0,039
Sozialformel	118,9 (\pm 8,4)	118,7 (\pm 8,0) *	123,5 (\pm 7,4) *	6,258	0,044
MMST	28,8 (\pm 2,3)	28,6 (\pm 1,4)	28,8 (\pm 1,2)	0,442	0,802
GDS	3,2 (\pm 3,2)	2,9 (\pm 2,4) *	1,3 (\pm 1,1) *	9,276	0,010
Erkrankungsdauer (Jahre)	6,0 (\pm 4,5)	5,7 (\pm 4,2)			
UPDRS III	19,2 (\pm 9,9)	16,8 (\pm 8,7)			
L-Dopa-Äquivalenz-Dosis (mg)	747 (\pm 384)	717 (\pm 396)			
Hoehn &Yahr-Stadium	I: 5, II: 15, III: 8	I: 9, II: 9, III: 11, IV: 2			

	MP I- (n=31)	MP I+ (n=31)	KG (n=32)	χ^2	p
Riechschwelle	3,7 (\pm 2,8) °	6,1 (\pm 3,2) ° *	7,5 (\pm 2,4) *	24,468	0,000
Riechidentifikationsleistung	5,1 (\pm 1,9) °	10,2 (\pm 2,1) ° *	13,5 (\pm 1,8) *	73,473	0,000
Selbsteinschätzung Riechen	40,9 (\pm 21,0)	46,4 (\pm 25,6) *	61,1 (\pm 19,3) *	15,178	0,001
pack years	9,3 (\pm 12,1)	9,5 (\pm 13,4)	6,7 (\pm 10,8)	0,488	0,784
Alter (Jahre)	65,9 (\pm 8,2) °	63,0 (\pm 6,7) °	62,9 (\pm 6,3)	6,235	0,044
Geschlecht (M/W)	20/11	18/13	13/19	3,892	0,143
Ausbildungsjahre	13,6 (\pm 2,7)	14,0 (\pm 2,6)	15,4 (\pm 2,7)	6,753	0,034
Sozialformel	118,5 (\pm 8,3)	119,0 (\pm 8,1) *	123,5 (\pm 7,4) *	6,230	0,044
MMST	28,4 (\pm 1,5)	29,0 (\pm 2,2)	28,8 (\pm 1,2)	1,631	0,442
GDS	3,2 (\pm 3,2)	3,3 (\pm 2,6) *	1,3 (\pm 1,1) *	9,980	0,007
Erkrankungsdauer (Jahre)	5,6 (\pm 4,3)	6,2 (\pm 4,4)			
UPDRS III	14,9 (\pm 8,5) °	21,2 (\pm 9,1) °			
L-Dopa-Äquivalenz-Dosis (mg)	681 (\pm 424)	784 (\pm 346)			
Hoehn &Yahr-Stadium	I: 4, II: 15, III: 12 °	I: 13, II: 9, III: 7, IV: 2 °			

MP S+: Parkinsonpatienten mit Leistung im Schwellentest über dem Median; MP S-: Parkinsonpatienten mit Leistung im Schwellentest kleiner bzw. gleich dem Median (4,625); MP I+: Parkinsonpatienten mit Leistung im Identifikationstest über dem Median; MP I-: Parkinsonpatienten mit Leistung im Identifikationstest kleiner bzw. gleich dem Median (7); KG: Kontrollgruppe; n: Anzahl; p: Signifikanzniveau; MMST: Mini Mental Status Test; GDS: Geriatric Depression Scale; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Angaben in Mittelwert (\pm Standardabweichung); Gruppenunterschiede wurden mit Kruskal-Wallis-Tests respektive χ^2 -Tests berechnet; paarweise Vergleiche mit Mann-Whitney-U-Tests respektive χ^2 -Tests berechnet; ° signifikante Unterschiede zwischen MP I- und MP I+; * signifikante Unterschiede zwischen MP I+ und K; bei allen Variablen, in denen signifikante Gruppenunterschiede gefunden wurden, ergaben sich im paarweisen Vergleich signifikante Gruppenunterschiede zwischen I- und KG.

8.3 Vergleich der anhand des Medians der Riechschwelle getrennten Parkinsonpatienten

Der Vergleich der beiden Parkinsongruppen, die anhand des Medians der Riechschwelle aufgeteilt wurden (MP S+ bzw. MP S-), und der gesunden Kontrollgruppe ergab signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich des Boston Naming Tests und des freien Abrufs in der Wortliste der CERAD, des Brief Test of Attention, des Kennwerts zur geteilten Aufmerksamkeit des TMT, des Figures Abzeichnens der CERAD, der beiden Untertests des LPS 50+ sowie der Anzahl kompletter Kategorien und der Perseverationen im MCST.

Tabelle 9: Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie von Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

	MP S- (n=31)	MP S+ (n=31)	KG (n=32)	χ^2	p
CERAD: BNT	14,5 (\pm 0,8)	14,8 (\pm 0,5)	14,9 (\pm 0,4)	6,795	0,033
CERAD: Wortliste	21,8 (\pm 3,8)	21,9 (\pm 5,0)	23,4 (\pm 2,8)	3,075	0,215
CERAD: Wortliste freier Abruf	7,3 (\pm 2,0)	7,7 (\pm 2,0)	8,7 (\pm 1,3)	7,698	0,021
BTA	15,2 (\pm 4,0)	16,6 (\pm 3,0)	17,9 (\pm 1,8)	8,262	0,016
FWIT: Bearbeitungszeit	103,5 (\pm 46,0)	89,4 (\pm 19,8)	80,3 (\pm 11,5)	4,885	0,087
TMT B - TMT A	58,4 (\pm 35,0)	64,9 (\pm 43,9) *	37,2 (\pm 22,0) *	11,715	0,003
CERAD: Figuren Abzeichnen	10,4 (\pm 2,0)	10,5 (\pm 0,9)	10,7 (\pm 0,7)	8,929	0,012
LPS 50+: Räuml. Rotieren	12,9 (\pm 5,5)	14,5 (\pm 5,0) *	19,8 (\pm 6,2) *	18,832	0,000
LPS 50+: Räuml. Vorstellungsv.	18,4 (\pm 7,6)	20,6 (\pm 7,5) *	24,7 (\pm 7,0) *	12,135	0,002
Zahlenspanne rückwärts	5,9 (\pm 1,5)	6,2 (\pm 2,0)	6,6 (\pm 1,9)	2,717	0,257
FWIT: Fehleranzahl	1,2 (\pm 2,2)	0,9 (\pm 1,3)	0,5 (\pm 1,3)	2,169	0,338
CERAD: Wortflüssigkeit Tiere	25,4 (\pm 7,6)	25,7 (\pm 6,1)	28,2 (\pm 6,5)	2,263	0,323
CERAD: Wortflüssigkeit S	14,1 (\pm 5,8)	15,3 (\pm 6,4)	16,0 (\pm 4,8)	2,325	0,313
MCST: Komplette Kategorien	4,0 (\pm 1,5)	4,3 (\pm 1,5) *	5,2 (\pm 1,2) *	10,917	0,004
MCST: Perseverationen	4,7 (\pm 4,2)	3,5 (\pm 3,5) *	2,1 (\pm 2,7) *	10,915	0,004

Angaben in Mittelwert (\pm Standardabweichung); Gruppenunterschiede mit Kruskal-Wallis-Tests berechnet; paarweise Vergleiche mit Mann-Whitney-U-Tests berechnet; * signifikante Unterschiede zwischen MP S+ und KG; keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen MP S- und MP S+ gefunden; bei allen Variablen, in denen signifikante Gruppenunterschiede gefunden wurden, ergaben sich im paarweisen Vergleich signifikante Gruppenunterschiede zwischen S- und KG.

MP S+: Parkinsonpatienten mit Leistung im Schwellentest oberhalb des Medians ($>4,625$); MP S-: Parkinsonpatienten mit Leistung im Schwellentest kleiner bzw. gleich dem Median ($\leq 4,625$); KG: Kontrollgruppe; n: Anzahl; p: Signifikanzniveau; CERAD Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BNT: Boston Naming Test; BTA: Brief Test of Attention; FWIT: Farbe-Wort-Interferenz-Test; TMT: Trail Making Test; LPS: Leistungsprüfungssystem; MCST: Modified Card Sorting Test.

Die nachfolgenden paarweisen Vergleiche zwischen den beiden Parkinsongruppen zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede. Zwischen der besser riechenden Parkinsongruppe (MP S+) und der gesunden Kontrollgruppe ergaben sich hingegen signifikante Unterschiede

im Kennwert zur geteilten Aufmerksamkeit des TMT ($Z=-3,260$, $p=0,001$), in den Untertests des LPS 50+ ($Z=-3,367$, $p=0,001$ bzw. $Z=-2,466$, $p=0,014$) sowie in den Testkennwerten des MCST ($Z=-2,331$, $p=0,020$ bzw. $Z=-2,053$, $p=0,040$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

8.4 Vergleich der anhand des Medians der Riechidentifikation getrennten Parkinsonpatienten

Der Vergleich der beiden Parkinsongruppen, welche anhand des Median des Identifikationstests voneinander getrennt wurden (MP I+ bzw. MP I-), und der gesunden Kontrollstichprobe ergab signifikante Unterschiede im Boston Naming Test und im freien

Tabelle 10: Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie von Patienten mit guten und schlechten Leistungen im Identifikationstest sowie gesunden Kontrollprobanden.

	MP I- (n=31)	MP I+ (n=31)	KG (n=32)	χ^2	p
CERAD: BNT	14,5 ($\pm 0,7$) °	14,8 ($\pm 0,6$) °	14,9 ($\pm 0,4$)	8,722	0,013
CERAD: Wortliste	20,9 ($\pm 5,2$)	22,9 ($\pm 3,3$)	23,4 ($\pm 2,8$)	4,812	0,090
CERAD: Wortliste freier Abruf	6,9 ($\pm 2,2$) °	8,2 ($\pm 1,5$) °	8,7 ($\pm 1,3$)	12,421	0,002
BTA	15,0 ($\pm 3,9$)	16,8 ($\pm 2,9$)	17,9 ($\pm 1,8$)	9,517	0,009
FWIT: Bearbeitungszeit	100,9 ($\pm 29,5$)	92,0 ($\pm 41,3$)	80,3 ($\pm 11,5$)	8,253	0,016
TMT B - TMT A	64,2 ($\pm 46,1$)	59,3 ($\pm 32,6$) *	37,2 ($\pm 22,0$) *	11,499	0,003
CERAD: Figuren Abzeichnen	10,4 ($\pm 2,0$)	10,5 ($\pm 0,8$)	10,7 ($\pm 0,7$)	8,710	0,013
LPS 50+: Räuml. Rotieren	13,0 ($\pm 5,4$)	14,4 ($\pm 5,0$) *	19,8 ($\pm 6,2$) *	18,568	0,000
LPS 50+: Räuml. Vorstellungsv.	19,0 ($\pm 7,7$)	20,1 ($\pm 7,6$) *	24,7 ($\pm 7,0$) *	11,305	0,004
Zahlenspanne rückwärts	5,7 ($\pm 1,5$)	6,5 ($\pm 1,9$)	6,6 ($\pm 1,9$)	4,007	0,135
FWIT: Fehleranzahl	1,4 ($\pm 2,1$)	0,7 ($\pm 1,5$)	0,5 ($\pm 1,3$)	3,614	0,164
CERAD: Wortflüssigkeit Tiere	24,7 ($\pm 7,2$)	26,5 ($\pm 6,3$)	28,2 ($\pm 6,5$)	3,060	0,217
CERAD: Wortflüssigkeit S	14,1 ($\pm 5,4$)	15,3 ($\pm 6,8$)	16,0 ($\pm 4,8$)	2,330	0,312
MCST: Komplette Kategorien	3,9 ($\pm 1,7$)	4,4 ($\pm 1,4$) *	5,2 ($\pm 1,2$) *	10,718	0,005
MCST: Perseverationen	4,0 ($\pm 2,9$)	4,3 ($\pm 4,7$) *	2,1 ($\pm 2,7$) *	9,740	0,008

Angaben in Mittelwert (\pm Standardabweichung); Gruppenunterschiede mit Kruskal-Wallis-Tests berechnet; paarweise Vergleiche mit Mann-Whitney-U-Tests berechnet; ° signifikante Unterschiede zwischen MP I- und MP I+; * signifikante Unterschiede zwischen MP I+ und KG; bei allen Variablen, in denen signifikante Gruppenunterschiede gefunden wurden, ergaben sich im paarweisen Vergleich signifikante Gruppenunterschiede zwischen I- und KG.

MP I+: Parkinsonpatienten mit Leistung im Identifikationstest oberhalb des Medians (>7); MP I-: Parkinsonpatienten mit Leistung im Identifikationstest kleiner bzw. gleich dem Median (≤ 7); KG: Kontrollgruppe; n: Anzahl; p: Signifikanzniveau; CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; BNT: Boston Naming Test; BTA: Brief Test of Attention; FWIT: Farbe-Wort-Interferenz-Test; TMT: Trail Making Test; LPS: Leistungsprüfsystem; MCST: Modified Card Sorting Test.

Abruf der CERAD, im BTA und TMT, in der Bearbeitungszeit des FWIT, im Figuren Abzeichnen der CERAD, den durchgeführten Untertests des LPS 50+ sowie Kategorien und Perseverationen im MCST. Anschließende Paarvergleiche zwischen den beiden Parkinsongruppen ergaben signifikante Gruppenunterschiede im Boston Naming Test ($Z=-0,2436$, $p=0,015$) und im freien Abruf der CERAD ($Z=-2,432$, $p=0,015$). Die Patientengruppe mit Identifikationsleistungen oberhalb des Medians (MP I+) unterschied sich von der Kontrollgruppe in folgenden Testkennwerten: TMT ($Z=-2,875$, $p=0,004$), LPS 50+: Räumliches Rotieren und Vorstellungsvermögen ($Z=-3,345$, $p=0,001$ bzw. $Z=-2,561$, $p=0,010$), MCST: Kategorien und Perseveration ($Z=-2,467$, $p=0,014$ bzw. $Z=-2,227$, $p=0,026$). Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 10.

9 Diskussion

9.1 Zusammenfassung und Interpretation

In der vorgestellten Studie wurden die olfaktorischen und kognitiven Leistungen von 62 Patienten mit Morbus Parkinson sowie 32 gesunden Kontrollprobanden erhoben und ausgewertet. Die diagnostischen Verfahren beinhalteten einen Schwellen- und einen Identifikationstest zur Überprüfung der Riechleistung sowie eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie zur Erfassung der kognitiven Domänen Sprache, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive und visuell-räumliche Funktionen. Anschließend wurde mithilfe statistischer Verfahren überprüft, ob beide Symptomgruppen signifikant miteinander assoziiert sind. Eine Korrelationsanalyse zeigte zunächst positive lineare Zusammenhänge zwischen der Riechidentifikationsleistung und der Leistung im längerfristigen Gedächtnis sowie in der Wortfindung innerhalb der Patientengruppe. Auch nach Herauspartialisierung des Alters blieb die Korrelation zwischen Identifikations- und Gedächtnisleistung signifikant. Bei Betrachtung der gesunden Kontrollprobanden zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Riechschwelle und der Aufmerksamkeitsleistung. Nachfolgend wurden Gruppenvergleiche durchgeführt, im Rahmen derer die Patientengruppe anhand ihrer Leistung im Schwellen- bzw. Identifikationstest in jeweils zwei Gruppen aufgeteilt wurde. Bei der Trennung der Patienten anhand der erhobenen Riechschwelle ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kognitiven Kennwerte. Bei der Teilung anhand der Identifikationsleistung unterschieden sich

beide Patientengruppen signifikant hinsichtlich der Wortfindung und des längerfristigen Gedächtnisses. Die Patientengruppen mit der jeweils besseren Leistung in den Riechtests unterschieden sich schließlich signifikant von der Kontrollgruppe in den durchgeführten Tests zur Überprüfung der geteilten Aufmerksamkeit, der visuell-räumlichen sowie der exekutiven Funktionen.

Zusammenfassend weisen sowohl die Korrelations- als auch die Gruppenanalysen auf einen Zusammenhang zwischen der Riechidentifikation und der Gedächtnisleistung bzw. der Wortfindung bei Patienten mit Morbus Parkinson hin, während die Riechschwelle nicht mit der Leistung in den kognitiven Funktionen einhergeht. Kognitive Defizite scheinen also mit der komplexen Verarbeitung überschwelliger Gerüche assoziiert zu sein, während dies nicht für die sensorische Riechleistung gilt. Die in verschiedenen kognitiven Domänen gefundenen Unterschiede zwischen den jeweils besser riechenden Parkinsongruppen und der gesunden Kontrollgruppe stehen mit den charakteristischen kognitiven Defiziten beim MP in Einklang und sind somit als Parkinson-typische kognitive Veränderungen zu interpretieren. Ein Zusammenhang zwischen diesen kognitiven Einbußen und der Riechleistung ist hingegen nicht anzunehmen, da sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der olfaktorischen Testkennwerte zeigten.

Insgesamt zeigten sich in der vorliegenden Studie hypothesenkonforme Ergebnisse, obwohl anzumerken ist, dass sich die erwarteten Zusammenhänge zwischen exekutiven Funktionen und Riechidentifikation bei Parkinsonpatienten nicht nachweisen ließen. Möglicherweise ist dies auf die hier verwendeten Testverfahren zurückzuführen, welche sich zumindest teilweise von den in früheren Studien eingesetzten Verfahren unterscheiden und somit andere Subfunktionen der heterogenen exekutiven Funktionen erfassen. Entgegen der Erwartungen zeigte sich in der Gruppe der Kontrollprobanden ein Zusammenhang zwischen der Riechschwelle und der Aufmerksamkeitsleistung. Die Abweichung zu den bislang durchgeführten Studien, welche keine entsprechenden Zusammenhänge finden konnten, ist dabei möglicherweise ebenfalls durch Unterschiede in den Testverfahren zu erklären. Inhaltlich ist ein Zusammenhang zwischen Riechschwelle und der Aufmerksamkeit durchaus plausibel. So handelt es sich bei hier dem durchgeführten Schwellentest der Sniffin' Sticks um einen sehr monotonen Test, der über eine Zeitspanne von etwa 20 Minuten die Mitarbeit des Probanden erfordert. Auch wenn der Proband den Zielreiz nicht mit weiteren Reizen vergleichen muss, erfordert der Test eine hohe Konzentration auf die Aufgabe und auf die

Aufforderungen des Versuchsleiters, insbesondere da der Test mit verbundenen Augen durchgeführt wird. Auch bemerken Hummel und Welge-Lüssen (2009), dass bei der Erfassung der Riechschwelle komplexe Unterscheidungsprozesse eine Rolle spielen. Die sich anschließende Frage ist jedoch, wieso sich ein entsprechender Zusammenhang nicht bei den untersuchten Parkinsonpatienten zeigte. Vermutlich ist dies durch pathologische Veränderungen im Rahmen der Erkrankung bedingt. So deuten die signifikanten Gruppenunterschiede zwischen und Parkinson- und Kontrollgruppe in allen Testkennwerten zur Aufmerksamkeit auf krankheitsspezifische Veränderungen hin.

Schließlich bleibt zu diskutieren, warum sich in der gesunden Kontrollgruppe nicht wie erwartet Zusammenhänge zwischen der Riechidentifikationsleistung und den Testergebnissen im längerfristigen Gedächtnis und der Wortfindung analog zur Patientengruppe zeigten. Dies ist vermutlich auf den Schwierigkeitsgrad der ausgewählten Testverfahren zurückzuführen. So handelt es sich bei dem freien Abruf der Wortliste und dem Boston Naming Test aus der CERAD um vergleichsweise einfache Verfahren, in denen viele Kontrollprobanden der untersuchten Stichprobe eine sehr gute Leistung erzielten. Hierdurch ergibt sich eine schiefe Testwertverteilung im Sinne eines Deckeneffekts, weshalb die Korrelation aufgrund der resultierenden Rangbindungen vermutlich unterschätzt wird.

9.2 Interpretation der Ergebnisse in Hinblick auf die Vorbefunde

Im Folgenden soll es zu einer kritischen Betrachtung der bereits publizierten Arbeiten zum Zusammenhang zwischen olfaktorischen und kognitiven Störungen bei Patienten mit MP in Hinblick auf die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse kommen. Dabei soll nicht auf jene Studien eingegangen werden, welche unzureichende olfaktorische und kognitive Untersuchungen beinhalteten oder sich lediglich auf retrospektiv erhobene Daten bezogen, da die entsprechenden Ergebnisse aufgrund der methodischen Mängel nur schwer zu interpretieren sind.

Bohnen et al. (2010) sowie Postuma und Gagnon (2010) fanden bei Parkinsonpatienten eine positive Korrelation zwischen der Leistung im UPSIT und der Leistung im semantischen Gedächtnis. Baba et al. (2011), Damholdt et al. (2011) und Morley et al. (2011) stellten Gruppenvergleiche an, wobei die untersuchten Parkinsonpatienten jeweils anhand ihrer

Leistungen in einem Riechidentifikationstest in gute und schlechte Riecher aufgeteilt wurden. Alle Autorengruppen fanden signifikant geringere kognitive Testkennwerte bei den Patienten mit der schlechteren Riechleistung. Anzumerken ist, dass in allen genannten Studien ausschließlich Riechidentifikationstests zur Erfassung der Riechleistung verwendet wurden. Dieses Vorgehen birgt jedoch Probleme. So gibt es, wie bereits im theoretischen Hintergrund erläutert, zahlreiche Hinweise darauf, dass die kognitive Leistung einen direkten Einfluss auf das Abschneiden in Tests zur Erfassung der Riechleistung bei gesunden Personen hat (vgl. Kapitel 1.2). Dabei zeigte sich insbesondere ein Zusammenhang zwischen semantischer Gedächtnisleistung und der Riechidentifikation, weshalb einige Forscher sogar postulieren, dass es sich bei Riechidentifikationstests um Gedächtnistests handele (Schab, 1991; Hedner et al., 2010). Da kognitive Funktionen mit der Leistung in Tests zur Riechidentifikation bei gesunden Probanden assoziiert sind, ist ein solcher Zusammenhang bei Parkinsonpatienten evident und da sowohl in den oben erwähnten Voruntersuchungen als auch in der vorliegenden Studie entsprechende Ergebnisse gefunden wurden, kann der Zusammenhang zwischen der Riechidentifikationsleistung und kognitiven Defiziten (speziell des verbalen Gedächtnisses) bei Patienten mit MP als gesicherter Befund angesehen werden.

Es muss allerdings ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der Riechidentifikationsleistung lediglich um eine Teilfunktion der Riechleistung handelt und keinesfalls mit dem Riechvermögen im Allgemeinen gleichgesetzt werden darf. Dieser Aspekt wurde von den Autoren der bislang publizierten Studien zu dem Thema kaum berücksichtigt. Dass sich bei der alleinigen Verwendung eines Riechidentifikationstests zur Erfassung der Riechleistung interpretatorische Probleme ergeben, lässt sich gut an der Studie von Baba et al. (2012) verdeutlichen. In einer longitudinalen Studie untersuchte die Forschungsgruppe den Zusammenhang zwischen der Riechleistung und der späteren Entwicklung kognitiver Defizite. Dabei unterteilten sie die Patientengruppe anhand der Leistung in einem Identifikationstest in der Baseline-Untersuchung in Patienten mit schwerer Hyposmie und Patienten ohne schwere Hyposmie. Alle Patienten, die nach 3 Jahren eine Demenz entwickelten, entstammten der schwer hyposmischen Gruppe, weshalb die Autoren schlussfolgerten, dass es sich bei der Hyposmie um ein Prodromalsymptom der Parkinson-Demenz handelt. Das Vorgehen der Autoren erscheint in Hinblick auf die Konfundierung olfaktorischer und kognitiver Funktionen bei der Durchführung von Riechidentifikationstests jedoch fragwürdig. So entspricht eine Teilung in schwer hyposmische und nicht hyposmische Patienten allein aufgrund der Riechidentifikationsleistung in etwa einer Aufteilung der

Gruppe in Patienten mit guter und solche mit schlechter Gedächtnisleistung. Anders ausgedrückt handelt es sich bei den Patienten mit Störungen in der Riechidentifikation zu großen Teilen auch um Patienten mit Gedächtnisstörungen. Wie bereits im theoretischen Hintergrund erläutert, stellt das Vorliegen kognitiver Defizite im Sinne eines Mild Cognitive Impairments einen bekannten Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz dar, was auch bei Parkinsonpatienten belegt werden konnte (Pedersen, Larsen, Tysnes & Alves, 2013).

Offen bleibt somit die Frage, ob eine Assoziation zwischen olfaktorischen und kognitiven Funktionen besteht, welche über die testimmanente Überlagerung beider Funktionen hinausgeht und vielmehr im Sinne eines gemeinsamen Pathomechanismus zu interpretieren ist. Dabei verweisen Bohnen et al. (2010) selbst darauf, dass der von ihnen gefundene Zusammenhang zwischen Kognition und Olfaktion möglicherweise die spezifischen verbalen kognitiven Funktionen widerspiegelt, welche in die Erfassung der Riechidentifikationsleistung involviert sind. Damholdt et al. (2011) gehen von einem komplexen Zusammenspiel zwischen Kognition und Olfaktion im Rahmen der Parkinsonerkrankung aus, wobei auch sie anmerken, dass kognitive Prozesse einen negativen Einfluss auf die Identifikationsleistung ausüben. Sie vermuten, dass Dysfunktionen in temporolimbischen Arealen bei der Entstehung von Riechidentifikationsdefiziten involviert sind und betonen die Beteiligung derselben Strukturen an Gedächtnisfunktionen. Die übrigen Autoren interpretieren den Zusammenhang zwischen olfaktorischen und kognitiven Störungen beim MP als Hinweis auf einen gemeinsamen Pathomechanismus beider Symptome. So betonen Postuma und Gagnon (2010), dass die von ihnen gefundenen Korrelationen nicht sicher im Sinne eines kausalen Zusammenhangs zu verstehen seien. Vielmehr seien olfaktorische und kognitive Defizite möglicherweise Marker für einen bestimmten Subtyp der Parkinsonerkrankung, bei welchem im Sinne eines „diffusen“ degenerativen Prozesses mehrere nicht-motorische Domänen betroffen sind. Morley et al. (2011) vermuten die Ursache für den Zusammenhang zwischen olfaktorischen und kognitiven Störungen in der Ausbreitung von Lewy-Körpern. Dabei merken sie an, dass schwere olfaktorische Dysfunktionen möglicherweise als Biomarker für eine stärkere Lewy-Körper-Pathologie dienen, welche wiederum die Entstehung neuro-psychiatrischer Störungen wie z. B. kognitive Defizite oder Halluzinationen erklären kann. Baba et al. (2011) fanden neben den Zusammenhängen zwischen Riechleistung und kognitiven Funktionen auch eine Assoziation zwischen der Riechleistung und dem kortikalen Glukosemetabolismus unter anderem in der Amygdala und im piriformen Kortex. Das Muster der metabolischen Veränderungen

korrelierte darüber hinaus sowohl mit der Riechidentifikationsleistung als auch mit dem erhobenen Gedächtniskennwert. Diesen Befund interpretierten die Autoren als Hinweis auf eine gemeinsame zugrunde liegende Ätiologie der Symptome. So führten vermutlich metabolische Dysfunktionen, welche zumindest teilweise auf Defizite im cholinergen System zurückzuführen seien, gleichermaßen zu Riech- und Gedächtnisstörungen bei MP-Patienten. Baba et al. (2012) fanden schließlich bei Patienten mit schwerer Hyposmie eine verringerte Metabolismusaktivität in Regionen, in welchen auch im Rahmen der Parkinson-Demenz pathologische Veränderungen beschrieben wurden (z. B. im limbischen System), sowie Atrophien unter anderem in frontotemporalen Arealen (inkl. Amygdala). Sie schlussfolgern, dass zunächst metabolische und später auch strukturelle Veränderungen sowohl die Hyposmie als auch das zeitversetzte Auftreten dementieller Symptome bedingen.

Festzuhalten ist, dass mehrere Autoren Dysfunktionen in bestimmten Strukturen wie der Amygdala und dem Hippokampus als Hinweis auf einen gemeinsamen Pathomechanismus der olfaktorischen und kognitiven Symptome interpretieren. Dabei ist anzumerken, dass diese Areale bekanntermaßen sowohl in Riech- als auch in kognitive Prozesse involviert sind. Dabei werden beispielsweise beide Strukturen für die emotionale Reaktionen auf Gerüche verantwortlich gemacht (vgl. Gargorz, 2009). Auch konnte eine Aktivierung der Amygdala während der Wahrnehmung einfacher Gerüche nachgewiesen werden (Savic, Gulyas, Larsson & Roland, 2000), wobei die Aktivität der Struktur mit der Intensität wahrgenommener Gerüche assoziiert zu sein scheint (Anderson et al., 2003). Im Bereich des Gedächtnisses konnte ein Einfluss der Amygdala auf die Enkodierung emotional gefärbter Informationen gezeigt werden (Cahill et al., 1996). Smitka et al. (2012) fanden signifikante Korrelationen zwischen dem Volumen des rechten Hippokampus und der Riechschwelle, während auch die Rolle des Hippokampus bei der Einspeicherung und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten gut belegt ist (vgl. z. B. Schellig et al., 2009). Da somit auch eine Betrachtung der an der Riechidentifikationsleistung von MP-Patienten beteiligten Strukturen keinen Beitrag zur Trennung von Olfaktion und Kognition leisten kann, ist eine Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen den beiden Funktionen nicht sicher möglich. So ist neben der Hypothese, dass Veränderungen in diesen Regionen sowohl die Gedächtnis- als auch die olfaktorischen Funktionen zur Folge haben, auch eine Interpretation im Sinne von Bohnen et al. (2010) möglich. Diese fanden neben der Korrelation zwischen Gedächtnis- und Riechidentifikationsleistung eine reduzierte Acetylcholinesterase-Aktivität bei MP-Patienten im Neokortex und im limbischen System, wobei die limbische Aktivität sowohl mit der

Leistung im UPSIT als auch mit kognitiven Funktionen (insbesondere Gedächtnis und exekutive Funktionen) korrelierte. Die Autoren vermuten, dass die Störung der cholinergen Aktivität der gemeinsame Entstehungsfaktor für kognitive und olfaktorische Defizite ist. Dabei stelle die cholinerge Denervation einen wichtigen Einflussfaktor auf die Riechidentifikationsleistung dar; die Autoren betonen aber dabei, dass die identifizierten limbischen Regionen (insb. Amygdala und Hippokampus) sowohl mit olfaktorischen als auch mit kognitiven Funktionen assoziiert sind. Der gefundene Zusammenhang zwischen Riechidentifikationsleistung und Kognition sei somit womöglich auf kognitive Defizite durch eine verminderte limbischen Acetylcholinesterase-Aktivität zurückzuführen, welche wiederum die Leistung im UPSIT beeinflussten. Diese Erklärung lässt sich auch auf die Resultate der übrigen Studien übertragen. So ist es durchaus plausibel anzunehmen, dass pathophysiologische Dysfunktionen wie eine reduzierte cholinerge Aktivität (vgl. Bohnen et al., 2010), ein verminderter Glukosemetabolismus (vgl. Baba, 2011) oder auch strukturelle Veränderungen (vgl. Baba, 2012) in mit kognitiven Fähigkeiten assoziierten Arealen indirekt die Identifikationsleistung beeinflussen.

Zur Klärung der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen olfaktorischen und kognitiven Funktionen bei Patienten mit MP besteht, welcher über die komplexe Verarbeitung von Gerüchen hinausgeht, wurde in der vorliegenden Studie mit dem Schwellentest der Sniffin' Sticks ein basales Richtmaß eingesetzt, welches weitgehend unabhängig von anderen Funktionen die sensorische Riechleistung erfasst. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Riechschwelle nicht mit kognitiven Fähigkeiten assoziiert ist. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Resultaten von Parrao, Chana, Venegas, Behrens und Aylwin (2012), welche die bislang einzige prospektive Studie publizierten, in welcher neben einer ausführlichen neuropsychologischen Testung auch ein Schwellentest eingesetzt wurde. Auch in dieser zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen der Riechschwelle und kognitiven Funktionen, wobei allerdings anzumerken ist, dass es sich lediglich um einen unpublizierten, nicht validierten Schwellentest handelte.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie einen Zusammenhang zwischen der Riechidentifikationsleistung und der Leistung im verbalen Gedächtnis bei Patienten mit Morbus Parkinson. Darüber hinaus weisen die Resultate auf eine zusätzliche Assoziation mit der Wortfindung hin. Dabei ist festzuhalten, dass die Identifikationsleistung lediglich einen Teilaspekt der Riechleistung darstellt, welcher die komplexe Verarbeitung

überschwelliger Gerüche beinhaltet und mit Hirnstrukturen in Verbindung gebracht wird, die sowohl mit olfaktorischen als auch mit kognitiven Funktionen assoziiert sind. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Riechschwelle als Maß für die sensorische Riechleistung nicht mit kognitiven Fähigkeiten in Zusammenhang steht. Dieses Resultat weist darauf hin, dass der in den Vorstudien gefundene Zusammenhang zwischen Olfaktion und Kognition auf eine Konfundierung beider Funktionen in den durchgeführten Testverfahren zurückzuführen ist und somit keine sinnvolle Beurteilung der Ergebnisse in Hinblick auf einen möglichen gemeinsamen Pathomechanismus möglich ist.

9.3 Limitationen der Studie

Zunächst soll auf einige Störvariablen der vorliegenden Studie eingegangen werden. So zeigten sich in der vorliegenden Studie signifikante Bildungs- und über die Sozialformel geschätzte prämorbid Intelligenzunterschiede zwischen der Parkinson- und der gesunden Kontrollstichprobe. Ebenfalls unterschieden sich beide Gruppen signifikant hinsichtlich des Depressionswertes voneinander. Vergleichbare Unterschiede zeigten sich auch zwischen der Kontrollgruppe und den jeweils besser riechenden Parkinsongruppen (MP S+ und MP I+). Da sich in der vorliegenden Studie weder in der Patientengruppe noch in der Kontrollgruppe signifikante Korrelationen zwischen den Riechwerten und den Bildungs- bzw. Intelligenzschätzungen oder des Depressionswerts ergaben, ist der Einfluss dieser Störvariablen auf die Ergebnisse der Untersuchung jedoch allenfalls als gering einzuschätzen.

Des Weiteren soll kurz die Güte der verwendeten neuropsychologischen Testverfahren diskutiert werden. Optimierbar scheint dabei insbesondere die Auswahl des Tests zur Erfassung der Gedächtnisleistung. So besteht die zu diesem Zweck durchgeführte Wortliste der CERAD aus der dreimaligen visuellen Präsentation von 10 Wörtern. Der als Kennwert für die längerfristige Gedächtnisleistung dienende freie Abruf der Wortliste erfolgt nur wenige Minuten später, direkt nach dem Abzeichnen der Figuren der CERAD. Im Gegensatz hierzu beinhalten speziell zur Erfassung der Gedächtnisleistung entwickelte Tests wie z. B. der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001) oder der California Verbal Learning Test (CVLT; Niemann, Sturm, Thöne-Otto & Willmes, 2008) in der Regel die auditive Darbietung längerer Wortlisten, mehrere Lerndurchgänge, eine Interferenzliste sowie einen Abruf der gelernten Inhalte nach 30-minütiger Verzögerung. Eine

zum Vergleich verschiedener Testverfahren durchgeführte Studie konnte bezüglich der Aufdeckung von Gedächtnisstörungen eine größere Sensitivität des CVLT als der CERAD-Wortliste nachweisen (Beck, Gagneux-Zurbriggen, Berres, Taylor & Monsch, 2012). Anzumerken ist, dass die in der vorliegenden Studie verwendete neuropsychologische Testbatterie durch die Angliederung an die DEMPARK-Studie vorgegeben war und aus Rücksicht auf die Versuchspersonen auf die Durchführung additiver Testverfahren zu der ohnehin zeitaufwändigen Untersuchung verzichtet wurde. Insbesondere in Hinblick auf den Deckeneffekt der durch die Wortliste der CERAD erfassten Gedächtnisleistung bei gesunden Kontrollprobanden ist der Einsatz eines ausführlichen Gedächtnistests in Folgestudien jedoch wünschenswert. Ebenfalls zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Deckeneffekt im Boston Naming Test der CERAD, weshalb auch hier der Einsatz sensitiverer Verfahren (z. B. die vollständige 60-Item-Version des Tests von Kaplan et al., 1983) in Folgestudien empfohlen wird. Auch ist anzumerken, dass im Bereich der sprachlichen Fähigkeiten lediglich ein Test zur Wortfindung eingesetzt wurde. Interessant wäre darüber hinaus der Einsatz von Tests zu weiteren sprachlichen Funktionen wie beispielsweise dem Sprachverständnis.

Schließlich ist die Verwendung der Methode für die Aufteilung der Parkinsonpatienten in gute und schlechte Riecher kritisch zu beleuchten. Aufgrund der geschätzten Prävalenz olfaktorischer Störungen beim MP von bis zu 90 % (Doty et al., 1988) schien die Trennung der Parkinsongruppe in Normosmiker und Hyp- bzw. Anosmiker anhand publizierter Normwerte nicht geeignet, da deutlich ungleiche Gruppengrößen zu erwarten gewesen wären. Aus diesem Grunde wurde die Median-Split-Methode ausgewählt, mithilfe derer eine Gruppe anhand des Medians einer Variablen in zwei etwa gleichgroße Gruppen aufgeteilt wird. Obwohl die Methode hypothesengeleitet ausgewählt wurde, sollte darauf hingewiesen werden, dass dieses Vorgehen Nachteile mit sich bringt. So werden durch die künstliche Dichotomisierung der Gruppe alle Personen im mittleren Fähigkeitsbereich einer der beiden Gruppen zugeordnet, so dass das untere Spektrum der Gruppe mit den besseren Werten und das obere Spektrum der Gruppe mit den schlechteren Werten sehr ähnliche Testwerte aufweisen. Dies führt wiederum zu einem Informationsverlust, der es erschwert, komplexe Zusammenhänge zwischen den Gruppen aufzudecken (vgl. Marcus, 2011).

9.4 Ausblick

Der Zusammenhang zwischen Riechidentifikations- und Gedächtnisleistung bei Patienten mit MP konnte vielfach belegt und in der vorliegenden Studie bestätigt werden; es fanden sich in derselben Patientengruppe jedoch keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der sensorischen Riechleistung und kognitiven Funktionen. Diese Resultate unterstreichen die Notwendigkeit, bei Folgeuntersuchungen zwischen den verschiedenen Riechfunktionen zu unterscheiden. Es konnte verdeutlicht werden, dass in fast allen diesbezüglich publizierten Studien unzureichende kognitive und/oder olfaktorische Testverfahren verwendet wurden, was zu interpretatorischen Schwierigkeiten der Vorergebnisse führt. In Hinblick auf zukünftige Studien zur Überprüfung des Zusammenhangs von olfaktorischen und kognitiven Störungen sowie der Vorhersagewerte in Hinblick auf eine dementielle Entwicklung wird dafür plädiert, Abstand von der Erfassung der Riechidentifikationsleistung als globales Riechmaß zu nehmen. Stattdessen sollten im Idealfall mehrere Riechtests eingesetzt werden, um den Riechsinn mit seinen Teilfunktionen vollständig abzubilden.

Interessante Ergebnisse verspricht die derzeit laufende LANDSCAPE-Studie (Langzeitbeobachtung dementieller Symptome und cognitiver Parameter sowie Anwendbarkeit neuer prognostischer Marker bei der Parkinsonerkrankung; vgl. Balzer-Geldsetzer et al., 2011). Diese beinhaltet die Nachuntersuchung der DEMPARK-Kohorte, welche anhand ausführlicher neuropsychologischer, klinischer, genetischer und bildgebender sowie zumindest teilweise auch olfaktorischer Untersuchungen mithilfe der Sniffin' Sticks charakterisiert wurde. Die Resultate der Folgestudie werden zeigen, ob sich die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse an einer großen Stichprobe von mehreren hundert Parkinsonpatienten replizieren lassen. Daneben kann eine Aussage über den prognostischen Wert von Störungen der verschiedenen Riechfunktionen in Hinblick auf den weiteren Verlauf der Parkinsonerkrankung getroffen werden.

Schließlich sollte die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Riechleistung und dem Glukosemetabolismus, der cholinergen Aktivität und struktureller Veränderungen zukünftig auch unter der Verwendung eines Schwellentests durchgeführt werden, um eine Konfundierung mit kognitiven Funktionen ausschließen zu können. Für eine erste Untersuchung bezüglich struktureller Veränderungen in Hinblick auf die sensorische Riechleistung wird auf die zweite Studie der vorliegenden Arbeit verwiesen.

IV Strukturelle Korrelate der Riechleistung bei Patienten mit Morbus Parkinson

10 Empirische Vorbefunde

Zur Untersuchung möglicher struktureller Korrelate von olfaktorischen Störungen wurden in der Vergangenheit verschiedene volumetrische Untersuchungen durchgeführt. In einigen Studien wurde dabei das Volumen des Bulbus olfactorius (BO) untersucht, wobei die Ergebnisse auf eine Plastizität der Struktur in Abhängigkeit vom sensorischen Input hindeuten. So zeigten sich reduzierte BO-Volumina bei Patienten mit angeborener Anosmie (Abolmaali, Hietschold, Vogl, Huttenbrink & Hummel, 2002) und Patienten mit posttraumatischen oder postinfektiösen Riechstörungen (Müller et al., 2005c; Rombaux et al., 2006). Gudziol et al. (2009) berichteten ferner von einer Volumenzunahme nach therapeutischer Behandlung bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis. Buschhüter et al. (2008) fanden einen Zusammenhang zwischen dem Volumen des BO und der Riechleistung bei gesunden Kontrollpersonen; Yousem, Geckle, Bilker und Doty (1998) berichteten zudem von einer Abnahme des BO-Volumens in Abhängigkeit vom Lebensalter, welche in Einklang mit einer ebenfalls abnehmenden Riechleistung stand. Obwohl Huisman et al. (2004) eine deutlich erhöhte Anzahl dopaminergener Neuronen im BO von Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen konnten, fanden Mueller et al. (2005a) keine signifikanten Volumenunterschiede zwischen Parkinsonpatienten (n=11) und gesunden Kontrollprobanden (n=9). Die BO-Volumina derselben Stichprobe korrelierten darüber hinaus nicht mit der Riechleistung, welche anhand des Gesamtscores der Sniffin' Sticks bestimmt wurde (Hummel, Witt, Reichmann, Welge-Luessen & Hähner, 2010). Wang et al. (2011) untersuchten jeweils 29 Parkinsonpatienten und gesunde Kontrollprobanden und fanden in der Patientengruppe signifikante Volumenabnahmen im BO und in der Tiefe des olfaktorischen Sulcus. Darüber hinaus ergaben sich positive Korrelationen zwischen der Riechschwelle sowie der Bulbus-Volumina in beiden Gruppen. In einer weiteren Studie von Paschen (2012) wurde eine größere Anzahl an Patienten mit MP (n=52) und Kontrollprobanden (n=31) untersucht. Signifikante Zusammenhänge zwischen dem Bulbus-Volumen und der Riechleistung zeigten sich hier zwar in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden, nicht jedoch in der Gruppe der Parkinsonpatienten. In der Gesamtschau der Vorbefunde kann somit

nicht vom Vorliegen einer Volumenänderung des BO in Zusammenhang mit der Riechleistung bei Parkinsonpatienten ausgegangen werden, obwohl ein solcher mehrfach bei gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden konnte.

In einigen weiteren Studien wurde das Augenmerk auf sekundäre olfaktorische Areale gelegt. Bitter et al. (2010b; , 2011a) untersuchten jeweils 17 Patienten mit Anosmie und normosmische Kontrollpersonen. Unter Verwendung der VBM zeigten sich bei einer unkorrigierten Schwelle von $p < 0,001$ Volumenabnahmen im medialen präfrontalen Kortex im Bereich des mittleren und anterioren Cingulum sowie des medialen Gyrus frontalis superior der anosmischen Patienten. Bei einer Schwelle von $p < 0,01$ zeigte sich die Abnahme der grauen Substanz in einer Vielzahl weiterer Hirnareale wie z. B. im Nucleus accumbens und im Gyrus subcallosus, im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Zerebellum, im Gyrus occipitalis superior, im piriformen Kortex, in der anterioren Insel, im orbitofrontalen Kortex, im Gyrus supramarginalis, im Precuneus, im Hippokampus und in der parahippokampalen Region. Volumenzunahmen wurden nicht gefunden. Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte das Hirnvolumen von 24 Patienten mit Hyposmie und 43 gesunden Kontrollprobanden (Bitter et al., 2010a). Eine VBM-Ganzhirnanalyse ergab signifikante Volumenabnahmen der grauen Substanz bei den hyposmischen Patienten im insulären Kortex, im anterioren cingulären Kortex, im orbitofrontalen Kortex, im Zerebellum, im fusiformen Gyrus, im Precuneus, im mittleren temporalen Gyrus sowie im piriformen Kortex. Daneben konnten die Autoren eine signifikante Abnahme der weißen Substanz unterhalb des insulären Kortex, im Zerebellum sowie im mittleren frontalen Gyrus nachweisen. Volumenzunahmen bei hyposmischen Patienten zeigten sich weder für die graue noch für die weiße Substanz. Bei Patienten mit Parosmie fanden Bitter et al. (2011b) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine Abnahme der grauen Substanz im linken anterioren insulären Kortex. Eine nachgeschaltete Analyse, die die primären und sekundären olfaktorischen Areale als „Volumes of Interest“ (VOI) genauer untersuchte, zeigte signifikante Volumenabnahmen im anterioren insulären Kortex beidseits, dem linken anterioren cingulären Kortex, dem linken medialen orbitofrontalen Kortex, dem linken piriformen Kortex und dem Hippokampus beidseits. Auch in dieser Untersuchung wurden keine Volumenzunahmen gefunden. Segura et al. (2013) fanden bei 30 gesunden, älteren Kontrollprobanden zwar keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Riechidentifikationsleistung und dem Volumen der grauen Substanz in einer VBM-Ganzhirnanalyse auf korrigiertem Niveau, eine VOI-Analyse ergab jedoch signifikante

Volumenzunahmen in den parahippokampalen Regionen und der rechten Amygdala bei besserer Riechidentifikationsleistung.

Morphometrische Veränderung in Zusammenhang mit der Riechleistung bei Patienten mit Morbus Parkinson untersuchten bislang drei Arbeitsgruppen. Dabei gingen zunächst Wattendorf et al. (2009) der Frage nach, ob die Riechleistung mit einer Atrophie der grauen Substanz einhergeht. Hierzu erhoben sie die Daten von 12 Patienten im frühen und 15 Patienten im mittleren Krankheitsstadium sowie 17 gesunde Kontrollprobanden. Bei den erst kurz erkrankten Patienten fanden sich positive Zusammenhänge zwischen dem Gesamtscore der Sniffin' Sticks und dem Volumen der grauen Substanz im rechten piriformen Kortex ($p < 0,007$, unkorrigiert), bei den länger betroffenen Patienten im Bereich der rechten Amygdala ($p < 0,003$, unkorrigiert). In der Gruppe der Kontrollprobanden zeigte sich eine tendenzielle Volumenabnahme bei besserer Riechleistung, welche jedoch nicht signifikant war. Wu et al. (2011) untersuchten Parkinsonpatienten mit oder ohne Beeinträchtigung der Riechleistung ($n=12$ bzw. $n=14$) sowie gesunde Kontrollprobanden. Im Rahmen einer VOI-Analyse ergab sich eine Abnahme der grauen Substanz im parahippokampalen Gyrus (beidseits; $p < 0,05$, FWE-korrigiert) sowie im rechten orbitofrontalen Kortex ($p < 0,001$, unkorrigiert) bei Patienten mit Riechstörungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Gleichzeitig zeigte sich eine Zunahme der weißen Substanz in diesen Bereichen. Auch zwischen Patienten mit unbeeinträchtigter Riechleistung und Kontrollpersonen fanden sich Volumenänderungen im rechten parahippokampalen Gyrus ($p < 0,001$, unkorrigiert). In der Gruppe der Parkinsonpatienten ergaben sich darüber hinaus Zusammenhänge zwischen dem Hirnvolumen und der Riechleistung, wobei die Riechschwelle positiv mit den Veränderungen in der weißen und negativ mit den Änderungen in der grauen Substanz korrelierte. Volumenänderungen in Abhängigkeit von der Riechidentifikationsleistung zeigten sich nicht. Baba et al. (2012) zeigten schließlich deutliche Atrophien der grauen Substanz u. a. in den Amygdalae, den lateralen und medialen präfrontalen, temporalen, medial okzipital und cingulären Kortices bei Parkinsonpatienten mit schwerer Hyposmie, während bei nicht-anosmischen Patienten lediglich leichte Atrophien im Bereich des rechten lateralen präfrontalen Kortex gefunden wurden. 3 Jahre später zeigten die Patienten mit schweren Riecheinschränkungen signifikante Volumenreduktionen in der rechten Amygdala und den temporalen Kortices, während die Patienten ohne Anosmie lediglich geringe Veränderungen im Hirnvolumen zeigten.

11 Bildgebende Verfahren

11.1 Magnetresonanztomographie

Im Folgenden sollen die Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt werden, welche auf den 1946 erstmals beschriebenen physikalischen Prinzipien der kernmagnetischen Resonanz (Bloch, 1946; Bloch, Hansen & Packard, 1946; Purcell, Torrey & Pound, 1946) und den Weiterentwicklungen dieser Erkenntnisse zu einer bildgebenden Methode von Lauterbur (1973) sowie Mansfield und Grannell (1973) beruhen. Das vorliegende Kapitel stützt sich auf die Werke von Weishaupt, Köchli und Marincek (2009) und Schild (1997) und das Übersichtskapitel von Stöcker und Shah (2013).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, welches mithilfe von Magnetfeldern und Radiowellen Gewebe des menschlichen Körpers darstellen kann. Die Methode basiert auf einer physikalischen Eigenschaft von Wasserstoffatomen, welche das häufigste Element im menschlichen Körper darstellen und nur über ein Proton verfügen: Sie weisen einen Drehimpuls um die eigene Achse auf. Dieser so genannte Spin erzeugt ein Magnetfeld, was dazu führt, dass die Protonen von externen Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst werden. Wirkt nun das äußere Magnetfeld eines Magnetresonanztomographen (siehe Abbildung 4) auf die Protonen ein, reagieren diese mit einer kreisförmigen Ausrichtung entlang des Feldes, welche auch Präzessionsbewegung genannt wird. Die Frequenz dieser Bewegung steigt proportional zur Stärke des Magnetfeldes und kann mit der sogenannten „Larmor-Gleichung“ exakt berechnet werden. Da sich aufgrund des geringeren Energieaufwands stets geringfügig mehr Protonen parallel als antiparallel zum Feld ausrichten, entsteht eine Longitudinalmagnetisierung, also eine Magnetisierung entlang des externen Magnetfeldes. Weil diese nicht direkt gemessen werden kann, bedarf es zunächst einer Auslenkung der Magnetisierung. Mit dem Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls), dessen Frequenz exakt der Präzessionsfrequenz der Protonen entspricht, wird Energie auf diese übertragen, zudem werden die Phasen der Spins in Gleichklang gebracht. Hierdurch kommt es zu einer Abnahme der Longitudinalmagnetisierung sowie zu einer neu entstandenen Transversalmagnetisierung. Je stärker die Energie des HF-Impulses ist, desto weiter „kippt“ die Magnetisierung in Richtung der Transversalebene; den entsprechenden Winkel nennt man auch Flipwinkel. Wird der HF-Impuls abgeschaltet, kehrt das gesamte System wieder in seinen Ursprungszustand zurück,

was bedeutet, dass die Transversalmagnetisierung aufgrund der Dephasierung der Spins abnimmt und die Longitudinalmagnetisierung wieder auf ihren ursprünglichen Wert ansteigt. Diese Annäherung an die Ursprungswerte nennt man auch Relaxation. Die Zeit, nach der 63% der longitudinalen Magnetisierung wieder erreicht sind, wird als T1 bezeichnet; als T2 wird die Zeit definiert, nach der die transversale Magnetisierung auf 37% des Ausgangswertes gesunken ist. Die T1 ist dabei anhängig von der Stärke des Magnetfeldes sowie von der Art des Gewebes. Die T2 ist ebenfalls gewebespezifisch, allerdings kaum abhängig von der Feldstärke. Allgemein ist die T1 länger als die T2, die Transversalmagnetisierung nimmt also schneller ab als die Longitudinalmagnetisierung ansteigt.

Die sich ändernden magnetischen Kräfte nach Einstrahlen des HF-Impulses erzeugen schließlich einen elektrischen Strom in der Empfangsspule, deren zeitlicher Verlauf das MR-Signal darstellt. Die Stärke dieses Signals hängt dabei von der Ausgangsstärke der Longitudinalmagnetisierung ab, welche durch die Wahl der Repetitionszeit (time of repeat; TR), also der Zeit zwischen zwei HF-Impulsen, moduliert werden kann. Bei kurzer TR (weniger als 500 ms) wird der Bildkontrast im Wesentlichen durch die T1 beeinflusst, weshalb entsprechende Bilder auch als T1-gewichtet bezeichnet werden. Da Gewebe mit kurzer T1 schnell relaxieren, senden sie nach erneuter Anregung ein starkes Signal aus (im Bild hell), während Gewebe mit langer T1 aufgrund der noch geringen Longitudinalmagnetisierung ein schwaches Signal produzieren (im Bild dunkel). Ist die TR hingegen lang (mehr als 1500 ms), verlieren die Protonen ihre Phasenkohärenz, was zu einer abnehmenden Transversalmagnetisierung und damit zu einer Abschwächung des Signals in allen Gewebetypen führt. Die T1-Gewichtung ist hier nur noch gering. Ein weiterer wichtiger Parameter ist die Echozeit (time to echo; TE), also die Zeit zwischen HF-Impuls und Messung des MR-Signals. Die Wahl der TE modifiziert den Einfluss der T2 auf den Bildkontrast. Dabei gilt, dass das Signal umso stärker ist, je kürzer die TE ist. Allerdings sind bei kurzer TE (weniger als 30 ms) die gewebeabhängigen Signalunterschiede klein, da die T2-Relaxation noch nicht fortgeschritten ist. Erst bei einer längeren TE (mehr als 60 ms) werden gewebespezifische Unterschiede deutlich: Bei Geweben mit kurzer T2 hat die Transversalmagnetisierung bereits deutlich abgenommen, was zu einer Verringerung der Signalintensität führt (im Bild dunkel); Gewebe mit langer T2 senden hingegen noch starke Signale (im Bild hell).

Die räumliche Kodierung der MR-Signale erfolgt über durch Gradientenspulen erzeugte Gradientenfelder (s. Abbildung 4). Dabei handelt es sich um zusätzliche Magnetfelder, welche die Stärke des ursprünglichen Magnetfeldes in verschiedenen Regionen unterschiedlich stark modifizieren. Der so genannte Schichtselektionsgradient, der zeitgleich mit dem HF-Impuls eingeschaltet wird, bewirkt, dass die Protonen in den unterschiedlichen Körperschichten unterschiedliche Präzessionsfrequenzen aufweisen, weshalb nur die Protonen in einem bestimmten Bereich durch einen entsprechenden HF-Impuls angeregt werden.

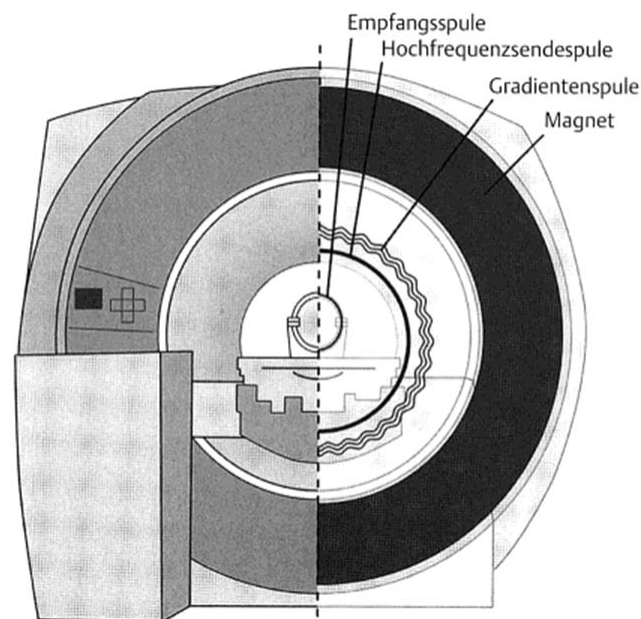


Abbildung 4: Querschnitt eines Magnetresonanztomographen. Abbildung aus Nitz, Runge und Schmeets (2011).

Die Schichtdicke kann über die Wahl der Bandbreite der Frequenz des eingestrahlteten HF-Impulses oder über die Steilheit des Gradientenfeldes modifiziert werden. Zwei weitere Gradientenfelder ermöglichen es, den signalübertragenden Punkt innerhalb einer Schicht zu bestimmen. Dabei handelt es sich zum einen um den Frequenzkodiergradienten, welcher nach der Einstrahlung des HF-Impulses eingeschaltet wird und bewirkt, dass die Protonen entlang dieses Gradienten Signale unterschiedlicher Frequenz abgeben. Zum anderen wird nach dem HF-Impuls für kurze Zeit ein Phasenkodiergradient eingeschaltet, welcher zur einer kontrollierten Phasenverschiebung der Spins entlang des Gradienten führt, wodurch die Protonen unterschiedlicher Orte zwar mit derselben Frequenz, jedoch phasenversetzt Signale abgeben. Da somit jedes empfangene Signal einer Schicht zuzuordnen ist und zudem eine

Kombination aus Frequenz und Phase enthält, kann jeder Punkt eindeutig charakterisiert werden. Mithilfe einer Fourier-Transformation können die Signale nun in Bilder umgewandelt werden.

11.2 Voxelbasierte Morphometrie

Bei der Voxelbasierten Morphometrie (VBM) nach Ashburner und Friston (2000) handelt es sich um eine Analysemethode, welche entwickelt wurde, um strukturelle Unterschiede im menschlichen Gehirn zwischen zwei Gruppen aufdecken zu können. Im folgenden Abschnitt soll kurz das Vorgehen im Rahmen der VBM beschrieben werden. Sofern nicht anders gekennzeichnet, wurden als Grundlage für das Kapitel die Übersichtsarbeiten von Ashburner (2009) sowie Mechelli, Price, Friston und Ashburner (2005) verwendet.

Die Form des Gehirns weist zum Teil große interindividuelle Unterschiede auf, so dass der Vergleich mehrerer Gehirne nicht ohne Weiteres möglich ist. Aus diesem Grunde werden bei der VBM die interessierenden T1-gewichteten MRT-Datensätze zunächst auf ein gemeinsames Referenzhirn normalisiert (z. B. das Standardhirn des Montreal Neurological Institute MNI oder des Talairach-Atlas), damit Größe und Ausrichtung der Gehirne vergleichbar und die Hirnregionen möglichst deckungsgleich abgebildet werden. Dabei werden lineare wie auch nicht-lineare Transformationsoperationen genutzt (z. B. Drehung, Dehnung, Stauchung, Verschiebung, Verzerrung). Anschließend wird jedes MRT-Bild in die 3 Gewebetypen graue Substanz, weiße Substanz und Cerebrospinalflüssigkeit segmentiert. Für jedes Kompartiment werden nun Wahrscheinlichkeitskarten generiert, in welchen für jeden Bildpunkt (also voxelweise) die Wahrscheinlichkeit für die Zugehörigkeit zu dem entsprechenden Kompartiment kodiert ist. Eine Weiterentwicklung im Bereich der Segmentierung stellt der optional einzusetzende DARTEL-Algorithmus (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) nach Ashburner (2007) dar. Vereinfacht dargestellt werden hierbei mithilfe eines lokalen Registrierungsmodells probandenspezifische Karten der Gewebeverteilungen generiert, welche anschließend zu gemeinsamen, also gruppenspezifischen Wahrscheinlichkeitskarten gemittelt werden. Durch dieses Verfahren können der Einfluss der a-priori-Templates verringert und lokale Größenunterschiede besser berücksichtigt werden. Nach der Segmentierung werden die gewonnenen Wahrscheinlichkeitskarten geglättet, wobei meist ein Gauß-Filter mit einer

Breite zwischen 8 und 12 mm genutzt wird (Pieperhoff, Dickscheid & Amunts, 2013). Anschließend können mithilfe statistischer Verfahren unter Verwendung eines verallgemeinerten linearen Modells und der Theorie der Gaussian random fields lokale Volumenunterschiede der grauen Substanz, aber auch der anderen Gehirnkompimente untersucht werden. Neben Gruppenvergleichen können auch Regressionsanalysen berechnet werden, mithilfe derer neuroanatomische Korrelate von kognitiven oder Verhaltensdaten gefunden werden können (Whitwell, 2009). Als Ergebnis der VBM-Analyse erhält man eine statistische parametrische Karte (engl. Statistical Parametric Mapping; SPM), welche signifikante Volumenzunahmen oder Atrophien sichtbar macht. Die einzelnen Schritte der VBM sind in Abbildung 5 dargestellt.

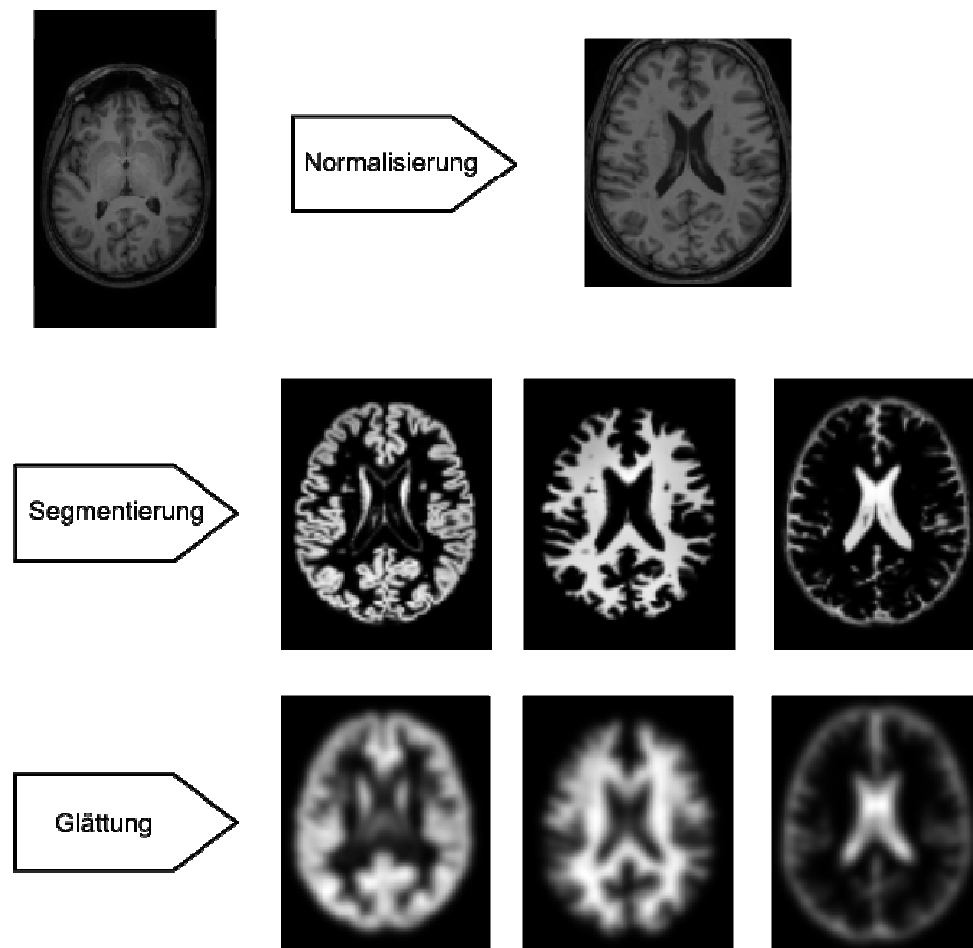


Abbildung 5: Schematische Darstellung der voxelbasierten Morphometrie.

Da im Rahmen einer VBM-Analyse eine große Anzahl an statistischen Tests durchgeführt wird (für jedes Voxel), ist es wichtig, eine Korrektur für multiple Vergleiche durchzuführen, um die Häufigkeit falsch positiver Ergebnisse zu reduzieren (Whitwell, 2009). Gängige Methoden sind dabei die FWE-Korrektur (familywise error), die die Chance für das Auftreten falsch-positiver Ergebnisse über alle durchgeführten Tests kontrolliert, sowie die weniger konservative FDR-Korrektur (false discovery rate), welche nur das Verhältnis der erwarteten falsch positiven Resultate zu den signifikanten Vergleichen berücksichtigt. Eine weitere Möglichkeit, die Anzahl falsch positiver Ergebnisse zu vermeiden, ist die sogenannte Small Volume Correction. Bei diesem Vorgehen wird nicht das gesamte Hirn in die Analyse einbezogen, sondern es werden nur bestimmte Regionen hypothesengeleitet ausgewählt, wodurch die Anzahl der durchgeführten Vergleiche reduziert werden kann. Die untersuchten Bereiche sollten im Idealfall über anatomische Atlanten definiert werden oder sich an Regionen orientieren, welche anhand von früheren, unabhängigen Datensätzen als relevant für die Fragestellung identifiziert wurden (Bennett, Wolford & Miller, 2009).

12 Ableitung der Fragestellung

Im theoretischen Hintergrund wurde ausführlich auf die olfaktorischen Störungen im Rahmen des Morbus Parkinson eingegangen, welche zu den häufigsten nicht-motorischen Symptomen der Erkrankung zählen. Es wurden verschiedene Erklärungsansätze vorgestellt, wobei unter anderem Volumenveränderungen im Gehirn von Parkinsonpatienten als Ursache für die Beeinträchtigungen des Riechsinn diskutiert werden. In der ersten Studie der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Assoziation zwischen kognitiven und olfaktorischen Defiziten bei Parkinsonpatienten besteht, welche jedoch nur die komplexe Verarbeitung von Gerüchen betrifft, nicht jedoch die sensorische Riechleistung. Weiterhin wurde die Methode der voxelbasierten Morphometrie beschrieben, welche ein Analyseverfahren darstellt, das zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Gehirnvolumen und Verhaltensdaten eingesetzt werden kann.

Im empirischen Überblick wurden die bislang publizierten Studien zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Riechleistung und dem Gehirnvolumen vorgestellt. Zwischen der Riechleistung und dem Volumen des Bulbus olfactorius ergaben sich bei Patienten mit

Morbus Parkinson keine Korrelationen, allerdings ergaben sich Hinweise auf Assoziationen der Riechleistung mit den Volumina der grauen Substanz in bekannten Riecharealen. Die drei bislang zu diesem Thema publizierten Studien sind aufgrund der verschiedenen eingesetzten Riechtests und der unterschiedlichen statistischen Auswertung der Daten jedoch nur schwer miteinander zu vergleichen. Bei der Untersuchung gesunder Kontrollprobanden zeigten sich Zusammenhänge zwischen der Riechleistung und dem Volumen im Bulbus olfactorius, während Zusammenhänge mit den Volumina kortikaler Riechareale noch kaum untersucht wurden. In einer Studie ergab sich diesbezüglich ein diskreter Hinweis auf eine negative Assoziation zwischen dem Volumen der grauen Substanz und einem globalen Riechscore, eine weitere Studie deutet auf einen positiven Zusammenhang des Hirnvolumens mit der Riechidentifikationsleistung hin.

In der vorliegenden Studie soll an einer großen Stichprobe die Zusammenhänge zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Riechleistung bei Patienten mit Morbus Parkinson untersucht werden. Dabei sollen durch den Einsatz eines Schwellen- sowie ein Identifikationstests sowohl sensorische als auch komplexe Riechfunktionen berücksichtigt und miteinander in Beziehung gesetzt werden. Zur Einordnung der Ergebnisse bei den Parkinsonpatienten soll erstmals auch der Zusammenhang zwischen sensorischer Riechleistung und Hirnvolumen bei gesunden Kontrollprobanden untersucht werden.

13 Inhaltliche Hypothesen

Es wird erwartet, dass sowohl bei Parkinsonpatienten als auch bei gesunden Kontrollprobanden die Riechleistung mit Volumenänderungen der grauen Substanz assoziiert ist. Entsprechend der Ergebnisse aus den Vorbefunden wird vermutet, dass in der Patientengruppe eine bessere Riechleistung mit Volumenzunahmen einhergeht, während sich aufgrund der wenigen und zudem heterogenen Resultate keine gerichtete Hypothese für die Kontrollgruppe generieren lässt.

Beim Vergleich der verschiedenen Riechfunktionen wird vermutet, dass sich in Einklang mit den Ergebnissen der ersten Studie dieser Arbeit die Lokalisation der Volumenveränderungen in Abhängigkeit von der erfassten Riechfunktion unterscheidet. Es wird erwartet, dass sich

mit der Riechschwelle assoziierte strukturelle Änderungen in jenen Regionen zeigen, welche mit der basalen Verarbeitung von Gerüchen assoziiert sind. Hingegen wird vermutet, dass die Riechidentifikation zusätzlich mit Volumenänderungen in Arealen in Zusammenhang steht, welche mit Gedächtnis- und sprachlichen Funktionen verknüpft sind.

14 Methoden

14.1 Stichprobe

Die im Rahmen der vorliegenden Bildgebungsstudie untersuchten **Parkinsonpatienten** sind allesamt Teilnehmer der DEMPARK-Studie (Dementia and Parkinson's Disease; Balzer-Geldsetzer et al., 2011). Diese wurden konsekutiv aus dem ambulanten und stationären Rahmen in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, rekrutiert. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde ein Morbus Parkinson anhand der Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes et al., 1992) diagnostiziert.

Die gesunde **Kontrollstichprobe** besteht größtenteils aus Ehepartnern der teilnehmenden Patienten. Daneben wurden Probanden aus einem Pool gesunder Kontrollpersonen rekrutiert, welche bereits früher an wissenschaftlichen Studien in der Klinik für Neurologie teilgenommen haben.

Sowohl für die Patienten- als auch für die Kontrollgruppe galten folgende Ausschlusskriterien:

- Alter < 45 Jahre
- Tiefe Hirnstimulation
- Vorliegen neurologischer (Begleit-)Erkrankungen
- Vorliegen einer dementiellen Entwicklung
- pathologische Hirnveränderungen im MRT
- akute Erkrankungen des Riechorgans zum Zeitpunkt der Untersuchung
- parkinsonunabhängige chronische Störungen des Geruchssinns (z. B. nach Traumata)

Darüber hinaus ergaben sich folgende MRT-spezifische Ausschlusskriterien:

- elektronische Geräte in oder am Körper

- Metallteile in oder am Körper
- Klaustrophobie
- Links- oder Beidhändigkeit
- Schwangerschaft
- fehlendes Einverständnis über mögliche Zufallsbefunde informiert zu werden

Die Probanden wurden vor Beginn der Studie sowohl mündlich als auch schriftlich über Inhalt und Ablauf der Studie informiert. Hierzu erhielten sie ein Informationsblatt zur Studie, ferner mussten die Teilnehmer eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterzeichnen (Anhang A bis Anhang D). Darüber mussten die Versuchspersonen einen Fragebogen zur MRT-Untersuchung ausfüllen (Anhang M) sowie eine schriftliche Einverständniserklärung zum Vorgehen bei Zufallsbefunden abgeben (Anhang N). Vor Beginn der Studie lagen entsprechende Genehmigungen der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor (AZ: B 228/09 und A 153/01).

14.2 Erhebung olfaktorischer, demografischer und klinischer Variablen

Zur Erfassung der Riechleistung wurden der Schwellentest und der Identifikationstest der Sniffin' Sticks eingesetzt. Für eine genauere Beschreibung der Tests wird auf die Kapitel 1.4.1 und 7.3 verwiesen. Die demografischen und klinischen Variablen wurden analog zur ersten Studie dieser Arbeit erhoben, für eine nähere Beschreibung des Vorgehens wird auf Kapitel 7.2 verwiesen.

14.3 Geräte und MRT-Protokoll

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden von allen Teilnehmern T1-gewichtete 3D-Schichtbilder sagittaler Ausrichtung aufgenommen. Die Messungen erfolgten im Institut für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel mit einem 3-Tesla-Ganzkörper-Scanner des Typs Philips Achieva sowie einer 8-Kanal-SENSE-Kopfspule. Die Gesamtmessdauer betrug 5 Minuten und 35 Sekunden. Für die Messung wurden folgende Einstellungen verwendet:

Größe des Untersuchungsfeldes (FOV): 240 mm x 240 mm x 160 mm

Schichtanzahl: 160

Schichtdicke: 1 mm

Voxelgröße: 1 x 1 x 1 mm

Repetitionszeit (TR): 8,1 ms

Echozeit (TE): 3,7 ms

Inversionszeit (TI): ca. 1014 ms

Flipwinkel: 8°

14.4 Vorverarbeitung der MRT-Bilder

Die Vorverarbeitung der MRT-Bilder erfolgte mit dem Programm SPM8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neurosciences, Institute of Neurology, University College London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), welches auf Matlab (MathWorks, Natick, Massachusetts) basiert. Zunächst wurden mit der „Check Reg“-Funktion alle Bilder von zwei unabhängigen Untersuchern auf Artefakte überprüft, anschließend wurden die Bilder über die Funktion „Segmentation“ auf das MNI-Gehirn normalisiert und segmentiert. Mithilfe des DARTEL-Algorithmus (6 Iterationen) wurden anschließend die Segmentierungen optimiert und studienspezifische Wahrscheinlichkeitskarten für die drei Gewebetypen generiert. Die segmentierten Bilder wurden daraufhin erneut von zwei unabhängigen Untersuchern auf Fehler untersucht. Die Glättung erfolgte schließlich mit einem Gauß-Filter der Breite 8 mm.

14.5 Statistische Analysen

Zur Überprüfung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Riechschwelle bzw. der Riechidentifikation dienten Regressionsmodelle. Da eine Abnahme der grauen Substanz mit zunehmenden Lebensalter bekannt ist (z. B. Ge et al., 2002), wurde als Kovariate das Alter der Probanden in die Berechnungen miteinbezogen, um den Einfluss altersabhängiger Hirnatrophien auf die Ergebnisse zu minimieren. Aus den Volumina der einzelnen Gehirnkompimente wurden darüber hinaus die Gesamthirnvolumina der Probanden berechnet, welche zur Korrektur der Kopfgröße ebenfalls als Kovariate in die Analysen einbezogen wurden. Die VBM-Berechnungen wurden zunächst als

Ganzhirnanalyse mit einem unkorrigierten Signifikanzniveau von 0,001 und einer Voxelschwelle von 500 durchgeführt.

Anschließend wurden im Rahmen einer Small Volume Correction (SVC) diejenigen Bereiche gesondert überprüft, von denen eine Beteiligung bei der Verarbeitung olfaktorischer Reize bekannt ist. Sofern möglich wurden für diese Volumes of Interest (VOIs) mithilfe der SPM Anatomy Toolbox v1.8 (Eickhoff et al., 2005; Eickhoff, Heim, Zilles & Amunts, 2006; Eickhoff et al., 2007) Bilder generiert. Für die übrigen Areale wurden die Koordinaten von Wang, Eslinger, Smith und Yang (2005) genutzt, in welchen bei jungen, gesunden Probanden Aktivierungen während der Durchführung eines Riechtests gefunden wurden. Alle untersuchten Hirnregionen finden sich in Tabelle 11. Das FWE-korrigierte Signifikanzniveau wurde bei den SVC-Analysen auf 0,05 gesetzt.

Tabelle 11: Volume of Interests der Small Volume Correction.

Volume of Interest	Seite	Definition der VOIs	
		Koordinaten (x y z) nach Wang, Eslinger, Smith und Yang (2005)	Radius
Piriformer Kortex	rechts	-20 3 -17	10 mm
	links	25 6 -18	10 mm
Entorhinaler Kortex	rechts	-33 -18 -34	10 mm
	links	32 -12 -40	10 mm
Amygdala	rechts	SPM Anatomy Toolbox v1.8	
	links	SPM Anatomy Toolbox v1.8	
Hippokampus	rechts	SPM Anatomy Toolbox v1.8	
	links	SPM Anatomy Toolbox v1.8	
Hypothalamus	rechts	-5 -3 -8	10 mm
	links	7 -7 -8	10 mm
Thalamus	rechts	-6 -13 5	10 mm
	links	10 -19 6	10 mm
Insel	rechts	SPM Anatomy Toolbox v1.8	
	links	SPM Anatomy Toolbox v1.8	
Orbitofrontaler Kortex	rechts	-26 40 -17	10 mm
	links	28 37 -22	10 mm
Gyrus frontalis inferior	rechts	-42 40 6	10 mm
	links	48 40 9	10 mm

15 Ergebnisse

15.1 Stichprobenbeschreibung

Untersucht wurden insgesamt 52 Patienten mit Morbus Parkinson sowie 27 gesunde Kontrollprobanden. Die MRT-Bilder zweier Personen aus der Patientengruppe wiesen offensichtliche Bewegungsartefakte auf, so dass diese aus den Analysen ausgeschlossen werden mussten. Es ergab sich somit eine finale Stichprobe aus 50 Patienten und 27 Kontrollpersonen.

Die Stichprobenbeschreibung ist Tabelle 12 zu entnehmen. Es zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede in der Schwellen- und Identifikationsleistung sowie in der Selbsteinschätzung der Riechleistung. Bezüglich der soziodemografischen Charakteristika unterschieden sich Patienten- und Kontrollstichprobe signifikant in Hinblick auf die Geschlechterverteilung sowie die depressive Symptomatik. Für eine Beschreibung der zum Vergleich der untersuchten Gruppen verwendeten statistischen Verfahren wird auf Kapitel 7.7, S. 47 verwiesen.

Tabelle 12: Stichprobenbeschreibung.

	MP (n=50)	KG (n=27)	U	Z	p
Schwellentest	4,7 (±3,0)	7,6 (±2,5)	301,0	4,002	0,000
Identifikationstest	7,6 (±3,5)	13,6 (±1,9)	103,0	-6,130	0,000
Selbsteinschätzung Riechen	44,9 (±25,2)	61,9 (±20,1)	377,5	-3,184	0,001
pack years	10,0 (±13,1)	3,5 (±7,2)	479,0	-1,794	0,073
Alter	64,3 (±7,9)	62,6 (±6,7)	561,5	-1,213	0,225
Geschlecht (M/F)	32/18	9/18	6,623 (χ^2)		0,010
Ausbildungsjahre	14,0 (±2,7)	15,1 (±2,7)	519,0	-1,736	0,083
Sozialformel	119,0 (±8,1)	122,9 (±7,4)	493,5	-1,938	0,053
MMST	28,6 (±2,1)	28,7 (±1,2)	584,5	-0,469	0,639
GDS	3,2 (±2,9)	1,3 (±1,1)	385,0	-2,858	0,004
Erkrankungsdauer (Jahre)	5,7 (±4,6)				
UPDRS III	18,1 (±9,7)				
L-Dopa-Äquivalenzdosis (mg)	753 (±399)				
Hoehn & Yahr-Stadium	I: 14; II: 19; III: 15; IV: 2				

Angaben in Mittelwert (±Standardabweichung). Gruppenunterschiede mithilfe von Mann-Whitney-U- respektive χ^2 -Tests berechnet.

MP: Morbus Parkinson, KG: Kontrollgruppe; n: Stichprobengröße; MMST: Mini Mental Status Test; GDS: Geriatric Depression Scale, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, p: Signifikanzniveau

15.2 Volumenänderungen der grauen Substanz in Abhängigkeit von der Riechschwelle

Bei Betrachtung der **Patientenstichprobe** wurden signifikante positive Zusammenhänge zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Riechschwelle im Bereich der linken Insel und im rechten parahippokampalen Gyrus gefunden (vgl. Abbildung 6). Dies bedeutet, dass eine bessere Riechleistung mit einer Volumenzunahme in den genannten Regionen einhergeht.

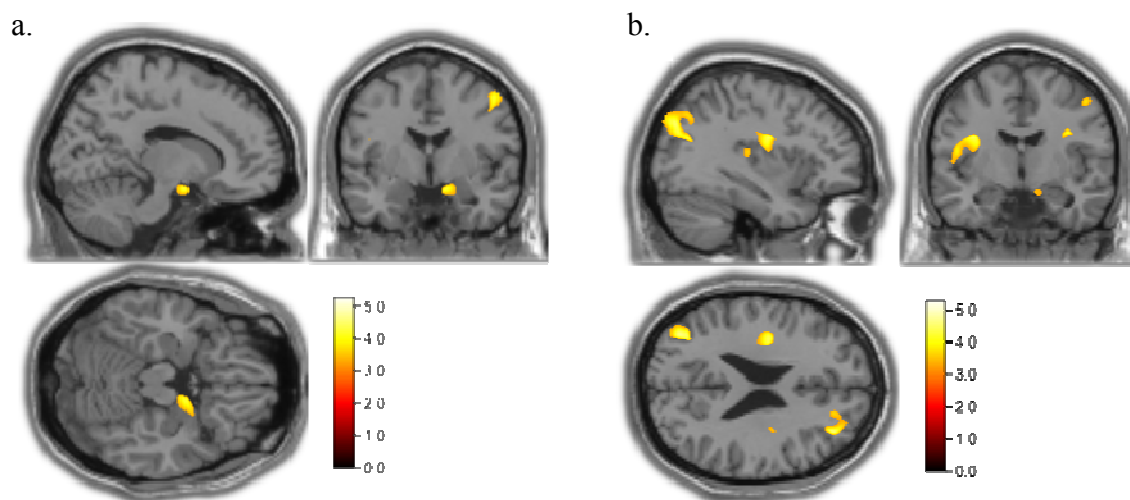


Abbildung 6: Positive Zusammenhänge zwischen der grauen Substanz und der Riechschwelle bei Patienten mit Morbus Parkinson, a. Gyrus parahippocampalis rechts [14 -2 18], b. Insel links [-35 -7 24]; $p < 0,001$ unkorrigiert; Voxelschwelle=500.

Des Weiteren zeigten sich signifikante Volumenzunahmen in den Bereichen Gyrus angularis rechts (im Übergang von Parietal-, Temporal- und Okzipitallappen), Gyrus temporalis medius und Gyrus frontalis medius, Operculum frontoparietale sowie Gyrus precentralis rechts. Diese Regionen sind in

Abbildung 7 dargestellt. Die Analysen im Rahmen der nachgeschalteten Small Volume Correction ergaben nach FWE-Korrektur signifikante positive Assoziationen zwischen der Riechschwelle und der grauen Substanz im Bereich der rechten und linken Insel ($p=0,016$ bzw. $0,011$), des linken piriformen Kortex ($p=0,007$) der rechten Amygdala ($p=0,007$), des linken Hypothalamus ($p=0,020$) und rechten Hippokampus ($p=0,023$). Signifikante Volumenabnahmen in Abhängigkeit von der Riechschwelle zeigten sich in der Patientengruppe nicht.

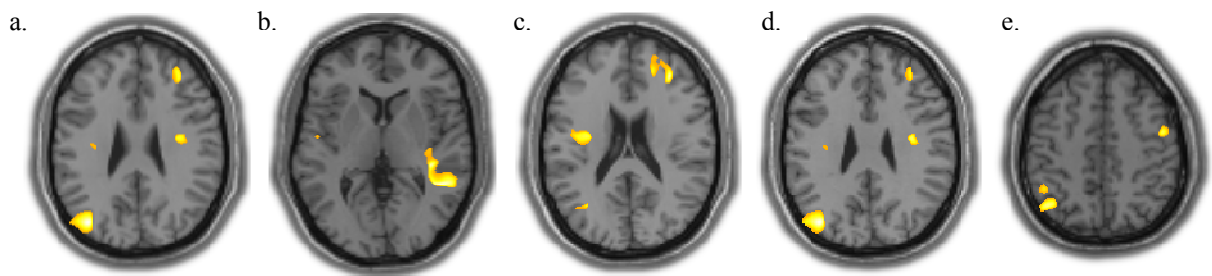


Abbildung 7: Positive Zusammenhänge zwischen der grauen Substanz und der Riechschwelle bei Patienten mit Morbus Parkinson, a. Gyrus angularis links [$y=-76$], b. Gyrus temporalis medius rechts [$y=-46$], c. Gyrus frontalis medius rechts [$y=40$], d. Operculum frontoparietale [$y=-9$], e. Gyrus precentralis rechts [$y=-4$]; $p < 0,001$ unkorrigiert; Voxelschwelle=500.

Innerhalb der **Kontrollstichprobe** ergaben sich keine signifikanten positiven Zusammenhänge zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Riechschwelle. Hingegen war eine bessere Leistung im Schwellentest signifikant mit einer Volumenabnahme im Bereich beider Unci assoziiert (vgl. Abbildung 8). Die SVC-Analysen ergaben auf FWE-korrigiertem Niveau ($p=0,05$) signifikante Resultate im Bereich des rechten Hippokampus ($p=0,022$) sowie im rechten und linken entorhinalen Kortex ($p=0,017$ bzw. $p=0,005$). Eine Übersicht über die Ergebnisse der Ganzhirnanalysen gibt Tabelle 13.

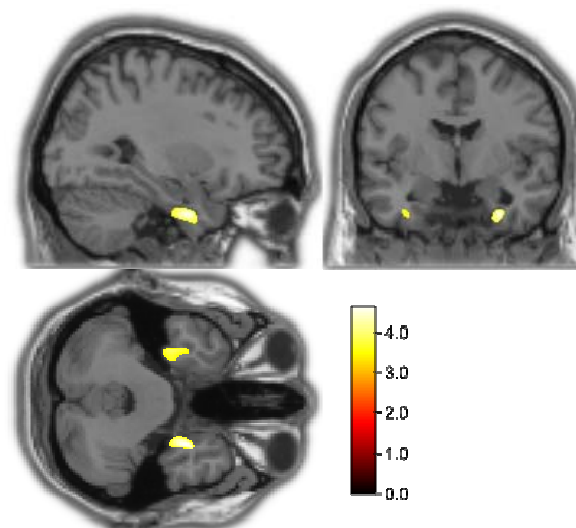


Abbildung 8: Positive Korrelationen zwischen der grauen Substanz und der Riechschwelle bei gesunden Kontrollprobanden im Bereich der beiden Unci [$30 -4 -36$]; $p < 0,001$ unkorrigiert; Voxelschwelle=500.

Tabelle 13: Volumenänderungen der grauen Substanz in Abhängigkeit von der Leistung im Schwellentest der Sniffin' Sticks (Ganzhirnanalyse).

Hirnregion	Seite	MNI-Koordinaten			Z-Wert	Clustergröße
		x	y	z		
Parkinsonpatienten (Volumenzunahmen)						
Gyrus Angularis (Übergang von Parietal-, Temporal- und Okzipitallappen)	links	-38	-76	27	4,63	6418
		-43	-64	49	4,19	
		-47	-67	38	3,85	
Gyrus temporalis medius	rechts	48	-46	4	4,52	3062
		40	-30	3	4,38	
		42	-47	11	3,62	
Gyrus frontalis medius	rechts	34	40	21	4,35	1477
		20	44	21	3,64	
		19	53	19	3,40	
Operculum frontoparietale	rechts	35	-9	28	4,11	534
		37	-22	33	3,53	
Gyrus precentralis	rechts	49	-4	48	4,00	703
Insel	links	-35	-7	24	4,00	1965
		-47	-7	14	3,60	
Gyrus parahippocampalis	rechts	14	-2	18	3,86	776
Kontrollprobanden (Volumenabnahmen)						
Uncus	rechts	30	-4	-36	4,62	806
Uncus	links	-33	-11	-37	3,97	580

p<0,001 (unkorrigiert), Voxelschwelle 500

15.3 Volumenänderungen der grauen Substanz in Abhängigkeit von der Identifikationsleistung

In der Gruppe der **Parkinsonpatienten** zeigten sich in Abhängigkeit von der Riechidentifikationsleistung signifikante Volumenänderungen der grauen Substanz im Lobulus parietalis inferior, Gyrus temporalis superior sowie im Gyrus fusiformis (vgl. Abbildung 9 und Tabelle 14). Dabei war eine bessere Identifikationsleistung mit einer Volumenzunahme in entsprechenden Bereichen assoziiert. Die Betrachtung der Volumes of

Interessanterweise ergab keine signifikanten Resultate. Atrophien in Abhängigkeit von der Identifikationsleistung zeigten sich ebenfalls nicht.

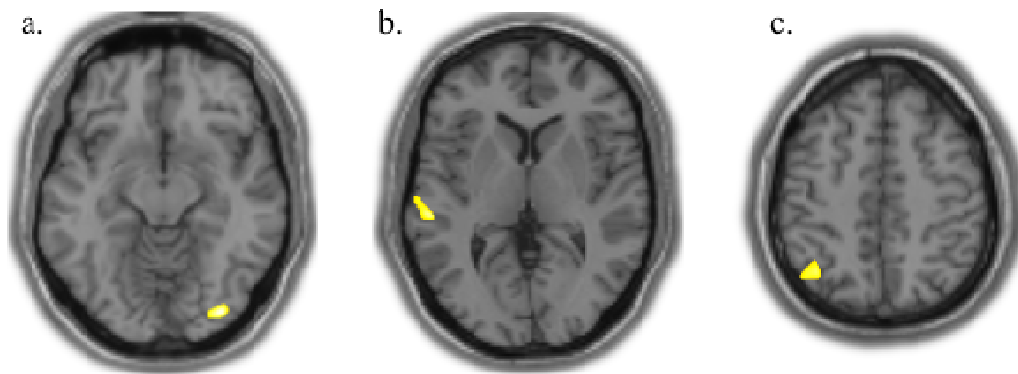


Abbildung 9: Positive Zusammenhänge zwischen der grauen Substanz und der Riechidentifikationsleistung bei Patienten mit Morbus Parkinson, a. Gyrus fusiformis rechts [$y=-85$], b. Gyrus temporalis superior links [$y=-28$], c. Lobulus parietalis inferior links [$y=-62$]; $p<0,001$ unkorrigiert; Voxelschwelle=500.

Bei Betrachtung der **Kontrollprobanden** zeigten sich mit besserer Riechidentifikationsleistung Zunahmen im Volumen der grauen Substanz in beiden parahippokampalen Gyri (vgl. Abbildung 10 und Tabelle 14). Die zusätzliche Analyse im Rahmen einer Small Volume Correction ergab nach FWE-Korrektur signifikante Resultate in beiden Hippokampi (rechts: $p=0,039$, links: $p=0,008$). Darüber hinaus zeigten sich keine positiven oder negativen Assoziationen zwischen der Identifikationsleistung und dem Volumen der grauen Substanz bei gesunden Kontrollprobanden.

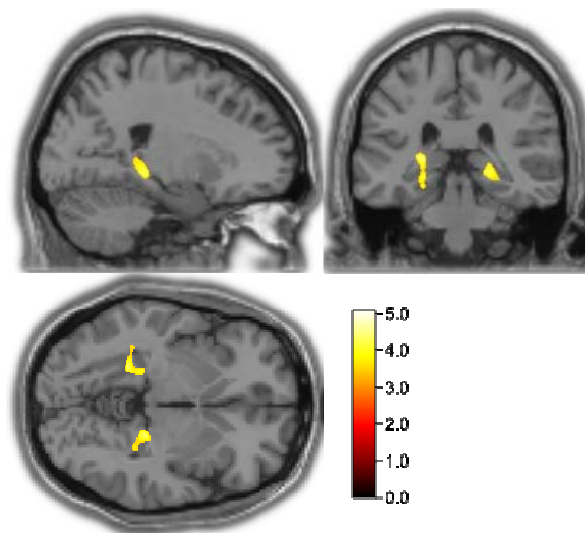


Abbildung 10: Positive Zusammenhänge zwischen der grauen Substanz und der Riechidentifikation bei gesunden Kontrollprobanden im Gyrus hippocampalis beidseits [$22 -32 -4$]; $p<0,001$ unkorrigiert; Voxelschwelle=500.

Tabelle 14: Volumenänderungen der grauen Substanz in Abhängigkeit von der Riechidentifikationsleistung (Ganzhirnanalyse).

Hirnregion	Seite	MNI-Koordinaten			Z-Wert	Clustergröße
		x	y	z		
Parkinsonpatienten (Volumenzunahmen)						
Gyrus fusiformis	rechts	35	-85	-11	4,20	636
Gyrus temporalis superior	links	-57	-28	4	3,89	809
		-65	-18	8	3,69	
		-61	-35	6	3,15	
Lobulus parietalis inferior	links	-37	-62	49	3,66	909
		-35	-68	41	3,61	
Kontrollprobanden (Volumenzunahmen)						
Gyrus parahippocampalis	links	-26	-44	-1	4,13	1843
		-16	-40	6	4,11	
		-23	-34	-9	3,52	
Gyrus parahippocampalis	rechts	22	-32	-4	3,67	923
		19	-38	4	3,55	
		32	-37	-6	3,30	

p<0,001 (unkorrigiert), Voxelschwelle 500

16 Diskussion

16.1 Zusammenfassung und Vergleich mit den Vorbefunden

In der vorliegenden Studie wurde anhand von 50 Patienten mit Morbus Parkinson und 27 gesunden Kontrollprobanden der Zusammenhang zwischen der Riechleistung und dem Volumen der grauen Substanz unter Verwendung der voxelbasierten Morphometrie untersucht. Um sowohl die sensorische Riechfunktion als auch die komplexe Verarbeitung von Gerüchen zu berücksichtigen, wurden ein Schwellentest sowie ein Identifikationstest zur Überprüfung der Riechleistung eingesetzt.

Die Betrachtung der Patientengruppe ergab signifikante Volumenveränderungen der grauen Substanz in Abhängigkeit von der Riechschwelle. Bei besserer Riechleistung zeigten sich dabei in einer unkorrigierten Ganzhirnanalyse zunächst Volumenzunahmen in der Insel und

im parahippokampalen Gyrus, welche bekanntermaßen in die Verarbeitung von Gerüchen involviert sind, sowie in einer Reihe weiterer Bereiche (u. a. Gyrus angularis, Gyrus temporalis superior, präzentraler Gyrus). Eine Small Volume Correction (SVC)-Analyse ergab anschließend FWE(familywise error)-korrigierte signifikante Veränderungen der grauen Substanz in verschiedenen mit der Riechleistung assoziierten Arealen (Insel, piriformer Kortex, Amygdala, Hippokampus, Hypothalamus). Eine bessere Leistung im Riechidentifikationstest war bei Parkinsonpatienten mit einer Volumenzunahme im fusiformen Gyrus, im superioren temporalen Gyrus sowie im Lobulus parietalis inferior assoziiert, wobei sich auf korrigiertem Niveau allerdings keine signifikanten Ergebnisse in den Volumes of Interest zeigten. Bei den gesunden Kontrollprobanden war eine bessere Leistung im Schwellentest mit einer Volumenabnahme der grauen Substanz assoziiert, welche sich in den beiden Unci zeigte. Diese Struktur ist dem parahippokampalen Gyrus zuzuordnen und ebenfalls in die Verarbeitung von Gerüchen involviert. Die anschließende SVC-Analyse ergab signifikante Volumenabnahmen in weiteren bekannten Riecharealen (entorhinaler Kortex und Hippokampus). In Abhängigkeit von der Identifikationsleistung zeigten die Kontrollprobanden in der unkorrigierten Ganzhirnanalyse signifikante Volumenzunahmen in den parahippokampalen Gyri; auf korrigiertem Niveau zeigten sich signifikante Volumenänderungen in beiden Hippokampi.

Insgesamt ergaben sich bei Betrachtung der Parkinsonpatienten somit hypothesenkonforme Ergebnisse, die gut mit den drei bislang publizierten Studien zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Riechleistung und Gehirnvolumen bei Patienten mit Morbus Parkinson in Einklang stehen. So fanden Wattendorf et al. (2009) einen positiven Zusammenhang zwischen einem globalen Riechscore und dem Volumen der grauen Substanz. Dabei zeigte sich bei früh betroffenen MP-Patienten eine Volumenzunahme im rechten piriformen Kortex, bei Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium hingegen in der rechten Amygdala. Die Signifikanzschwelle war mit 0,005 (unkorrigiert) etwas liberaler als in der vorliegenden Arbeit. Auch Wu et al. (2011) fanden Zusammenhänge zwischen der Riechleistung (erfasst anhand eines Schwellenwerts) und dem Gehirnvolumen, wobei ein besseres Riechvermögen mit einer Volumenzunahme der grauen Substanz im rechten parahippokampalen Gyrus bei normosmischen Patienten sowie zusätzlich im rechten orbitofrontalen Kortex bei hyposmischen Patienten einherging. Mit der Identifikationsleistung zeigten sich keine Zusammenhänge, wobei anzumerken ist, dass im Rahmen der Ganzhirnanalyse ein konservativeres Signifikanzniveau gewählt wurde als hier ($p=0,05$,

FWE-korrigiert). Schließlich fanden Baba et al. (2012) mit abnehmender Riechidentifikationsleistung einhergehende deutliche Volumenzunahmen unter anderem in den Amygdalae bei Patienten mit schwerer Hyposmie, während bei Patienten ohne schwere Hyposmie nur leichte Volumenveränderungen beobachtet wurden. Obwohl die Vorbefunde aufgrund der unterschiedlichen diagnostischen Instrumente, Gruppengrößen und statistischen Auswertungen nur schwer miteinander zu vergleichen sind, zeigten sich in allen bislang publizierten Studien Hinweise auf eine Volumenveränderung der grauen Substanz in Abhängigkeit von der Riechleistung, wobei eine beeinträchtigte Riechleistung mit der Abnahme grauer Substanz verbunden zu sein scheint. Ein Zusammenhang zwischen Riechleistung und Hirnvolumen bei gesunden Kontrollprobanden wurde bislang kaum untersucht. Segura et al. (2013) fanden diesbezüglich Hinweise auf Volumenzunahmen in Abhängigkeit von der Identifikationsleistung in parahippokampalen Regionen und der rechten Amygdala, was gut zu den hier gefundenen Ergebnissen passt. Wattendorf et al. (2009) fanden darüber hinaus zwar keine signifikanten Volumenveränderungen, jedoch zeigte sich in ihrer Untersuchung eine tendenzielle Abnahme des Volumens mit besserer Riechleistung. Da die Riechleistung von den Autoren mit einem globalen Riechscore erfasst wurde, in welchen Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswerte einfließen, ist das Resultat nur schwer zu interpretieren. Es lässt sich jedoch mit den hier gefundenen Volumenabnahmen in Abhängigkeit von der Leistung im Schwellentest vereinbaren. Zusammenfassend ergeben sich keine Widersprüche im Vergleich zu den Vorbefunden.

16.2 Interpretation der Ergebnisse

Viele Bereiche, in welchen die Schwellenleistung der hier untersuchten Stichproben mit Volumenänderungen der grauen Substanz einherging, sind bekannte in die Riechverarbeitung involvierte Areale und bestätigen daher die Hypothese, dass die sensorische Geruchsleistung mit Volumenänderungen in kortikalen Riecharealen einhergeht. In Bezug auf die Riechidentifikationsleistung ergaben sich in der Kontrollgruppe Volumenveränderungen in beiden parahippokampalen Gyri, welche auf korrigiertem Niveau jedoch nicht signifikant wurden. Die betroffenen Regionen waren dabei nicht mit jenen identisch, welche mit der Riechschwelle assoziiert waren, was darauf hinweist, dass sensorische und komplexe Riechfunktionen in unterschiedlichen kortikalen Arealen verarbeitet werden. Auch in der Gruppe der Parkinsonpatienten zeigten sich die Änderungen des Hirnvolumens in

Abhängigkeit von der Identifikationsleistung in anderen Bereichen als jene in Abhängigkeit von der Schwellentestung. Dabei konnten signifikante Zunahmen der grauen Substanz im superioren temporalen Gyrus gefunden werden, in welchem das mit dem Sprachverständnis assoziierte Wernicke-Zentrum lokalisiert ist (vgl. z. B. Dronkers, Pinker & Damasio, 2000). Weiterhin zeigte sich ein vergrößertes Volumen im Lobulus parietalis inferior, welcher in die Integration semantischer Prozesse involviert zu sein scheint (Grossman et al., 2003). Schließlich wurden auch Volumenzunahmen im fusiformen Gyrus gefunden. Dieser Befund passt gut zu den Ergebnissen einer Vorstudie von Förster et al. (2010). Die Autoren fanden in Abhängigkeit von der Riechidentifikationsleistung einen veränderten Glukosemetabolismus im Gyrus fusiformis bei Patienten im frühen Stadium der Alzheimer-Demenz, welche charakteristische Defizite im verbalen Gedächtnis aufweisen. Zusammenfassend zeigten sich bei den in der vorliegenden Studie untersuchten MP-Patienten in Abhängigkeit von der Identifikationsleistung signifikante Volumenänderungen in Bereichen, welche in die Verarbeitung semantischer Informationen involviert sind. Dies ist inhaltlich plausibel, da der durchgeführte Riechidentifikationstest eine semantische Komponente aufweist, indem er das Benennen bzw. das Auswählen der richtigen Bezeichnung des dargebotenen Duftstoffes erfordert. Auch stehen die Resultate mit den Befunden aus der ersten Studie der vorliegenden Arbeit in Einklang. In dieser konnte gezeigt werden, dass Störungen der Riechidentifikation mit Defiziten in der Wortfindung und in der verbalen Gedächtnisleistung einhergehen. Beide kognitive Funktionen weisen eine hohe semantische Komponente auf. Die hier gefundenen Ergebnisse werden schließlich durch Cerf-Ducastel und Murphy (2006) gestützt, welche in einer funktionellen MRT-Studie Aktivierungen in allen drei genannten Regionen während eines Tests zum Geruchsgedächtnis fanden.

Bei Betrachtung der Volumenveränderungen in Abhängigkeit von der Riechschwelle ist insbesondere der gefundene Unterschied zwischen Parkinsonpatienten und Kontrollprobanden zu diskutieren. Während Kontrollprobanden bei besserer Riechleistung eine Abnahme der grauen Substanz in kortikalen Riecharealen zeigten, fand sich bei Parkinsonpatienten eine entsprechende Volumenzunahme. Insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass die untersuchten Patienten eine verminderte Riechschwelle aufweisen, liegt der Schluss nahe, dass die kortikale Volumenzunahme einen kompensatorischen Mechanismus auf pathologische Veränderungen im Rahmen der Erkrankung darstellt. So ist bekannt, dass das menschliche Gehirn kein statisches System ist, sondern vielmehr die Eigenschaft besitzt, sich an veränderte Bedingungen anzupassen. Diese Eigenschaft nennt man neuronale Plastizität

und obwohl die Plastizität des Gehirns während der Kindheit am stärksten ausgeprägt ist, gibt es zahlreiche Belege dafür, dass sie auch im Erwachsenenalter vorliegt (z. B. Zito & Svoboda, 2002; Holtmaat & Svoboda, 2009; Bavelier, Levi, Li, Dan & Hensch, 2010). Während funktionelle Plastizität eine Reorganisation kortikaler Verbindungen wie die Modulation der synaptischen Übertragungsstärke beschreibt, beinhaltet strukturelle Plastizität eine Veränderung des synaptischen Verbindungsaufbaus. Letztere kann auch in morphometrischen Veränderungen der Hirnsubstanz resultieren. So verglichen beispielsweise Draganski et al. (2004) das Gehirnvolumen von jungen, gesunden Probanden vor und nach einem 3-monatigen Jonglier-Training. Am Ende der Trainingsphase zeigte sich eine signifikante Volumenzunahme im parieto-okzipitalen Kortex, der der Integration visuomotorischer Informationen dient; einige Zeit nach der Trainingsphase nahm das Volumen in diesem Bereich wieder ab. Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte außerdem Medizinstudenten während der Lernperiode vor ihrem Examen und fand signifikante Volumenzunahmen der grauen Substanz unter anderem im Hippokampus (Draganski et al., 2006a). Auch Volumenveränderungen als Reaktion auf sensorische Deprivation sind gut beschrieben. So zeigten beispielsweise Draganski et al. (2006b), dass nach Amputation von Gliedmaßen eine Abnahme der grauen Substanz im Thalamus kontralateral zur Amputationsseite auftritt, welche mit der seit der Amputation verstrichenen Zeit korreliert. Bei von der Geburt an Blinden zeigt sich ein vermindertes Volumen der grauen Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden unter anderem im primären visuellen Kortex (Ptito, Schneider, Paulson & Kupers, 2008). Bei erworbener Erblindung, welche erst kürzlich zurück liegt, zeigten sich hingegen Volumenzunahmen unter anderem im visuellen Assoziationskortex (Yang, Wu, Lu, Bai & Gao, 2012). Bei hörgeschädigten Kindern zeigte sich im Vergleich zu nicht hörgeschädigten Kindern ebenfalls eine Volumenzunahme der grauen Substanz in der Heschl'schen Querwindung, in welcher der primäre auditive Kortex lokalisiert ist (Smith et al., 2011). Insgesamt scheinen also infolge eines gestörten sensorischen Inputs kompensatorische strukturelle Veränderungen im Sinne einer Volumenzunahme aufzutreten, während bei vollständiger Deprivation graue Substanz abgebaut wird. Somit passen die Beobachtungen früherer Studien, welche sich mit Veränderungen des Hirnvolumens in Abhängigkeit von Störungen anderer sensorischer Systeme beschäftigten, gut zu den in der vorliegenden Studie gefundenen Resultaten.

Der vermutete den Volumenveränderungen zugrundeliegende Mechanismus ist folgender: Aufgrund des unbeeinträchtigten sensorischen olfaktorischen Inputs bei gesunden

Kontrollprobanden benötigen diese weniger graue Substanz in kortikalen Riecharealen, um einen Riecheindruck zu vermitteln. Bei Parkinsonpatienten führt hingegen ein defizitärer sensorischer Input zu einer kompensatorischen kortikalen Veränderung, um dieses Defizit auszugleichen. Die Ursache der sensorischen Störung wird dabei im Bulbus Olfactorius vermutet und ist möglicherweise durch das dortige Auftreten von Lewy-Körpern begründet. Diese Theorie lässt sich gut mit den empirischen Vorbefunden zum Bulbus-Volumen vereinbaren, welche auf eine entsprechende krankhafte Veränderung bei MP-Patienten hinweisen. So zeigten mehrere Studien eine Korrelation zwischen Riechleistung und Volumen des BO bei gesunden Kontrollprobanden, dieser Zusammenhang konnte bei Parkinsonpatienten allerdings nicht nachgewiesen werden (vgl. Kapitel 10). Weiterhin ist denkbar, dass die Fähigkeit zur strukturellen Plastizität großen interindividuellen Schwankungen unterliegt. Dies könnte erklären, warum nicht alle Patienten Riechstörungen entwickeln und auch, dass bei vielen Patienten trotz des Kompensationsmechanismus bereits im frühen Stadium der Erkrankung olfaktorische Defizite auftreten. Möglicherweise stellt die Fähigkeit zur strukturellen Plastizität sogar einen Endophänotyp der Parkinsonerkrankung dar. Dies würde bedeuten, dass genau jene Patienten, welche die Eigenschaft zur strukturellen Plastizität besitzen, keine oder nur in geringem Maße Riechstörungen entwickeln. Weiterhin ist vorstellbar, dass auch andere Defizite durch strukturelle Modifikationen der grauen Substanz kompensiert werden können und aus diesem Grunde der entsprechende Subtypus ein anderes Symptomprofil mit beispielsweise weniger nicht-motorischen Symptomen aufweist.

16.3 Limitationen der Studie

Zunächst ist die in der vorliegenden Studie gewählte Methode zur Analyse der Bildgebungsdaten zu diskutieren. Die voxelbasierte Morphometrie (VBM) hat sich als geeignete Methode erwiesen, um morphometrische Veränderungen aufzudecken. Dabei konnten verschiedene Studien zeigen, dass Berechnungen aufgrund manuell ausgemessener Regions of Interest (ROIs) vergleichbare Ergebnisse liefern wie entsprechende VBM-Analysen (z. B. Douaud et al., 2006; Asami et al., 2012). Es gibt allerdings auch gegenteilige Hinweise darauf, dass manuelle ROI-basierte Analysen bereits geringere strukturelle Veränderungen aufdecken können als dies mithilfe der VBM möglich ist (Perlini, Bellani &

Brambilla, 2012). Eine manuelle ROI-Analyse könnte zukünftig dazu dienen, die hier gefundenen Ergebnisse weiter abzusichern.

Bezüglich der Interpretation der Resultate sei darauf hingewiesen, dass lediglich das Hirnvolumen der Untersuchungsgegenstand der VBM-Analysen ist und die Ergebnisse keinen Aufschluss über die Zytoarchitektur oder die Histochemie der aufgezeigten Areale zulassen. Ebenfalls muss in diesem Zusammenhang angemerkt werden, dass ein vergrößertes Volumen der grauen Substanz nicht zwangsläufig mit einer veränderten Funktionalität gleichzusetzen ist. Obwohl sich in einigen Studien Hinweise darauf ergaben, dass mit Testkennwerten assoziierte Volumenabnahmen mit einer reduzierten Aktivität während der Bearbeitung entsprechender Tests in denselben Bereichen einhergehen (z. B. Fusar-Poli et al., 2011), muss zur genaueren Abklärung ein solcher Zusammenhang auch bei den hier gefundenen Ergebnissen nachgewiesen werden.

Ein weiterer Kritikpunkt stellt die unterschiedliche Geschlechterverteilung in den beiden untersuchten Gruppen dar. Da sich in den beiden Stichproben bezüglich der Riechleistung jedoch keine Gruppenunterschiede zwischen Männern und Frauen ergaben und zudem die geschlechtsspezifischen unterschiedlichen Kopfgrößen durch die Aufnahme der Gesamthirngröße als Kovariate einbezogen wurden, ist der Einfluss dieser Störvariable als höchstens gering zu erachten.

16.4 Ausblick

Zur Überprüfung der Hypothese, dass die Fähigkeit zur strukturellen Plastizität einen Endophänotyp der Parkinsonerkrankung darstellt, ist die Durchführung von Folgestudien notwendig. So kann die Untersuchung struktureller Veränderung in Hinblick auf weitere nicht-motorische Symptome Aufschluss darüber geben, ob sich der gefundene beobachtete Kompensationsmechanismus lediglich auf olfaktorische Fähigkeiten beschränkt oder es sich um ein generelles Phänomen handelt. Darüber hinaus sollten prospektive Langzeitstudien durchgeführt werden, um Aufschluss darüber geben zu können, welchen zeitlichen Verlauf die kompensatorischen Volumenveränderungen zeigen. So ist denkbar, dass es mit zunehmenden Störungen des sensorischen Inputs zu einer vollständigen sensorischen Deprivation und infolge dessen zu späteren Volumenabnahmen der grauen Substanz im Krankheitsverlauf kommt.

Weiterhin muss in Folgestudien überprüft werden, ob die bei Parkinsonpatienten in Abhängigkeit von der Riechschwelle gefundenen Volumenänderungen in Regionen, welche keine bekannten Riechareale darstellen (z. B. Gyrus angularis), ein phänotypisches Korrelat finden. Ebenso muss untersucht werden, welchem Mechanismus die strukturelle Plastizität bei der Parkinsonerkrankung unterliegt. Dabei könnten beispielweise Untersuchungen zum Wachstumsfaktor BDNF (brain-derived neurotrophic factor; vgl. z. B. Binder & Scharfman, 2004) interessante Ergebnisse liefern.

Des Weiteren sollte zukünftig überprüft werden, welche charakteristischen demografischen und klinischen Merkmale diejenigen Patienten mit der Fähigkeit zur strukturellen Plastizität aufweisen. Dies soll zunächst retrospektiv an den bereits erhobenen Daten geschehen, woraufhin die gefundenen Resultate später durch prospektive Studien überprüft werden müssen. Ein Vergleich von Patienten mit und ohne Fähigkeit zur strukturellen Plastizität im Krankheitsverlauf kann weiterhin zeigen, welchen Einfluss dieser Faktor auf die Prognose der Parkinsonerkrankung hat.

V Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde zunächst anhand von 62 Patienten mit Morbus Parkinson und 32 gesunden Kontrollprobanden der Zusammenhang zwischen olfaktorischen und kognitiven Funktionen untersucht. Dabei wurden ein Schwellentest zur Erfassung der sensorischen Riechleistung und ein Identifikationstest zur Beurteilung der komplexen Riechverarbeitung sowie eine umfassende neuropsychologische Testbatterie eingesetzt. Bei Betrachtung der Patienten mit Morbus Parkinson fanden sich keine Assoziationen zwischen der Riechschwelle und den kognitiven Funktionen, es konnten jedoch signifikante Zusammenhänge zwischen der Leistung im Riechidentifikationstest und den Testergebnissen zum verbalen Gedächtnis und zur Wortfindung aufgezeigt werden. Entsprechende Resultate wurden bei gesunden Kontrollprobanden nicht gefunden, was vermutlich auf Deckeneffekte in der untersuchten Kontrollstichprobe zurückzuführen ist. Die Ergebnisse der Untersuchung weisen darauf hin, dass die in früheren Studien postulierten Zusammenhänge olfaktorischer und kognitiver Störungen im Sinne eines gemeinsamen Pathomechanismus möglicherweise auf eine Konfundierung entsprechender Funktionen bei der Erfassung der Riechleistung zurückzuführen sind und verdeutlichen die Notwendigkeit, zukünftig verschiedene Riechmaße zur Erfassung der Riechleistung zu berücksichtigen.

Um zu überprüfen, ob es in Abhängigkeit von der Riechleistung zu Volumenänderungen der grauen Substanz kommt, wurden anschließend die MRT-Daten von 50 Parkinsonpatienten und 27 Kontrollpersonen unter Verwendung der voxelbasierten Morphometrie ausgewertet. Es ergaben sich signifikante mit der Riechschwelle und der Riechidentifikationsleistung assoziierte Volumenveränderungen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Volumenänderungen, welche mit den Leistungen im Schwellentest zusammenhingen, in anderen Bereichen auftraten als die mit der Riechidentifikation assoziierten. So war die Riechschwelle mit volumetrischen Veränderungen in bekannten Riecharealen wie dem piriformen Kortex und der Insel assoziiert, während die Riechidentifikation mit Volumenänderungen in Bereichen einherging, die in die Verarbeitung semantischer Informationen involviert sind (z. B. Gyrus temporalis superior). Dies stützt die Ergebnisse aus der ersten Studie der Arbeit und deutet darauf hin, dass die verschiedenen Riechfunktionen in unterschiedlichen kortikalen Arealen verarbeitet werden. Weiterhin wurde ein unterschiedliches Muster der mit der Riechschwelle assoziierten Volumenänderungen bei

Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollprobanden gefunden. So ging bei gesunden Probanden eine bessere Riechleistung mit Volumenabnahmen in bekannten Riecharealen einher, während sich in der Patientengruppe hingegen Volumenzunahmen zeigten. Dieses Muster deutet auf einen strukturellen Kompensationsmechanismus bei Parkinsonpatienten als Reaktion auf einen defizitären sensorischen Input hin, dessen Ursache im Bulbus olfactorius vermutet wird. Es wurde die in Folgestudien zu überprüfende Hypothese aufgestellt, dass es sich bei der Fähigkeit zur strukturellen Plastizität um das charakteristische Merkmal eines eigenen Endophänotyps der Parkinsonerkrankung handelt.

VI Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A. & Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, 60(3), 387-392.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J. et al. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069.
- Aarsland, D. & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1-2), 18-22.
- Aarsland, D., Perry, R., Brown, A., Larsen, J. P. & Ballard, C. (2005). Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Annals of Neurology*, 58(5), 773-776.
- Abolmaali, N. D., Hietschold, V., Vogl, T. J., Huttenbrink, K. B. & Hummel, T. (2002). MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *American Journal of Neuroradiology*, 23(1), 157-164.
- Albrecht, J. & Wiesmann, M. (2006). Das olfaktorische System des Menschen. Anatomie und Physiologie. *Nervenarzt*, 77(8), 931-939.
- Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G. et al. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), 196-202.
- Ansari, K. A. & Johnson, A. (1975). Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Journal of Chronic Diseases*, 28(9), 493-497.
- Asami, T., Bouix, S., Whitford, T. J., Shenton, M. E., Salisbury, D. F. & McCarley, R. W. (2012). Longitudinal loss of gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia: DARTEL automated analysis and ROI validation. *Neuroimage*, 59(2), 986-996.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1), 95-113.
- Ashburner, J. (2009). Computational anatomy with the SPM software. *Magnetic Resonance Imaging*, 27(8), 1163-1174.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), 805-821.

- Baba, T., Kikuchi, A., Hirayama, K., Nishio, Y., Hosokai, Y., Kanno, S. et al. (2012). Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain*, 135(1), 161-169.
- Baba, T., Takeda, A., Kikuchi, A., Nishio, Y., Hosokai, Y., Hirayama, K. et al. (2011). Association of olfactory dysfunction and brain. Metabolism in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(4), 621-628.
- Ballard, C. G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F. et al. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, 59(11), 1714-1720.
- Balzer-Geldsetzer, M., Costa, A. S., Kronenbürger, M., Schulz, J. B., Röske, S., Spottke, A. et al. (2011). Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK). *Neuroepidemiology*, 37(3-4), 168-176.
- Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J. & Weintraub, D. (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(14), 2483-2495.
- Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P. et al. (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(11), 1641-1649.
- Barz, S., Hummel, T., Pauli, E., Majer, M., Lang, C. J. & Kobal, G. (1997). Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*, 49(5), 1424-1431.
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop*. Göttingen: Hogrefe.
- Bavelier, D., Levi, D. M., Li, R. W., Dan, Y. & Hensch, T. K. (2010). Removing brakes on adult brain plasticity: from molecular to behavioral interventions. *Journal of Neuroscience*, 30(45), 14964-14971.
- Beck, I. R., Gagneux-Zurbriggen, A., Berres, M., Taylor, K. I. & Monsch, A. U. (2012). Comparison of verbal episodic memory measures: consortium to establish a registry for Alzheimer's disease - Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB) versus California Verbal Learning Test (CVLT). *Arch Clin Neuropsychol*, 27(5), 510-519.
- Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J. & Pollak, P. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 8(1), 67-81.
- Benecke, R. & Rolfs, A. (2005). Erkrankungen der Basalganglien. In C.-W. Wallesch (Hrsg.), *Neurologie. Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis*. München: Urban & Fischer.

- Bennett, C. M., Wolford, G. L. & Miller, M. B. (2009). The principled control of false positives in neuroimaging. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(4), 417-422.
- Berendse, H. W., Roos, D. S., Raijmakers, P. & Doty, R. L. (2011). Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1-2), 21-24.
- Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *Journal of General Psychology*, 39, 15-22.
- Beubler, E. (2011). *Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis* (3. Auflage). Wien: Springer.
- Binder, D. K. & Scharfman, H. E. (2004). Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*, 22(3), 123-131.
- Bitter, T., Brüderle, J., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Gaser, C. & Guntinas-Lichius, O. (2010a). Gray and white matter reduction in hyposmic subjects - A voxel-based morphometry study. *Brain Research*, 1347, 42-47.
- Bitter, T., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H. J., Gaser, C. & Guntinas-Lichius, O. (2011a). Volumenänderungen der grauen Hirnsubstanz bei Anosmikern. *HNO*, 59(3), 248-254.
- Bitter, T., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H. J., Guntinas-Lichius, O. & Gaser, C. (2010b). Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chemical Senses*, 35(5), 407-415.
- Bitter, T., Siegert, F., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H. J., Hummel, T. et al. (2011b). Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*, 177, 177-182.
- Bleuler, E. (1983). *Lehrbuch der Psychiatrie. Unveränderter Nachdruck der 15., von Manfred Bleuler bearbeiteten Auflage*. Berlin: Springer.
- Bloch, F. (1946). Nuclear induction. *Physical Review*, 70(7-8), 460-474.
- Bloch, F., Hansen, W. W. & Packard, M. (1946). The nuclear induction experiment. *Physical Review*, 70(7-8), 474-485.
- Bohnen, N. I., Gedela, S., Kuwabara, H., Constantine, G. M., Mathis, C. A., Studenski, S. A. et al. (2007). Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 254(1), 84-90.
- Bohnen, N. I., Müller, M. L., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. A., Albin, R. L. et al. (2010). Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, 133(6), 1747-1754.

- Bonuccelli, U., Del Dotto, P. & Rascol, O. (2009). Role of dopamine receptor agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15 Suppl 4, 44-53.
- Bortz, J. & Schuster, C. (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N. & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211.
- Breen, K. C. & Drutyte, G. (2013). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the patient's perspective. *Journal of Neural Transmission*, 120(4), 531-535.
- Buhmann, C. (2007). Morbus Parkinson: Klinik, Differenzialdiagnostik und Therapie. *Focus Neurogeriatrie*, 1(4).
- Bühner, M. & Ziegler, M. (2009). *Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. München: Pearson.
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D. et al. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, 42(2), 498-502.
- Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D. et al. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(15), 8016-8021.
- Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B. et al. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(9), 1272-1277.
- Cerf-Ducastel, B. & Murphy, C. (2006). Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 31(1), 386-396.
- Damholdt, M. F., Borghammer, P., Larsen, L. & Østergaard, K. (2011). Odor identification deficits identify Parkinson's disease patients with poor cognitive performance. *Movement Disorders*, 26(11), 2045-2050.
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lussen, A., Eckel, H. E., Kreft, M. P., Klussmann, J. P. et al. (2004). Epidemiologie und Therapie von Riechstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO*, 52(2), 112-120.
- Daum, R. F., Sekinger, B., Kopal, G. & Lang, C. J. (2000). Riechprüfung mit „sniffin' sticks“ zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Nervenarzt*, 71(8), 643-650.
- Deuschl, G., Herzog, J., Kleiner-Fisman, G., Kubu, C., Lozano, A. M., Lyons, K. E. et al. (2006). Deep brain stimulation: postoperative issues. *Movement Disorders*, 21 Suppl 14, 219-237.

- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). (2009). *S3-Leitlinie "Demenzen"*. from http://www.dgn.org/images/stories/dgn/pdf/s3_leitlinie_demenzen.pdf
- Diener, H.-C. & Weimar, C. (Hrsg.). (2012). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*. Stuttgart: Thieme.
- Doty, R. L. (2008). The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? *Annals of Neurology*, 63(1), 7-15.
- Doty, R. L. (2012a). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 527-552.
- Doty, R. L. (2012b). Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 8(6), 329-339.
- Doty, R. L., Deems, D. A. & Stellar, S. (1988). Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38(8), 1237-1244.
- Doty, R. L., Marcus, A. & Lee, W. W. (1996). Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*, 106(3 Pt 1), 353-356.
- Doty, R. L., Riklan, M., Deems, D. A., Reynolds, C. & Stellar, S. (1989). The olfactory and cognitive deficits of Parkinson's disease: evidence for independence. *Annals of Neurology*, 25(2), 166-171.
- Doty, R. L., Shaman, P. & Dann, M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology and Behavior*, 32(3), 489-502.
- Doty, R. L., Stern, M. B., Pfeiffer, C., Gollomp, S. M. & Hurtig, H. I. (1992). Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55(2), 138-142.
- Douaud, G., Gaura, V., Ribeiro, M. J., Lethimonnier, F., Maroy, R., Verny, C. et al. (2006). Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 32(4), 1562-1575.
- Double, K. L., Rowe, D. B., Hayes, M., Chan, D. K., Blackie, J., Corbett, A. et al. (2003). Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Archives of Neurology*, 60(4), 545-549.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U. & May, A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427(6972), 311-312.

- Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H. G., Winkler, J., Buchel, C. et al. (2006a). Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *Journal of Neuroscience*, 26(23), 6314-6317.
- Draganski, B., Moser, T., Lummel, N., Ganssbauer, S., Bogdahn, U., Haas, F. et al. (2006b). Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *Neuroimage*, 31(3), 951-957.
- Dronkers, N. F., Pinker, S. & Damasio, A. (2000). Language and the Aphasias. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessel (Hrsg.), *Principles of Neuroscience*, (Fourth Edition, S. 1169-1187). New York: McGraw-Hill.
- Dulay, M. F., Gesteland, R. C., Shear, P. K., Ritchey, P. N. & Frank, R. A. (2008). Assessment of the influence of cognition and cognitive processing speed on three tests of olfaction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(3), 327-337.
- Economou, A. (2003). Olfactory identification in elderly Greek people in relation to memory and attention measures. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 37(2), 119-130.
- Eickhoff, S. B., Heim, S., Zilles, K. & Amunts, K. (2006). Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage*, 32(2), 570-582.
- Eickhoff, S. B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M. H., Evans, A. C., Zilles, K. et al. (2007). Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *Neuroimage*, 36(3), 511-521.
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K. et al. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 25(4), 1325-1335.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y. et al. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707; quiz 1837.
- Fahn, S., Elton, R. L. & Members of the UPDRS development committee. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne & M. Goldstein (Hrsg.), *Recent developments in Parkinson's Disease* (2, S. 153-164). Florham Park: Macmillan Health Care Information.
- Finkel, D., Pedersen, N. L. & Larsson, M. (2001). Olfactory functioning and cognitive abilities: a twin study. *Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 56(4), P226-233.
- Flicker, C., Ferris, S. H. & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006-1009.

- 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. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Förster, G., Damm, M., Gudziol, H., Hummel, T., Hüttenbrink, K. B., Just, T. et al. (2004). Riechstörungen. Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO*, 52(8), 679-684.
- Förster, S., Vaitl, A., Teipel, S. J., Yakushev, I., Mustafa, M., la Fougere, C. et al. (2010). Functional representation of olfactory impairment in early Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 22(2), 581-591.
- Fusar-Poli, P., Broome, M. R., Woolley, J. B., Johns, L. C., Tabraham, P., Bramon, E. et al. (2011). Altered brain function directly related to structural abnormalities in people at ultra high risk of psychosis: longitudinal VBM-fMRI study. *Journal of Psychiatric Research*, 45(2), 190-198.
- Gargorz, N. (2009). *BASICS Neuroanatomie*. München: Urban & Fischer.
- Ge, Y., Grossman, R. I., Babb, J. S., Rabin, M. L., Mannon, L. J. & Kolson, D. L. (2002). Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 23(8), 1327-1333.
- Goldman, J. G. & Litvan, I. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva Medica*, 102(6), 441-459.
- Goldmann Gross, R., Siderowf, A. & Hurtig, H. I. (2008). Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies: a spectrum of disease. *Neurosignals*, 16(1), 24-34.
- Gottfried, J. A. (2006). Smell: Central nervous processing. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Taste and smell: An update. Advantages in Oto-Rhino-Laryngology*, 63 (S. 44-69). Basel: Karger.
- Graefe, K. H., Bönisch, H. & Lutz, W. K. (2011). *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Thieme.
- Grant, D. A. & Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38(4), 404-411.
- Groh-Bordin, C. & Kerkhoff, G. (2009). Störungen der Visuellen Raumwahrnehmung und Raumkognition. In W. Sturm, M. Herrmann & T. F. Münte (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie* (2. Auflage, S. 500-529). Heidelberg: Spektrum.
- Grossman, M., Koenig, P., Glosser, G., DeVita, C., Moore, P., Rhee, J. et al. (2003). Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain*, 126(Pt 2), 292-311.

- Gruber, T. (2011). *Gedächtnis*. Wiesbaden: TS Verlag.
- 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. *Brain*, 132(Pt 11), 3096-3101.
- Güttler, P. O. (2000). *Statistik. Basic Statistics für Sozialwissenschaftler*. München: Oldenbourg.
- Hacke, W. (2010). *Neurologie* (Vol. 13. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A. et al. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(7), 490-494.
- Hähner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A. et al. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease - a multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(7), 490-494.
- Hähner, A. & Heckmann, J. G. (2009). Riech- und Schmeckstörungen bei neurologischen Erkrankungen. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen*. Stuttgart: Thieme.
- Hähner, A., Hummel, T., Hummel, C., Sommer, U., Junghanns, S. & Reichmann, H. (2007). Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(6), 839-842.
- Hart, R. G., Pearce, L. A., Ravina, B. M., Yalcho, T. C. & Marler, J. R. (2009). Neuroprotection trials in Parkinson's disease: systematic review. *Movement Disorders*, 24(5), 647-654.
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K. & Kessler, J. (Hrsg.). (2000). *WMS-R. Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung*. Bern: Hans Huber.
- Hartje, W. & Poeck, K. (2002). *Klinische Neuropsychologie* (5. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Hatt, H. (2006). Geruch. In F. Schmidt & S. H.-G. (Hrsg.), *Neuro- und Sinnesphysiologie* (5., neu bearbeitete Auflage, S. 340-351). Heidelberg: Springer.
- Hawkes, C. (2006). Olfaction in neurodegenerative disorder. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Taste and smell: An update* (S. 133-151). Basel: Karger.
- Hawkes, C. H., Shephard, B. C. & Daniel, S. E. (1997). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 62(5), 436-446.
- Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M. & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1062-1067.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). *VLMT. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Manual*. Göttingen: Beltz Test.
- Herting, B., Bietenbeck, S., Scholz, K., Hahner, A., Hummel, T. & Reichmann, H. (2008a). Riechstörungen bei Morbus Parkinson. *Nervenarzt*, 79(2), 175-184.
- Herting, B., Schulze, S., Reichmann, H., Hähner, A. & Hummel, T. (2008b). A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 255(3), 367-370.
- Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442.
- Holtmaat, A. & Svoboda, K. (2009). Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci*, 10(9), 647-658.
- Huang, C., Mattis, P., Tang, C., Perrine, K., Carbon, M. & Eidelberg, D. (2007). Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 34(2), 714-723.
- Hufschmidt, A. & Lücking, C. H. (Hrsg.). (2006). *Neurologie compact*. Stuttgart: Thieme.
- 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55(3), 181-184.
- Huisman, E., Uylings, H. B. & Hoogland, P. V. (2004). A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 19(6), 687-692.
- Hummel, T. (2004). Sniffin' Sticks Riechstifte - Bedienungsanleitung [Electronic Version] from http://www.uniklinikum-dresden.de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaires-zentrum-fur-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks_deu.pdf.
- Hummel, T., Hähner, A., Witt, M. & Landis, B. N. (2007a). Die Untersuchung des Riechvermögens. *HNO*, 55(10), 827-838.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H. & Mackay-Sim, A. (2007b). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237-243.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E. & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39-52.

- Hummel, T. & Welge-Luessen, A. (2009). Erfassung des Riech- und Schmeckvermögens. In T. Hummel & A. Welge-Luessen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen* (S. 43-59). Stuttgart: Thieme.
- Hummel, T. & Welge-Lüssen, A. (2006). Assessment of olfactory function. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Taste and smell: An update. Advantages in Oto-Rhino-Laryngology*, 63 (S. 84-98). Basel: Karger.
- Hummel, T. & Welge-Lüssen, A. (2009). Erfassung des Riech- und Schmeckvermögens. In T. Hummel & A. Welge-Luessen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen* (S. 43-59). Stuttgart: Thieme.
- Hummel, T., Witt, M., Reichmann, H., Welge-Luessen, A. & Hähner, A. (2010). Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1-2), 119-122.
- Hüttenbrink, K.-B., Hummel, T., Berg, D., Gasser, T. & Hähner, A. (2013). Riechstörungen: Häufig im Alter und wichtiges Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt*, 110(1-2), 1-7.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D. & Hugdahl, K. (2006a). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement Disorders*, 21(9), 1343-1349.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Salmon, D. P., Galasko, D., Hugdahl, K. & Aarsland, D. (2006b). Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Movement Disorders*, 21(3), 337-342.
- Kaplan, E., Goodglass, H. & Weintraub, S. (1983). *Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Kleiner-Fisman, G., Herzog, J., Fisman, D. N., Tamma, F., Lyons, K. E., Pahwa, R. et al. (2006). Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*, 21 Suppl 14, S290-304.
- Koritnik, B., Azam, S., Andrew, C. M., Leigh, P. N. & Williams, S. C. (2009). Imaging the brain during sniffing: a pilot fMRI study. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 22(2), 97-101.
- Kulisevsky, J., Garcia-Sanchez, C., Berthier, M. L., Barbanj, M., Pascual-Sedano, B., Gironell, A. et al. (2000). Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Movement Disorders*, 15(4), 613-626.
- Kurz, M. W., Schlitter, A. M., Larsen, J. P., Ballard, C. & Aarsland, D. (2006). Familial occurrence of dementia and parkinsonism: a systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 288-295.

- Landis, B. N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R. & Lacroix, J. S. (2003). Ratings of overall olfactory function. *Chemical Senses*, 28(8), 691-694.
- Larsson, M. (2002). Odor memory: A memory systems approach. In C. Rouby, B. Schaal, D. Dubois, R. Gervais & A. Holley (Hrsg.), *Olfaction, taste, and cognition* (S. 231-245). Cambridge: Cambridge University Press.
- Larsson, M., Nilsson, L. G., Olofsson, J. K. & Nordin, S. (2004). Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chemical Senses*, 29(6), 547-554.
- Lauterbur, P. C. (1973). Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242, 190-192.
- Leplow, B. (2007). *Parkinson*. Göttingen: Hogrefe.
- Leplow, B. & Fliege, L. (1998). Eine Sozialformel zur Schätzung der prämorbidem Intelligenz. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 27(1), 1-8.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (Fourth edition). Oxford: Oxford University Press.
- Lineweaver, T. T., Bond, M. W., Thomas, R. G. & Salmon, D. P. (1999). A normative study of Nelson's (1976) modified version of the Wisconsin Card Sorting Test in healthy older adults. *Clinical Neuropsychologist*, 13(3), 328-347.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B. et al. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, 26(10), 1814-1824.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Troster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C. et al. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349-356.
- Lötsch, J., Reichmann, H. & Hummel, T. (2008). Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chemical Senses*, 33(1), 17-21.
- Mansfield, P. & Grannell, P. K. (1973). NMR diffraction in solids? *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 6(22), L422-L426.
- Marcus, B. (2011). *Einführung in die Arbeits- und Organisationspsychologie*. Wiesbaden: Springer.
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M. & Chaudhuri, K. R. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(3), 399-406.
- Masuhr, K. F. & Neumann, M. (2007). *Neurologie* (6. Auflage). Stuttgart: Thieme.

- Masur, H. (2000). *Skalen und Scores in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J. & Ashburner, J. (2005). Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1(2), 105-113.
- Meireles, J. & Massano, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management. *Frontiers in Neurology*, 3, 88.
- Meshulam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N. & Doty, R. L. (1998). Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, 55(1), 84-90.
- Metzler-Baddeley, C. (2007). A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex*, 43(5), 583-600.
- Morley, J. F. & Duda, J. E. (2011). Neuropsychological correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1-2), 228-230.
- Morley, J. F., Weintraub, D., Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A. D. & Duda, J. E. (2011). Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(11), 2051-2057.
- Morris, J. C., Edland, S., Clark, C., Galasko, D., Koss, E., Mohs, R. et al. (1993). The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 43(12), 2457-2465.
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G. et al. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159-1165.
- Müller, A., Abolmaali, N. D., Hakimi, A. R., Gloeckler, T., Herting, B., Reichmann, H. et al. (2005a). Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *Journal of Neural Transmission*, 112(10), 1363-1370.
- Müller, A., Landis, B. N., Zahnert, T., Reichmann, H. & Hummel, T. (2005b). Riechen: Normale Funktion und Störungen. *Aktuelle Neurologie*, 32(1), 15-27.
- Müller, A., Müngersdorf, M., Reichmann, H., Strehle, G. & Hummel, T. (2002). Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *Journal of Clinical Neuroscience*, 9(5), 521-524.
- Müller, A., Rodewald, A., Reden, J., Gerber, J., von Kummer, R. & Hummel, T. (2005c). Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*, 16(5), 475-478.

- Müller, T. (2012). Drug therapy in patients with Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 1(1), 10.
- Mumenthaler, M. & Mattle, H. (2002). *Neurologie* (10. Auflage). Stuttgart: Thieme.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D. & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245.
- Nachtigall, C. & Wirtz, M. (2006). *Wahrscheinlichkeitsrechnung und Inferenzstatistik. Statistische Methoden für Psychologen. Teil 2*. Weinheim: Juventa.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2010). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic pulmonary disease in adults in primary and secondary care [Electronic Version] from guidance.nice.org.uk/cg101.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12(4), 313-324.
- Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A. I. T. & Willmes, K. (2008). *California Verbal Learning Test - Deutsche Adaptation*. Frankfurt am Main: Pearson Assessment.
- Oertel, W. H., Deuschl, G. & Poewe, W. (Hrsg.). (2012). *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Stuttgart: Thieme.
- Olanow, C. W. (2004). The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. *Annual Review of Medicine*, 55, 41-60.
- Pagonabarraga, J. & Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 590-596.
- Parrao, T., Chana, P., Venegas, P., Behrens, M. I. & Aylwin, M. L. (2012). Olfactory deficits and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Neurodegenerative Diseases*, 10(1-4), 179-182.
- Paschen, L. (2012). *Das Volumen der Bulbi olfactorii beim Morbus Parkinson in Zusammenhang mit Riechleistung und klinischem Schweregrad der Erkrankung*. Unveröffentlichte Dissertation, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B. & Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurology*, 70(5), 580-586.
- Perlini, C., Bellani, M. & Brambilla, P. (2012). Structural imaging techniques in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(4), 235-242.
- Petersen, R. C. (2000). Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia*, 15(3), 93-101.

- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Pieperhoff, P., Dickscheid, T. & Amunts, K. (2013). Grundlagen der Morphometrie. In F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2., überarbeitete und aktualisierte Auflage). Berlin: Springer.
- Poeck, K. & Hartje, W. (2006). *Neurologie* (Vol. 12. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L., Wolters, E. & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 56(2), 173-181.
- Postuma, R. & Gagnon, J. F. (2010). Cognition and olfaction in Parkinson's disease. *Brain*, 133(12), e160.
- Ptito, M., Schneider, F. C., Paulson, O. B. & Kupers, R. (2008). Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Experimental Brain Research*, 187(1), 41-49.
- Purcell, E. M., Torrey, H. C. & Pound, R. V. (1946). Resonance absorption by nuclear magnetic moment in a solid. *Physical Review*, 69(1-2), 37-38.
- Rasch, B., Friese, M., Hofmann, W. J. & Naumann, E. (2004). *Quantitative Methoden. Band 2*. Berlin: Springer.
- Rohkamm, R. (2003). *Taschenatlas Neurologie*. Stuttgart: Thieme.
- 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. *Laryngoscope*, 116(3), 436-439.
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K. et al. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 63(2), 167-173.
- Roth, J., Radil, T., Ruzicka, E., Jech, R. & Tichy, J. (1998). Apomorphine does not influence olfactory thresholds in Parkinson's disease. *Functional Neurology*, 13(2), 99-103.
- Rüsseler, J. (Hrsg.). (2009). *Neuropsychologische Therapie. Grundlagen und Praxis der Behandlung kognitiver Störungen bei neurologischen Erkrankungen* Stuttgart: Kohlhammer.
- Saifee, T., Lees, A. J. & Silveira-Moriyama, L. (2010). Olfactory function in Parkinson's disease in ON versus OFF states. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(11), 1293-1295.

- Santos-Garcia, D. & de la Fuente-Fernandez, R. (2013). Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*.
- Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M. & Roland, P. (2000). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26(3), 735-745.
- Schab, F. R. (1991). Odor memory: taking stock. *Psychological Bulletin*, 109(2), 242-251.
- Schellig, D., Drechsler, R., Heinemann, D. & Sturm, W. (Hrsg.). (2009). *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren. Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen*. Göttingen: Hogrefe.
- Schild, H. H. (1997). *MRI made easy* (2. Aufl. Vol. 2. Auflage). Berlin: Schering Aktiengesellschaft.
- Schretlen, D. (1997). *Brief Test of Attention*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Schwarz, J. & Storch, A. (2007). *Parkinson-Syndrome. Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Segura, B., Baggio, H. C., Solana, E., Palacios, E. M., Vendrell, P., Bargallo, N. et al. (2013). Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behavioural Brain Research*, 246, 148-153.
- Sitzer, M. & Steinmetz, H. (2011). *Lehrbuch Neurologie*. München: Urban & Fischer.
- Smith, K. M., Mecoli, M. D., Altaye, M., Komlos, M., Maitra, R., Eaton, K. P. et al. (2011). Morphometric differences in the Heschl's gyrus of hearing impaired and normal hearing infants. *Cerebral Cortex*, 21(5), 991-998.
- Smitka, M., Puschmann, S., Buschhueter, D., Gerber, J. C., Witt, M., Honeycutt, N. et al. (2012). Is there a correlation between hippocampus and amygdala volume and olfactory function in healthy subjects? *Neuroimage*, 59(2), 1052-1057.
- Sobel, N., Thomason, M. E., Stappen, I., Tanner, C. M., Tetrud, J. W., Bower, J. M. et al. (2001). An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4154-4159.
- Starkstein, S. E. & Merello, M. (2002). *Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Steinbach, S., Hundt, W. & Zahnert, T. (2008). Der Riechsinn im alltäglichen Leben. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 84(8), 348-362.

- Stephenson, R., Houghton, D., Sundararajan, S., Doty, R. L., Stern, M., Xie, S. X. et al. (2010). Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(13), 2099-2104.
- Stern, M. B., Doty, R. L., Dotti, M., Corcoran, P., Crawford, D., McKeown, D. A. et al. (1994). Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology*, 44(2), 266-268.
- Stöcker, T. & Shah, N. J. (2013). Grundlagen der MR-Bildgebung. In F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2., überarbeitete und aktualisierte auflage). Berlin: Springer.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S. & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary* (Third edition). Oxford: Oxford University Press.
- Sturm, W. (2005). *Aufmerksamkeitsstörungen*. Göttingen: Hogrefe.
- Sturm, W., Willmes, K. & Horn, W. (1993). *Leistungsprüfsystem für 50-90jährige (LPS 50+)*. Göttingen: Hogrefe.
- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C. & Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurology*, 11(8), 697-707.
- Thümler, R. (2002). *Morbus Parkinson*. Heidelberg: Springer.
- Trepel, M. (2012). *Neuroanatomie*. München: Urban & Fischer.
- Truong, M. K. (1993). *Short Wisconsin Card Sorting Test nach Nelson 1976*: Universitäts-GHS Wuppertal (CD-ROM).
- Ulfig, N. (2008). *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. Stuttgart: Thieme.
- Verbaan, D., Boesveldt, S., van Rooden, S. M., Visser, M., Marinus, J., Macedo, M. G. et al. (2008). Is olfactory impairment in Parkinson disease related to phenotypic or genotypic characteristics? *Neurology*, 71(23), 1877-1882.
- Volkman, J. (2004). Morbus Parkinson - Indikation und Auswahl des Zielpunktes. In J. K. Krauss & J. Volkman (Hrsg.), *Tiefe Hirnstimulation* (S. 258-268). Darmstadt: Steinkopff.
- Voon, V., Krack, P., Lang, A. E., Lozano, A. M., Dujardin, K., Schüpbach, M. et al. (2008). A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*, 131(10), 2720-2728.
- Wang, J., Eslinger, P. J., Smith, M. B. & Yang, Q. X. (2005). Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(4), 510-514.

- 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. *American Journal of Neuroradiology*, 32(4), 677-681.
- Ward, C. D., Hess, W. A. & Calne, D. B. (1983). Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 33(7), 943-946.
- Wattendorf, E., Welge-Lüssen, A., Fiedler, K., Bilecen, D., Wolfensberger, M., Fuhr, P. et al. (2009). Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*, 29(49), 15410-15413.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D. & Marincek, B. (2009). *Wie funktioniert MRI?* (6. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Welge-Lüssen, A., Wattendorf, E., Schwerdtfeger, U., Fuhr, P., Bilecen, D., Hummel, T. et al. (2009). Olfactory-induced brain activity in Parkinson's disease relates to the expression of event-related potentials: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, 162(2), 537-543.
- Wenning, G. K., Shephard, B., Hawkes, C., Petrukevitch, A., Lees, A. & Quinn, N. (1995). Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91(4), 247-250.
- Whitwell, J. L. (2009). Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *Journal of Neuroscience*, 29(31), 9661-9664.
- Wirtz, M. & Nachtigall, C. (2006). *Deskriptive Statistik. Statistische Methoden für Psychologen. Teil 1*. Weinheim: Juventa.
- Witt, K. (2008). Neuropsychologische Störungen bei Morbus Parkinson. In A. Nebel & G. Deuschl (Hrsg.), *Dysarthrie und Dysphagie bei Morbus Parkinson* (S. 12-20). Stuttgart: Thieme.
- Witt, M. & Hansen, A. (2009). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen*. Stuttgart: Thieme.
- Wojtecki, L., Südmeyer, M. & Schnitzler, A. (2007). Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Deutsches Ärzteblatt*, 104(37), 2513-2522.
- Wolfensberger, M. & Schnieper, I. (1999). Sniffin' Sticks: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag. *HNO*, 47(7), 629-636.
- Wu, X., Yu, C., Fan, F., Zhang, K., Zhu, C., Wu, T. et al. (2011). Correlation between progressive changes in piriform cortex and olfactory performance in early Parkinson's disease. *European Neurology*, 66(2), 98-105.
- Yang, C., Wu, S., Lu, W., Bai, Y. & Gao, H. (2012). Anatomic Differences in Early Blindness: A Deformation-Based Morphometry MRI Study. *Journal of Neuroimaging*.

- 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. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 546-555.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S. & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(4), 193-210.
- Zito, K. & Svoboda, K. (2002). Activity-dependent synaptogenesis in the adult Mammalian cortex. *Neuron*, 35(6), 1015-1017.
- Zöfel, P. (2002). *Statistik verstehen. Ein Begleitbuch zur computergestützten Anwendung*. München: Addison-Wiley.

Anhang A Informationsblatt für Patienten



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

→ Campus Kiel
Klinik für Neurologie

PD Dr. K. Witt
Schittenhelmstr. 10
24105 Kiel
Tel.: 0431 - 5978803



Informationsblatt

„Parkinson-Krankheit und Demenz: eine longitudinale Studie (DEMPARK)“ – Kohortenstudie

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie bitten, an einer Studie über die Parkinson-Erkrankung teilzunehmen. Nachstehend möchten wir Ihnen Einzelheiten zu dieser Studie erläutern.

Damit Sie an unserer Studie teilnehmen können, benötigen wir Ihr schriftliches Einverständnis. Bevor Sie uns dieses geben, sollten jedoch alle Fragen, die Sie zu unserer Studie haben, zu Ihrer Zufriedenheit beantwortet sein. Der vorliegende Informationstext soll dazu dienen, Ihnen den Hintergrund der Studie sowie den Ablauf zu erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle noch offenen Fragen anzusprechen. Danach erhalten Sie ausreichend Bedenkzeit, um über Ihre Studienteilnahme zu entscheiden. Bitte nehmen Sie sich die Zeit, dieses Informationsblatt aufmerksam zu lesen und fragen Sie nach, wenn Ihnen etwas unklar ist. Nehmen Sie sich Zeit, mit Ihrem behandelnden Arzt und gegebenenfalls mit Ihrem Hausarzt oder Ihren Angehörigen zu sprechen.

Um was für eine Studie handelt es sich?

Wir möchten an einer großen Gruppe von insgesamt 700 Parkinson-Patienten in ganz Deutschland über einen Zeitraum von 12 Monaten Daten zum Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung erheben.

Ziele der Studie

Erstmalig sollen in Deutschland umfassende Informationen über das individuelle Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung bei einer großen Anzahl von betroffenen Patienten gesammelt werden. Wir möchten zum einen erfahren, wie sich die Gedächtnisleistungen von Parkinson-Patienten im Verlauf der Erkrankung verändern; dies werden wir durch die Verwendung verschiedener neuropsychologischer Tests erheben. Es handelt sich dabei um standardisierte Tests, mit denen wir z. B. das Kurzzeitgedächtnis prüfen können. Zum anderen möchten wir wissen, ob und wie sich strukturelle Veränderungen des Gehirns von Parkinson-Patienten vollziehen. Hierzu möchten wir einen Teil der teilnehmenden Patienten bitten, sich für eine MRT-Untersuchung (Kernspintomographie) zur Verfügung zu stellen. Im Rahmen der Diagnose der Parkinson-Erkrankung wird den Patienten Blut abgenommen; wir möchten untersuchen, um festzustellen, ob sich darin Veränderungen finden lassen, die bisher zwar bekannt sind, aber bisher noch nicht als „Kennzeichen“ der Parkinson-Erkrankung gelten. Es soll zu Beginn der Studie sowie nach 6 und 12 Monaten Blut entnommen werden. Ein weiterer, oft vernachlässigter Aspekt der Parkinson-Erkrankung ist ein verminderter Geruchssinn. Da dieses Symptom häufig mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht, möchten wir in der Studie das Geruchsvermögen der Patienten genauer untersuchen. Aus diesem Grund wird eine ausführliche Riech-Testung durchgeführt.

Dies ist keine Medikamenten-Studie. Die Medikamente, die Sie von Ihrem Arzt verschrieben bekommen haben, erhalten Sie auch weiterhin. Wir möchten nicht, dass Sie andere Medikamente oder Medikamente zusätzlich einnehmen, die Ihnen Ihr behandelnder Arzt nicht verschrieben hat – wir möchten lediglich von Ihnen wissen, welche Medikamente Sie erhalten und in welcher Dosierung. Wir haben dafür einen Fragebogen bereitgestellt, in den Sie diese Informationen eintragen können.

Während der Studie dürfen Sie an keiner Medikamenten-Studie teilnehmen.

Ablauf der Studie

Wenn Sie uns Ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an unserer Studie gegeben haben, möchten wir zwei kurze Tests mit Ihnen durchführen, um festzustellen, ob Sie als Studienteilnehmer in Frage kommen. Bei diesen Tests sollen Sie versuchen, Aufgaben mit unterschiedlichem Schweregrad zu lösen.

Wenn Sie für die Studienteilnahme geeignet sind, möchten wir Sie bitten, uns einige Informationen über sich selbst zu geben (z. B. wann Sie geboren sind, ob Sie verheiratet sind, welche Medikamente Sie regelmäßig einnehmen und Ähnliches). Wir möchten Sie körperlich untersuchen, um Ihren aktuellen Gesundheitszustand festzustellen.

Wir möchten mit Ihnen danach eine Reihe von Tests durchführen, die uns Aufschluss über ihre Gedächtnisleistung in verschiedenen Bereichen geben. Diese sog. Neuropsychologische Testung findet zweimal während eines Jahres statt und zwar zu Beginn der Studie sowie nach 12 Monaten.

Die Studie hat eine Gesamtdauer von 12 Monaten. Im Rahmen der Studie sollen aber nicht nur neuropsychologische Tests, sondern auch Blut- und MRT-Untersuchungen sowie Tests zum Geruchsvermögen durchgeführt werden. Natürlich können wir nicht alle diese Untersuchungen an allen 700 teilnehmenden Patienten durchführen; daher möchten wir Sie bitten, zusätzlich an einem (oder mehreren) Projekt(en) teilzunehmen.

Wir haben Ihnen im Folgenden einige wichtige Informationen über die einzelnen Projekte zusammengestellt:

Entnahme von Blut (Serum): 3 Termine innerhalb der Studie

Ihnen wird im Verlauf der Studie Blut aus einer Vene (meist eine Vene in der Ellenbeuge) abgenommen. Dabei kann es zu lokalen Hämatomen (Blutergüssen) kommen, die jedoch im Normalfall nach wenigen Tagen abgeklungen sind. In sehr seltenen Fällen kann es zu Dauerschäden durch Nervenverletzung kommen.

Sonderfragestellung Entscheidungsverhalten: 2 Termine innerhalb der Studie

Zu Beginn der Studie und nach 12 Monaten werden einige zusätzliche neuropsychologische Tests durchgeführt, die das Entscheidungsverhalten bzw. damit in Zusammenhang stehende Aspekte erfassen sollen.

Sonderfragestellung Riechen: 1 Termin innerhalb der Studie

Zu Beginn der Studie wird eine ausführliche Riech-Testung mit sogenannten Riech-Stiften durchgeführt. Die benutzten Duftstoffe sind in den verwendeten Konzentrationen ungiftig und nicht gesundheitsschädigend.

Sonderfragestellung MRT: 1 Termin innerhalb der Studie

Um zu überprüfen, ob bei Parkinson-Patienten charakteristische Veränderungen des Gehirns vorliegen, wird zu Beginn der Studie eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) durchgeführt.

Abbruch der Studie

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Versicherung

Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK SH.

Verwendung und Speicherung Ihrer Daten

Ihre Daten werden in elektronischer Form pseudonymisiert gespeichert, d.h. für die Eingabe Ihrer Daten in den Computer erzeugt das verwendete Programm einen kombinierten Buchstaben- und Ziffern-Zufalls-Code (3 Buchstaben + 3 Ziffern). Ihr Name und Ihr Geburtsdatum werden nicht mit Ihren Studiendaten zusammen gespeichert, so dass dem auswertenden Zentrum ein Rückschluss auf Ihre Person nicht möglich ist. Dieses Verfahren, bei dem persönliche Kenndaten durch eine

Zufallskombinationen aus Ziffern und/oder Buchstaben ersetzt werden, nennt man Pseudonymisierung. Da es aber für den Projektleiter möglich sein muss, die Patienten zu identifizieren, wird in jedem Zentrum eine Schlüsselliste angelegt, auf dem Ihr Name, Ihr Geburtsdatum und der für Sie vom Computer erzeugte Code stehen. Die Schlüsselliste, d. h. welcher Code welchem Patienten zugeordnet ist, wird mit den Deckblättern im entsprechenden Zentrum verwahrt. Nur der pseudonymisierte Fragebogen wird an das Zentrum Marburg zurückgesandt. 6 Monate nach Auswertung der Studie werden die Schlüssellisten vernichtet.

Die Zugangsberechtigung zu den im Rahmen der Studie erhobenen Daten liegt ausschließlich bei Mitarbeitern des Projektes; sie werden nicht an Dritte weitergegeben. Nach Beendigung der Datenerhebung werden alle Angaben statistisch ausgewertet und die Ergebnisse ohne Nennung persönlicher Daten veröffentlicht.

Wir danken Ihnen für Ihr Interesse.

Falls Sie Fragen haben sollten, wenden Sie sich bitte zuerst an Ihren behandelnden Arzt. Darüber hinaus stehen wir Ihnen gerne telefonisch unter der Nummer 0431-5978803 zur Verfügung.

Gez.:

PD Dr. K. Witt

Anhang B Einverständniserklärung für Patienten



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

→ Campus Kiel
Klinik für Neurologie

PD Dr. K. Witt
Schittenhelmstr. 10
24105 Kiel
Tel.: 0431 - 5978803



„Parkinson-Krankheit und Demenz: eine longitudinale Studie (DEMPARK)“ - Kohortenstudie

Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten

Ich, (Name des Patienten in Blockschrift)
_____, habe den beigefügten Aufklärungstext gelesen und verstehe den Ablauf und die Bedeutung der Studie, an der teilzunehmen man mich gebeten hat. Die Notwendigkeit einer ausführlichen Besprechung hat man mir erklärt. Alle Fragen zu dieser vorgesehenen Studie wurden von Herrn/Frau _____ zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnungen von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe entsprechend der Patienteninformation einverstanden.

Ich verstehe, dass ich jederzeit meine Teilnahme an dieser Studie beenden kann, ohne meine Entscheidung weiter erklären oder begründen zu müssen, und ohne dass diese Entscheidung meine weitere Behandlung beeinflussen wird. Ich bin damit einverstanden, dass alle Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Untersuchung für eine Veröffentlichung in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur freigegeben werden können.

Eine Ausfertigung des Informationsblattes und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Datum, Ort

Datum, Ort

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Anhang C Informationsblatt für Kontrollprobanden



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

→ Campus Kiel
Klinik für Neurologie

PD Dr. K. Witt
Schittenhelmstr. 10
24105 Kiel
Tel.: 0431 - 5978803



Informationsblatt

„Parkinson-Krankheit und Demenz: eine longitudinale Studie (DEMPARK)“ – Kohortenstudie

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie bitten, als Kontrollproband an einer Studie über die Parkinson-Erkrankung teilzunehmen. Nachstehend möchten wir Ihnen Einzelheiten zu dieser Studie erläutern.

Damit Sie an unserer Studie teilnehmen können, benötigen wir Ihr schriftliches Einverständnis. Bevor Sie uns dieses geben, sollten jedoch alle Fragen, die Sie zu unserer Studie haben, zu Ihrer Zufriedenheit beantwortet sein. Der vorliegende Informationstext soll dazu dienen, Ihnen den Hintergrund der Studie sowie den Ablauf zu erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle noch offenen Fragen anzusprechen. Danach erhalten Sie ausreichend Bedenkzeit, um über Ihre Studienteilnahme zu entscheiden. Bitte nehmen Sie sich die Zeit, dieses Informationsblatt aufmerksam zu lesen und fragen Sie nach, wenn Ihnen etwas unklar ist. Nehmen Sie sich Zeit, mit dem aufklärenden Arzt und gegebenenfalls Ihren Angehörigen zu sprechen.

Um was für eine Studie handelt es sich?

Wir möchten an einer großen Gruppe von insgesamt 700 Parkinson-Patienten in ganz Deutschland über einen Zeitraum von 12 Monaten Daten zum Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung erheben. Damit wir die erhobenen Daten mit der Allgemeinbevölkerung vergleichen können, benötigen wir gesunde Kontrollpersonen, die nicht an Parkinson erkrankt sind. Die Kontrollpersonen führen dieselben Tests durch wie die Patienten.

Ziele der Studie

Erstmalig sollen in Deutschland umfassende Informationen über das individuelle Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung bei einer großen Anzahl von betroffenen Patienten gesammelt werden. Wir möchten zum einen erfahren, wie sich die kognitiven Leistungen und das Entscheidungsverhalten von Parkinson-Patienten im Verlauf der Erkrankung verändern; dies werden wir durch die Verwendung verschiedener neuropsychologischer Tests erheben. Zum anderen möchten wir wissen, ob und wie sich strukturelle Veränderungen des Gehirns von Parkinson-Patienten vollziehen. Hierzu möchten wir die teilnehmenden Patienten bitten, sich für eine MRT-Untersuchung (Kernspintomographie) zur Verfügung zu stellen. Im Rahmen der Diagnose der Parkinson-Erkrankung wird den Patienten zweimal Blut abgenommen, um festzustellen, ob sich darin Veränderungen finden lassen, die bisher zwar bekannt sind, aber bisher noch nicht als „Kennzeichen“ der Parkinson-Erkrankung gelten. Ein weiterer, oft vernachlässigter Aspekt der Parkinson-Erkrankung ist ein verminderter Geruchssinn. Da dieses Symptom häufig mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht, möchten wir in der Studie das Geruchsvermögen der Patienten genauer untersuchen. Aus diesem Grund wird eine ausführliche Riech-Testung durchgeführt.

Mit Ausnahme der Blutabnahme möchten wir die genannten Bereiche auch bei gesunden Personen erfassen, um anschließend einen Vergleich zu den Parkinson-Patienten ziehen zu können.

Ablauf der Studie

Wenn Sie uns Ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an unserer Studie gegeben haben, möchten wir zwei kurze Tests mit Ihnen durchführen. Wenn Sie für

die Studienteilnahme geeignet sind, möchten wir Sie bitten, uns einige Informationen über sich selbst zu geben (z. B. wann Sie geboren sind, ob Sie verheiratet sind und Ähnliches).

Wir möchten mit Ihnen danach eine Reihe von Tests durchführen, die uns Aufschluss über ihre Gedächtnisleistung in verschiedenen Bereichen geben. Dies ist die so genannte Neuropsychologische Testung.

Obwohl die Parkinson-Patienten im Verlauf, d. h. noch einmal nach 6 und nach 12 Monaten untersucht werden, erfolgt an den Kontrollprobanden nur eine Untersuchung zu Beginn der Studie.

Wir haben Ihnen im Folgenden einige wichtige Informationen über die einzelnen Projekte zusammengestellt:

Sonderfragestellung Entscheidungsverhalten:

Es werden einige zusätzliche neuropsychologische Tests durchgeführt, die das Entscheidungsverhalten bzw. damit in Zusammenhang stehende Aspekte erfassen sollen.

Sonderfragestellung Riechen:

Es wird eine ausführliche Riech-Testung mit sogenannten Riech-Stiften durchgeführt. Die benutzten Duftstoffe sind in den verwendeten Konzentrationen ungiftig und nicht gesundheitsschädigend.

Sonderfragestellung MRT:

Um zu überprüfen, ob bei Parkinson-Patienten charakteristische Veränderungen des Gehirns vorliegen, wird eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) durchgeführt.

Abbruch der Studie

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Versicherung

Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK SH.

Verwendung und Speicherung Ihrer Daten

Ihre Daten werden in elektronischer Form pseudonymisiert gespeichert, d.h. für die Eingabe Ihrer Daten in den Computer erzeugt das verwendete Programm einen kombinierten Buchstaben- und Ziffern-Zufalls-Code (3 Buchstaben + 3 Ziffern). Da es aber für den Projektleiter möglich sein muss, die Patienten zu identifizieren, wird eine Schlüsselliste angelegt, auf dem Ihr Name, Ihr Geburtsdatum und der für Sie vom Computer erzeugte Code stehen. 6 Monate nach Auswertung der Studie werden die Schlüssellisten vernichtet.

Die Zugangsberechtigung zu den im Rahmen der Studie erhobenen Daten liegt ausschließlich bei Mitarbeitern des Projektes; sie werden nicht an Dritte weitergegeben. Nach Beendigung der Datenerhebung werden alle Angaben statistisch ausgewertet und die Ergebnisse ohne Nennung persönlicher Daten veröffentlicht.

Wir danken Ihnen für Ihr Interesse. Falls Sie Fragen haben sollten, stehen wir Ihnen gerne telefonisch unter der Nummer 0431-5978803 zur Verfügung.

Gez.:

PD Dr. K. Witt

Anhang D Einverständniserklärung für Kontrollprobanden



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

→ Campus Kiel
Klinik für Neurologie

PD Dr. K. Witt
Schittenhelmstr. 10
24105 Kiel
Tel.: 0431 - 5978803



„Parkinson-Krankheit und Demenz: eine longitudinale Studie (DEMPARK)“ - Kohortenstudie

Schriftliche Einverständniserklärung des Kontrollprobanden

Ich, _____ (Name des Probanden in Blockschrift) _____ habe den beigefügten Aufklärungstext gelesen und verstehe den Ablauf und die Bedeutung der Studie, an der teilzunehmen man mich gebeten hat. Die Notwendigkeit einer ausführlichen Besprechung hat man mir erklärt. Alle Fragen zu dieser vorgesehenen Studie wurden von Herrn/Frau _____ zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnungen von Daten entsprechend der Patienteninformation einverstanden.

Ich verstehe, dass ich jederzeit meine Teilnahme an dieser Studie beenden kann, ohne meine Entscheidung weiter erklären oder begründen zu müssen. Ich bin damit einverstanden, dass alle Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Untersuchung für eine Veröffentlichung in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur freigegeben werden können.

Eine Ausfertigung des Informationsblattes und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Datum, Ort

Datum, Ort

Unterschrift des Kontrollprobanden

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Anhang E Anamnesebogen zur Erhebung demografischer und klinischer Variablen

Demografische Angaben

Geburtsjahr: ____ . ____ . ____ . ____

Geschlecht: männlich weiblich

Familienstand: verheiratet / Lebensgemeinschaft
 geschieden / getrennt lebend
 verwitwet
 ledig
 nicht bekannt

Ethnie: Kaukasier / weiss
 Afrikaner Asiate
 Orientale Andere: _____

Höchster Schulabschluss: Hauptschule Mittlere Reife Abitur

Beruf: _____

Ausbildungsjahre: _____

(Schule plus höchste Ausbildung - Abi: 13 Jahre, Fachhochschulreife: 12 Jahre, Mittlere Reife: 10 Jahre, Hauptschulabschluss: 9 Jahre - Studium Uni: 5 Jahre, Studium FH: 4 Jahre, Ausbildung: 3 Jahre)

Abonnierte Zeitung? Unterhaltungspresse regionale Tageszeitung
 überregionale Wochen-/Tageszeitung

Klinische Angaben

Eingangsd Diagnose: Idiopathisches Parkinson-Syndrom
 andere: _____

Datum der Erstdiagnose (MM.JJJJ): ____ . ____ . ____ unbekannt

Beginn der Symptomatik (MM.JJJJ): ____ . ____ . ____ unbekannt

Beginn der Therapie (MM.JJJJ): ____ . ____ . ____ unbekannt

In der Familie kommen vor: Parkinson
 (bitte Verwandtschafts- Andere neurodegenerative Krankheiten
 verhältnis spezifizieren) Keine Unbekannt

Anhang F Sozialformel zur Schätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus nach Leplow & Fliege (1998)

Bildungsniveau

niedrig (+0)	kein formalisierter Abschluss, Sonderschulabschluss, Hauptschulabschluss
untere Mitte (+3,28)	Realschulabschluss
obere Mitte (+6,97)	Abitur
hoch (+9,48)	Abitur mit weiterführender Bildungsmaßnahme (Lehre oder Studium)

Berufsgruppe

niedrig (+0)	nur angelernte Tätigkeiten
untere Mitte (+9,94)	nicht erwerbstätige Hausfrauen, Auszubildende, weisungsgebundene Facharbeiter und Angestellte
obere Mitte (+16,65)	Beamte und Angestellte (untere/mittlerer Leitungsebene), Studierende
hoch (+20,57)	Beamte und Angestellte (höhere Leitungsebene), selbständige Unternehmer und Geschäftsführer des Mittelstandes und von Großunternehmen

Mediennutzung

niedrig (+0)	Unterhaltungspresse
mittel (+7,13)	regionale Tageszeitung
hoch (+8,77)	überregionale Tages- oder Wochenzeitung

Formel: (Alter x 0,22) + Bildungsniveau + Berufsgruppe + Mediennutzung + 82,08

Anhang G UPDRS III

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 re. li..	Beine re. li..	Kopf
0=	Nicht vorhanden	0 <input type="checkbox"/> <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"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>
3=	Mäßige Amplitude und meist vorhanden	3 <input type="checkbox"/> <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"/>	<input type="checkbox"/>

21.) Halte- und Aktionstremor

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

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

		Arme re. li..	Beine re. li..	Kopf
0=	Nicht vorhanden	0 <input type="checkbox"/> <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"/>	<input type="checkbox"/>
2=	Leichter bis mäßiger Rigor	2 <input type="checkbox"/> <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"/>	<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"/>	<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"/> <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"/>

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. | i.. |
|--|---|--------------------------|--------------------------|
| 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.) Haltungsstabilität:** (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 | <input type="checkbox"/> |
| 1= Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe | 1 | <input type="checkbox"/> |
| 2= Keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 3= Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht | 3 | <input type="checkbox"/> |
| 4= Kann ohne Hilfe nicht stehen | 4 | <input type="checkbox"/> |
- 31.) Bradykinese:** (Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung)
- | | | |
|---|---|--------------------------|
| 0= Nicht vorhanden | 0 | <input type="checkbox"/> |
| 1= Minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter; könnte bei manchen älteren Menschen normal sein. Reduzierte Bewegungsamplitude ist möglich | 1 | <input type="checkbox"/> |
| 2= Leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist. Alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 3= Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung | 3 | <input type="checkbox"/> |
| 4= Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung | 4 | <input type="checkbox"/> |

Anhang H Schema zur Berechnung der L-Dopa-Äquivalenzdosis

L-Dopa-Präparate

- nur der Dopa-Anteil wird einberechnet (z. B. 100 mg statt 125 mg bei Madopar)
- bei Retard-Präparaten wird die Dosis halbiert

Dopaminagonisten

- allgemein nach den DGN-Richtlinien (Diener & Weimar, 2012, s. Tabelle unten)
- bei ungenauen Angaben: Cabergolin (Cabaseril): 105mg; Pramipexol (Sifrol, Mirapexin): 0,7mg; Piribedil (Clarium): 75mg; Ropinirol (Requip): 4mg
- Retard-Präparate werden wie normale Präparate behandelt

COMT-Hemmer

- bei Stalevo wird die Dopa-Dosis mit 1,2 multipliziert
- bei zusätzlichen COMT-Hemmern (Tasmar, Comtess etc.) wird die komplette Dopa-Dosis des Patienten mit 1,2 multipliziert, wobei die umgerechneten Agonisten nicht miteinbezogen werden

MAO-B-Hemmer, NMDA-Antagonisten und atypische Antipsychotika werden nicht berücksichtigt

Äquivalenzdosen nach den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Diener & Weimar, 2012).

Äquivalenzdosen (klinische Erfahrung)	Einzel-dosis
L-Dopa	100 mg
Non-Ergot-Dopaminagonisten	
Apomorphin	3–5 mg (40–50 µg/kg)
Pramipexol	0,7–1 mg (freie Base)
Piribedil	60–90 mg
Ropinirol	3–5 mg
Rotigotin	4 mg/24 h
Ergot-Dopaminagonisten	
Bromocriptin	10–15 mg
Cabergolin	1,5–2 mg
α-Dihydroergocriptin	20–40 mg
Lisurid	1 mg
Pergolid	1 mg

Anhang I Geriatric Depression Scale (GDS)

	Ja	Nein
1. Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Haben Sie viele von Ihren Tätigkeiten und Interessen aufgegeben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei leer?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Ist Ihnen oft langweilig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Sind Sie meistens guter Laune?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Befürchten Sie, dass Ihnen etwas Schlechtes zustoßen wird?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Sind Sie meistens zufrieden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Fühlen Sie sich oft hilflos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Sind Sie lieber zu Hause, statt auszugehen und etwas zu unternehmen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Glauben Sie, dass Sie mit dem Gedächtnis mehr Schwierigkeiten haben als andere Leute?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Finden Sie, es sei wunderbar, jetzt zu leben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Fühlen Sie sich so, wie Sie jetzt sind, eher wertlos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Fühlen Sie sich energiegeladen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Finden Sie, Ihre Lage sei hoffnungslos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Glauben Sie, die meisten anderen Leute haben es besser als Sie?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anhang J Riechanamnesebogen

Anamnesebogen Riechen

Rauchen Sie? Ja Nein, nicht mehr Nein, nie Pack years: _____

Wenn aktuell geraucht wird: täglich 1-5 Zigaretten 6-10 Zigaretten 11-20 Zigaretten mehr als 20 Zigaretten wie lange? _____

Wenn früher geraucht wurde: täglich 1-5 Zigaretten 6-10 Zigaretten 11-20 Zigaretten mehr als 20 Zigaretten wie lange? _____

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

(Falls zutreffend) 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: _____

Anhang K Kognitive Exploration

Subjektiv kognitive Symptome: ja nein

Auftreten erster kognitiver Symptome (MM.JJJJ): ____ . ____ . ____ . ____ unbekannt

1. Beginn kognitiver Symptome: plötzlich schleichend anders: _____

2. Beginn kognitiver Symptome im Verhältnis zum Auftreten der Parkinson-Symptome:

Deutlich nach Auftreten der Parkinson-Symptome (mind. 1 Jahr danach)

Deutlich vor Auftreten der Parkinson-Symptome (mind. 1 Jahr davor)

Etwa zeitgleich mit dem Auftreten der Parkinson-Symptome

3. Verlauf kognitiver Symptome: eher treppenförmig langsames Fortschreiten

anders: _____

4. a. Signifikante Beeinträchtigungen der Aktivitäten im täglichen Leben (beruflich, sozial, Körperpflege), die nicht primär auf motorische Defizite zurückzuführen sind:

Keine Beeinträchtigung

Mittelgradige Beeinträchtigung

Leichte Beeinträchtigung

Schwere Beeinträchtigung

b. Wer wurde befragt?

Patient

Angehöriger

Patient und Angehöriger

reine Experteneinschätzung

5. Visuelle Halluzinationen: nein ja
(in den letzten 3 Monaten)

Wenn ja, medikamenteninduziert?

nein ja nicht beurteilbar

6. Akustische Halluzinationen: nein ja
(in den letzten 3 Monaten)

Wenn ja, medikamenteninduziert?

nein ja nicht beurteilbar

7. Andere psychiatrische Symptome (in den letzten 3 Monaten): nein ja: _____

Apathie Persönlichkeits- oder Stimmungsveränderungen (inkl. Depression, Angst)

Wahnvorstellungen exzessive Tagesschläfrigkeit

8. a. Hat der Patient manchmal plötzliche Beeinträchtigungen in der Aufmerksamkeit/Konzentration (z. B. wirkt schlaftrunken, ist aber wach; sieht benommen aus; ist sich nicht bewusst, was um ihn herum passiert)? Kam dies innerhalb des letzten Monats vor (eindeutige Beispiele aus letztem Monat notwendig)? nein ja nicht bekannt

8. b. Variieren die kognitiven Beeinträchtigungen, die der Patient empfindet, tendenziell von Tag zu Tag oder von Woche zu Woche? Kam dies innerhalb des letzten Monats vor (eindeutige Beispiele aus letztem Monat notwendig)? nein ja nicht bekannt

Wenn eine der beiden vorigen Fragen mit „ja“ beantwortet wurde:

8. c. Frequenz der kognitiven Fluktuation:

1 pro Monat

monatlich – wöchentlich

wöchentlich – täglich

täglich

8. d. Dauer der Fluktuationen:

Sekunden

5 Minuten

5 Minuten bis 1 Stunde

1 Stunde

1 Tag

Anhang L Mini Mental Status Test

1. Orientierung

- | | | | |
|---------------------------------|--------------------------|---|--------------------------|
| 1. Welches Jahr haben wir? | <input type="checkbox"/> | 6. In welchem Land sind wir? | <input type="checkbox"/> |
| 2. Welche Jahreszeit? | <input type="checkbox"/> | 7. Welches Bundesland? | <input type="checkbox"/> |
| 3. Den wievielten des Monats? | <input type="checkbox"/> | 8. In welcher Ortschaft? | <input type="checkbox"/> |
| 4. Welcher Wochentag ist heute? | <input type="checkbox"/> | 9. Auf welchem Stockwerk ? | <input type="checkbox"/> |
| 5. Welcher Monat? | <input type="checkbox"/> | 10. An welchem Ort befinden wir uns hier? | <input type="checkbox"/> |

2. Merkfähigkeit

(VL nennt nebenstehende Begriffe und fordert Pb anschließend zur Reproduktion auf)

"Ich werde Ihnen nun drei Wörter nennen. Nachdem ich Ihnen diese gesagt habe, möchte ich Sie bitten, sie zu wiederholen. Versuchen Sie sich diese Wörter zu merken; in einigen Minuten werde ich Sie bitten, sich wieder diese Wörter zu erinnern." (Bitte Pb daran erinnern, sich die Worte zu merken.)

- | | |
|-----------|--------------------------|
| 11. Auto | <input type="checkbox"/> |
| 12. Blume | <input type="checkbox"/> |
| 13. Kerze | <input type="checkbox"/> |

3. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit

(In 7-er-Schritten, beginnend bei 100, rückwärts zählen; bei falscher Antwort richtiges Ergebnis nennen. Von korrektem Ergebnis aus folgt die nächste Subtraktion.)

„Ich möchte Sie nun bitten, in 7-Schritten von 100 rückwärts zu zählen.“

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

4. Erinnerungsfähigkeit

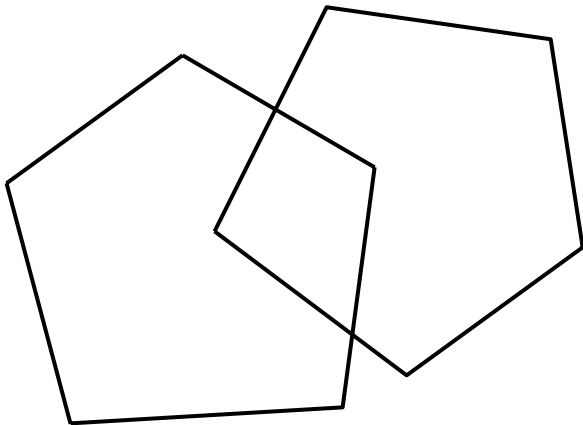
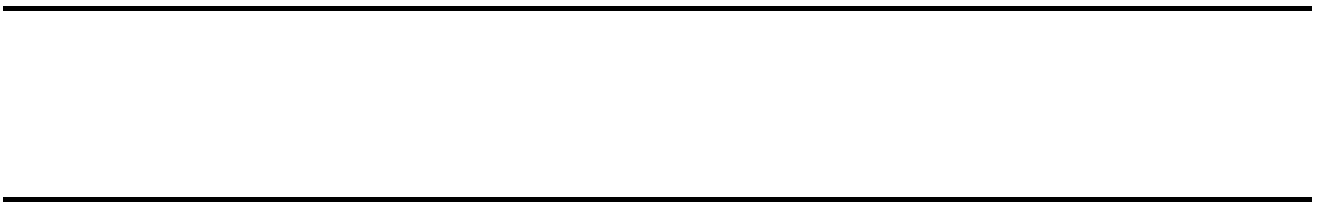
„Welches sind die drei Wörter, die sich merken sollten?“

- | | |
|-----------|--------------------------|
| 19. Auto | <input type="checkbox"/> |
| 20. Blume | <input type="checkbox"/> |
| 21. Kerze | <input type="checkbox"/> |

5. Sprache

- | | | |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|
| 22 & 23: „Was ist das?“ | 22. Armbanduhr benennen | <input type="checkbox"/> |
| | 23. Bleistift benennen | <input type="checkbox"/> |
| 24. „Ich werde Ihnen einen Satz vorlesen, den Sie bitte nachsprechen.“ | „Sie leiht ihm kein Geld mehr.“ | <input type="checkbox"/> |
| 25. „Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der rechten Hand, falten Sie es mit beiden Händen und legen es dann auf Ihren Schoß!“
Lesen Sie zuerst die vollständige Instruktion und reichen Sie erst dann das Blatt mit beiden Händen.
Wiederholen Sie weder die Instruktion noch leiten die den Patienten an.“ | | |
| | 25. Blatt Papier in die rechte Hand | <input type="checkbox"/> |
| | 26. Blatt Papier in der Mitte falten | <input type="checkbox"/> |
| | 27. Blatt Papier auf den Schoß legen | <input type="checkbox"/> |
| 28. Anweisung lesen und befolgen | <input type="checkbox"/> | 29. Vollständigen Satz schreiben |
| | <input type="checkbox"/> | 30. Figur abzeichnen |
| | | <input type="checkbox"/> |

Bitte schließen Sie die Augen!



Anhang M Fragebogen zur MRT-Untersuchung



Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Schittenhelmstr. 10, D-24105 Kiel

Magnetresonanz-Tomographie-Untersuchung

Name, Vorname:

Geburtsdatum: Gewicht:Kg

Für bestimmte Risikogruppen, z.B. Personen mit Implantaten, besteht bei der MR-Untersuchung eine z.T. erhebliche Gefahr: Beispielsweise könnten Herzschrittmacher dauerhaft in ihrer Funktion gestört werden.

Lesen Sie sich deshalb zu Ihrer eigenen Sicherheit diesen Fragebogen gründlich durch und beantworten Sie gewissenhaft alle Fragen der Sie betreffenden Abschnitte. Wenn Sie sich nicht sicher sind oder eine Frage nicht verstehen, wenden Sie sich bitte an einen Mitarbeiter. Unterschreiben Sie anschließend den Fragebogen und lassen Sie sich von einem Mitarbeiter einweisen, bevor Sie den Magnet-Bereich betreten.

Magnetische Datenträger (z.B. Disketten) und Karten mit Magnetstreifen (z.B. Kreditkarte) sollten nicht mit in den Magnet-Bereich genommen werden, da sie gelöscht werden können.

Achtung: der Magnet ist immer an!

Wichtig: Aufgrund des starken Magnetfeldes dürfen keinerlei Gegenstände oder Geräte, die aus Metall sind oder Metall enthalten könnten, mit in den Untersuchungsraum genommen werden. Legen Sie solche Gegenstände und Geräte (z.B. Mobiltelefon, Münzen, Kugelschreiber, Schlüssel, Uhren, Schmuck, Brillen, Hörgeräte, Funkrufempfänger, Haarnadeln) unbedingt vorher ab, da sie in der Nähe des Magneten zu gefährlichen Geschossen werden können! Ein 5-Cent-Stück würde z.B. mit mehr als 100 km/h durch die Röhre des Magneten fliegen! Sollten Sie metallische oder metallhaltige Gegenstände mit in den Raum nehmen wollen, z.B. Gehhilfen, besprechen Sie dies unbedingt vorher mit einem Mitarbeiter!

Betreten Sie den Untersuchungsraum nur nach Aufforderung!

1.	Sind Sie Träger eines elektromagnetisch beeinflussbaren Implantats oder Körperhilfsmittels, z.B. Herzschrittmacher, Defibrillator, implantiertes Hörgerät, Medikamentenpumpe (z.B. für Insulin), Neurostimulator, Implantat mit Magnetventil (z.B. künstlicher Darmausgang)? Wenn ja: welche?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2.	Wurden Sie schon einmal an Kopf oder Herz operiert? Wenn ja: warum?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
3.	Befinden sich in Ihrem Körper Metallteile oder Implantate, die z.B. bei einer Operation oder Verletzung mit einem metallischen Fremdkörper in Ihren Körper gelangt sind, z.B. Prothesen, künstliche Gelenke oder Herzklappen, Gefäßverschlüsse /-erweiterungen, Spirale, chirurgische Clips, Knochenschrauben oder -platten, Granatsplitter, Projektile, Shunts, Katheter, Elektroden, Spulen oder Bestrahlungsquellen? Wenn ja: welche?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
4.	Befinden sich an oder auf Ihrem Körper Metallteile oder metallhaltige Geräte, z.B. Piercing, Akupunkturnadeln, Prothesen, Elektroden, Langzeit-EKG, Katheter, Bestrahlungsquellen? Wenn ja: ab- oder herausnehmbar? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
5.	Haben Sie privat / beruflich mit der Verarbeitung von Metallen zu tun?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

6.	Haben / hatten Sie schon einmal einen Fremdkörper im Auge / eine Augenverletzung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
7.	Tragen Sie (außer Amalgam-Füllungen) Zahnersatz, Brücken oder Zahnklammern/-spangen? Wenn ja: herausnehmbar? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
8.	Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
9.	Leiden Sie unter einer schweren Krankheit der Atemwege, des Herz-Kreislauf-Systems oder des Bewegungssystems, z.B. Asthma, Herzschwäche, Herzrhythmusstörungen, Lähmungen? Wenn ja: welche?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
10.	Leiden Sie unter Diabetes oder einem Anfallsleiden, z.B. Epilepsie?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
11.	Neigen Sie zu Klaustrophobie (Angst in engen Räumen), Schwindel- oder Panikanfällen?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
12.	Wird bei Ihnen zur Zeit eine Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
13.	Leiden Sie an Schluckbeschwerden?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
14.	Leiden Sie unter Allergien? Wenn ja: welche?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
15.	Sind Sie in bestimmten Situationen auf lebenswichtige Medikamente angewiesen?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
16.	Nehmen Sie zurzeit regelmäßig Medikamente, z.B. Aspirin, Insulin, Anabolika? Wenn ja: welche?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
17.	Haben Sie in den letzten 24h Medikamente zu sich genommen? Wenn ja: wann und welche/wieviel?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
18.	Sind Sie tätowiert oder haben Sie ein permanentes Makeup?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
19.	Tragen Sie ein Nikotinplaster?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
20.	Wurde bei Ihnen in den letzten 24h eine MR-Tomographie durchgeführt? Wenn ja: welches Körperteil und ungefähre Dauer?.....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

Unterschrift

Ich habe alle mich betreffenden Fragen verstanden und nach bestem Wissen wahrheitsgemäß beantwortet.

Datum: Unterschrift:.....

-----wird vom Untersuchungsleiter ausgefüllt -----

Der Fragebogen wurde NICHT vom Probanden ausgefüllt, sondern von

Name, Vorname: Beziehung zum Probanden:

Grund:

Untersuchung unbedenklich

Untersuchung NUR mit: Pulsoximeter EKG Atemgurt Kontaktperson im Magnetaum

Arzt im Gebäude Arzt im Bedienraum Arzt im Magnetaum s. Bemerkungen

KEINE Untersuchung möglich!

Bemerkungen:

.....

Name, Vorname:

Datum, Unterschrift:

Anhang N Einverständniserklärung zum Vorgehen bei Zufallsbefunden im Rahmen der MRT-Untersuchung

Einverständniserklärung zum Vorgehen bei Zufallsbefunden

Die im Rahmen dieser MRT-Untersuchung erhobenen Daten dienen ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken und entsprechen in Art und Qualität nicht denen einer neuroradiologisch-diagnostischen MRT-Untersuchung. Zwischen Untersuchungsleiter und Proband besteht keinerlei Arzt-Patienten-Verhältnis. Es findet standardmäßig keine Begutachtung der Daten durch einen entsprechend ausgebildeten Neuroradiologen statt. Sollte im Rahmen der wissenschaftlichen Auswertung der Daten jedoch der Verdacht entstehen, dass eine (nicht krankhafte) Normabweichung oder eine krankhafte Veränderung des Gehirns vorliegt, willige ich ein, dass mich der Untersuchungsleiter über diesen Verdacht informiert. Ich bin außerdem damit einverstanden, dass mich der Untersuchungsleiter zur weiteren Abklärung des Verdachts an einen Arzt der Sektion Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, verweist. Eine Diagnose, medizinische Beratung oder Behandlung durch den Untersuchungsleiter findet nicht statt.

Unterschrift

Ich habe das oben beschriebene Vorgehen bei Zufallsbefunden verstanden und erkläre mich damit einverstanden. (Das Einverständnis ist Voraussetzung für die Teilnahme an der MRT-Untersuchung.)

Datum: Unterschrift:.....

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel eingesetzt habe. Des Weiteren versichere ich, dass die vorliegende Dissertation weder ganz noch zum Teil bei einer anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen hat.

Kiel, den 01.10.2013

Nele Schmidt

Danksagung

Vielen Dank an...

- ... **Prof. Dr. Karsten Witt** für die großartige Promotionsbetreuung in der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und auch für die darüber hinausgehende tolle Zusammenarbeit.
- ... **Prof. Dr. Günter Köhnken** für die freundliche Übernahme der Promotionsbetreuung am Institut für Psychologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
- ... **Prof. Dr. Günther Deuschl** für die Möglichkeit, in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel zu promovieren.
- ... **Dipl.-Phys. Stephan Wolff** für die Durchführung der MRT-Messungen und die Hilfestellung bei der Erstellung des entsprechenden Methodenkapitels.
- ... **Dipl.-Inf. Oliver Granert** für die Unterstützung bei der Auswertung der MRT-Daten, hilfreiche Anmerkungen sowie für die Geduld bei der Beantwortung zahlreicher Fragen.
- ... **Dr. Bettina Möller, Dr. Laura Paschen und Dipl.-Psych. Catharina Probst** für fachlichen Rat und emotionale Unterstützung.
- ... **Lukas** für die Hilfe bei den Korrekturen und Zerstreuung, wenn sie nötig war.
- ... **Tim** für Alles.

Schließlich gilt mein herzlicher Dank auch den zahlreichen **Patienten** und gesunden **Probanden**, welche das Fundament dieser Arbeit bilden. Ich danke ihnen für die Teilnahme an der Studie, aber auch für die vielen netten Gespräche und alles, was ich von ihnen lernen durfte.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Nele Schmidt
Geburtsdatum: 08.02.1983
Geburtsort: Hamburg, Deutschland
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

August 1989 bis Juli 1993 Grundschule am Reesenbüttel, Ahrensburg
August 1993 bis Juni 2002 Integrierte Gesamtschule Ahrensburg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium und Promotion

Oktober 2002 bis März 2008 Studium der Psychologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel mit den Schwerpunktfächern „Klinische Psychologie“ und „Pädagogische Psychologie“
Oktober 2010 bis Februar 2014 Promotion an der Philosophischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Praktika

August bis September 2005 Klinisches Praktikum in der Psychiatrischen Tagesklinik Ahrensburg
August 2006 bis April 2007 Klinisches Praktikum in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
April bis September 2007 Diagnostisches Praktikum in der Arbeitseinheit Differentielle Psychologie, Diagnostische Psychologie und Rechtspsychologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Berufspraxis

seit April 2008 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bereich Neuropsychologie der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Juli 2009 bis März 2012 Freie Dozentin für das Fach „Psychiatrie als Arbeitsbereich“ im Bildungszentrum für Gesundheitsberufe gGmbH, Kiel
seit September 2013 Freie Dozentin für das Fach „Neuropsychologie“ in der Schule für Logopädie, Kiel

Publikationen

Balzer-Geldsetzer, M., Braga da Costa, A. S. F., Kronenbürger, M., Schulz, J. B., Röske, S., Spottke, A., Wüllner, U., Klockgether, T., Storch, A., Schneider, C., Riedel, O., Wittchen, H.-U., Seifried, C., Hilker, R., **Schmidt, N.**, Witt, K., Deuschl, G., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., Liepelt-Scarfone, I., Gräber-Sultan, S., Berg, D., Gasser, T., Kalbe, E., Bodden, M., Oertel, W. H. & Dodel, R. (2011). Parkinson's Disease and Dementia: A Longitudinal Study (DEMPARK). *Neuroepidemiology*, 37 (3-4), 168-176.

Reiff, J., **Schmidt, N.**, Riebe, B., Breternitz, R., Aldenhoff, J., Deuschl, G. & Witt, K. (2011). Subthreshold Depression in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 26 (9), 1741-1744.

Postervorträge

Schmidt, N., Goebel, S., Ferstl, R., Mehdorn, M. H. & Strenge, H. (2007). *Prävalenz Akuter Belastungsstörungen bei Patienten mit zerebralen Gefäßfehlbildungen und intrakraniellen Blutungen*. 22. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP), Bamberg/Herzogenaurach, 4.-7. Oktober 2007

Schmidt, N., Witt, K., Riebe, B., Breternitz, R., Aldenhoff, J., Deuschl, G. & Reiff, J. (2009). *Subthreshold Depression bei Patienten mit Morbus Parkinson: Vergleich dreier Diagnoseinstrumente*. Abstract-Nr. P778, 82. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Nürnberg, 23.-26. September.

Schmidt, N., Paschen, L., Leue, U., Probst, C., Deuschl, G. & Witt, K. (2011). *Empathie bei Patienten mit Morbus Parkinson*. Abstract-Nr. P596, 84. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Wiesbaden, 28. September - 1. Oktober 2011.

Schmidt, N., Granert, O., Wolff, S., van Eimeren, T. & Witt, K. (2012). *Resting-State fMRI Analysis to Reveal Changes in Functional Connectivity Patterns of the DLPFC in Patients with Parkinson's Disease*. Abstract-Nr. P069, 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN), Köln, 15.-17. März 2012.

Schmidt, N., Paschen, L., Probst, C., Deuschl, G. & Witt, K. (2012). *Empathy is impaired in Parkinson's disease*. Abstract-Nr. 290, 8th International Congress On Mental Dysfunction & Other Non-Motor Features In Parkinson's Disease (MDPD), Berlin, 3.-6. Mai 2012.

Schmidt, N., Granert, O., Paschen, L., Wolff, S., Deuschl, G. & Witt, K. (2012). *Riechleistung, Kognition und Gehirnvolumen bei Patienten mit Morbus Parkinson: eine VBM-Analyse*. Abstract-Nr. P480, 85. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Hamburg, 26.-29. September 2012.