Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Direktor: Herr Prof. Dr. Zahnert

Die olfaktorische Funktion von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom unter Rasagilin und anderen Parkinson-Therapeutika

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von Angela Habersack aus Fulda

Inhalt

1		Einl	eitun	g und Fragestellung	. 1
2	(Gru	ndla	gen	3
	2.	1	Olfa	ktorische Wahrnehmung	3
		2.1.	1	Das periphere olfaktorische System	. 3
		2.1.	2	Das zentrale olfaktorische System	6
		2.1.	3	Das trigeminale System	7
		2.1.	4	Riechstörungen	7
	2.2	2	Parl	kinson-Syndrome	10
		2.2.	1	Symptome	10
		2.2.	2	Häufigkeit und Erkrankungsformen	12
		2.2.	3	Ätiopathogenese	13
		2.2.	4	Diagnose1	16
		2.2.	5	Klinischer Verlauf	18
		2.2.	6	Therapie1	18
	2.3	3	MAG	O-B-Hemmer Rasagilin2	21
		2.3.	1	Rolle von Monoaminooxidasen	22
		2.3.	2	Pharmakologische Eigenschaften	22
		2.3.	3	Vergleich zwischen Rasagilin und Selegilin2	22
		2.3.	4	Klinische Studien zur Wirksamkeit2	22
		2.3.	5	Neuroprotektion	23
	2.4	4	Einf	luss von Parkinsontherapeutika auf die Riechfunktion2	25
		2.4.	1	Dopaminerge Medikation	25
		2.4.	2	Rasagilin	25
3		Mate	erial	und Methoden	27
	3.	1	Stu	diendesign	27
	3.2	2	Pati	ientenkollektiv	27
	3.3	3		-und Ausschlusskriterien	
	3.4	4		suchsablauf	
	3.5	5	-	chophysische Riechtestung	
	3.6	6		ırteilung SDI-Wert	
	3.7			tistische Auswertung	
4		Erg		sse	
	4.	1	Des	skriptive Statistik	33
	4.2	2	Psy	chophysische Riechtestung	35
	4.3	3		itere Untersuchungen und Nebenbefunde	
	4.4	4	Erg	ebnisse Anamnesebogen4	41

5)isl	kussion	45	
	5.1	Testverfahren	45	
	5.2	Die olfaktorische Funktion von Patienten mit Parkinson-Syndrom	47	
	5.3	Betrachtung des Patientenkollektivs	48	
	5.4	Therapiemaßnahmen	52	
	5.4.	1 Rasagilin	52	
	5.4.	2 L-Dopa	54	
	5.4.	3 Tiefenhirnstimulation	54	
	5.5	Kritische Bemerkungen	55	
	5.6	Ausblick	55	
6	Zus	ammenfassung	56	
7	Lite	raturverzeichnis	60	
8 Abbildungsverzeichnis				
9	Tab	ellenverzeichnis	75	
10) Abk	ürzungsverzeichnis	76	
1	1 Anh	nang	77	
	11.1	Aufklärungsbogen	77	
	11.2	Einwilligungserklärung	79	
	11.3	Anamnesebogen	80	
	11.4	Statistische Auswertungen	82	
12	2 Erk	lärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	100	
13	3 Erkl	lärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften	101	

1 Einleitung und Fragestellung

Klassischerweise bestehen die fünf Sinne des Menschen aus der visuellen, der auditiven, der haptischen, der gustatorischen sowie der olfaktorischen Wahrnehmung. Letztere scheint auf den ersten Blick eine eher untergeordnete Rolle einzunehmen. Der olfaktorischen Funktion werden jedoch wichtige Aufgaben sowohl im täglichen Leben als auch in Gefahrensituationen zuteil. Beispielsweise wird durch angenehme Gerüche beim Essen und Trinken die Speichelsekretion angeregt. Unangenehme Gerüche hingegen warnen uns vor verdorbenen Speisen, indem sie zu Übelkeit und Brechreiz führen können. Auch wird der Mensch von Gerüchen stärker beeinflusst als ihm bewusst ist. Duftstoffe können sowohl Sympathie als auch Antipathie auslösen, nehmen Einfluss auf Stimmung und Emotionen und dienen der Steuerung unseres Sozial- und Sexualverhaltens. Trotz dieser wichtigen Funktionen wird eine Einschränkung des Riechvermögens im Gegensatz zu einer Beeinträchtigung des Seh- oder Hörvermögens häufig nicht realisiert oder es wird einem bestehenden Riechdefizit nicht genügend Beachtung geschenkt. Jedoch können Riechdefizite unsere Lebensqualität in einem erheblichen Maß beeinflussen und sogar die Entwicklung einer Depression hervorrufen (Croy et al., 2014).

Bereits ab einem Alter von 55 Jahren treten bei etwa 25 % der Bevölkerung Defizite im Riechvermögen auf (Hummel et al., 2007a). Hierbei sollten neben chronischen Erkrankungen im Bereich der Nase oder Nasennebenhöhlen, viralen Infekten der oberen Atemwege sowie Schädel-Hirn-Traumata ebenfalls neurodegenerative Erkrankungen als Ursache in Erwägung gezogen werden. In Verbindung mit dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) wird ein eingeschränktes Riechvermögen als fünftes Kardinalsymptom neben den markanten motorischen Funktionseinbußen diskutiert. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei über 95 % der Patienten eine Abnahme der Geruchsfunktion auftritt (Hähner et al., 2009b). In Bezug auf den Verlauf der Erkrankung können Riechdefizite bereits etwa fünf Jahre vor der motorischen Symptomatik beobachtet werden (Berendse et al., 2011). Folglich kann die Testung der olfaktorischen Funktion als ein wichtiges Hilfsmittel sowohl in der Diagnosestellung als auch in der Differentialdiagnostik angesehen werden (Herting et al., 2008).

Seit dem Jahr 2005 ist der MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect®) zur Behandlung des IPS als Monotherapeutikum in der frühen Erkrankungsphase oder als Zusatztherapeutikum (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen zugelassen (AWMF, 2012). Neben der bereits erwiesen symptomatischen Wirkung gibt es Hinweise auf einen neuroprotektiven Effekt, der allerdings nicht eindeutig belegt werden konnte (Olanow et al., 2009). Da erste Anzeichen der Erkrankung unter anderem im Bulbus und Nucleus olfaktorius auftreten, besteht die Möglichkeit, dass diese Strukturen eine Schlüsselrolle in der Entwicklung der Erkrankung

spielen (Braak et al., 2003). Somit könnte ein nachweisbarer Einfluss von Rasagilin auf die olfaktorische Funktion ein weiteres Indiz für einen neuroprotektiven Therapieansatz liefern. Zudem könnte durch eine verbesserte Riechleistung ein beachtenswerter Effekt auf die Lebensqualität der Betroffenen erzielt werden. Ein vermindertes Riechvermögen zählt in der frühen Erkrankungsphase zu den fünf vorherrschenden Beschwerden neben verlangsamten Bewegungsabläufen, Zittern, Steifheitsgefühl sowie Schmerzen (Politis et al., 2010). Aufgrund der demographischen Entwicklung ist in Zukunft mit einer steigenden Anzahl an IPS-Patienten zu rechnen (Bach et al., 2011). Durch die hiermit einhergehende steigende Anzahl an Patienten mit Riechstörungen könnte die Therapiebedürftigkeit einen neuen Stellenwert erlangen. Da aktuell noch kein standardisiertes Behandlungsverfahren bei Riechstörungen in Verbindung mit dem IPS existiert, wäre ein zusätzlicher Nutzen eines bereits bestehenden Therapieansatzes zur Behandlung der Grunderkrankung wünschenswert. Somit könnte vor allem in der frühen Erkrankungsphase die Lebensqualität der Betroffenen ohne weitere therapeutische Belastung verbessert werden.

Fragestellung und Hypothese

Ziel der vorliegenden Studie ist die Beantwortung der Frage, inwiefern sich durch verschiedene medikamentöse Therapieansätze zur Behandlung des IPS Unterschiede in der olfaktorischen Funktion ergeben. Der Fokus liegt hierbei auf dem MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect®). Vorangegangene klinische Beobachtungen und Studien sowie tierexperimentelle Untersuchungen geben Anlass zu der Annahme, dass Rasagilin einen belegbaren Einfluss auf die olfaktorische Sensitivität hat. Dieser Studie liegt daher die Hypothese zugrunde, dass IPS-Patienten unter Rasagilin eine bessere olfaktorische Funktion aufweisen als vergleichbare Patienten ohne Rasagilin.

2 Grundlagen

2.1 Olfaktorische Wahrnehmung

Olfaktorische, trigeminale und gustatorische Komponenten bestimmen die komplexe Sinnes-wahrnehmung "Riechen" (Kühn et al., 2013). Zu den vielfältigen Aufgaben des Geruchssinnes zählen unter anderem die Wahrnehmung von Aromen beim Essen und die Anregung der Speichel- und Magensaftsekretion bei der Nahrungsaufnahme. Unangenehme Gerüche dienen der Warnung vor verdorbenen Speisen sowie der Hygieneüberwachung. Des Weiteren nimmt der Geruchssinn Einfluss auf die Übermittlung sozialer Informationen, das Sexualleben und die Gefühlslage von Menschen (Silbernagel und Despopoulos, 2007).

2.1.1 Das periphere olfaktorische System

Weg der Duftstoffe in die Nase

Duftstoffe können auf zwei Wegen das olfaktorische Epithel in der Nase erreichen. Zum einen gelangen sie bei jedem Atemzug (orthonasales Riechen) in die Nasenhöhle, wobei durch forciertes kurzes Einatmen ("Schnüffeln") eine größere Menge an Duftstoffen das Riechepithel erreichen kann (Hornung et al., 2001). Zum anderen ist der Weg der Duftstoffe durch den Mundraum (retronasales Riechen) beim Essen und Trinken möglich. Orthonasales und retronasales Riechen unterscheiden sich in ihrer Verarbeitung, was auf qualitativ unterschiedliche Sinneseindrücke schließen lässt (Small et al., 2005).

Abbildung 1: Anatomie der Nase: Lage der Regio olfactoria auf der Choncha nasalis superior und des Bulbus olfactorius auf der Lamina cibrosa (Zilles, 2010)

Riechschleimhaut

Die Regio olfactoria nimmt ein ca. 3 cm² großes Areal im Dach jeder Nasenhöhle ein und besteht aus einem mehrreihigen Epithel sowie der bindegewebigen Lamina propria. Das Epithel enthält ca. 10⁷ primäre, bipolare Sinneszellen, die mit ihren Ausläufern das zentrale

Nervensystem erreichen. Diese olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) sind von Stützzellen und Basalzellen umgeben. Bedeckt wird das Epithel von Riechschleim, der durch die in der Lamina propria liegenden Bowman-Drüsen sezerniert wird (Lüllmann-Rauch, 2006). An den dendritischen Fortsätzen der ORN befinden sich Auftreibungen mit Zilien, die in den Riechschleim hineinragen und in deren Plasmamembran die Rezeptorproteine eingebettet sind. Die mikrovillitragenden Stützzellen bilden Haftkomplexe mit den ORN. Basalzellen sind undifferenzierte Stammzellen, mit Hilfe derer eine lebenslange Regeneration des Riechepithels sichergestellt ist (Lüllmann-Rauch, 2006) und dessen Erneuerung in einem 30-60-Tage-Rhythmus erfolgt (Silbernagel und Despopoulos, 2007). Zu den lebenslang regenerationsfähigen olfaktorischen Strukturen zählen sowohl das olfaktorische Epithel als auch die mit dem olfaktorischen System assoziierten Neuronen des zentralen Nervensystems. Aus Gebieten der subventrikulären Zone wandern ständig Zellen in den Bulbus olfactorius, um dort zu Interneuronen zu differenzieren (Curtis et al., 2007).

Abbildung 2: Zellen der Regio olfactoria mit Rezeptorzelle, Stützzellen und Basalzellen (Zilles, 2010)

Absorption der Duftstoffe im Riechschleim

Um den Weg zu den ORN sicherzustellen, müssen die Odorantien zunächst im Riechschleim gelöst werden (Draguhn, 2009). Die Kontaktaufnahme hydrophober Substanzen mit den Zilien im wässrigen Milieu des Riechschleims wird durch **Odorant-Bindungs-Proteine** gewährleistet, die diese reversibel binden (Lüllmann-Rauch, 2006).

Olfaktorische Kodierung

Der Mensch ist in der Lage, über 10.000 strukturell unterschiedliche Gerüche zu identifizieren. Die hierzu nötigen Geruchsrezeptoren, die aus sieben Transmembranproteinen bestehen, werden durch eine extrem große Genfamilie kodiert (Buck und Axel, 1991). Beim Menschen sind dies ca. 1.000 Gene, von denen etwa 350 exprimiert werden (Draguhn, 2009). Zudem kodiert jedes Gen nur einen Rezeptorproteintyp und jedes ORN exprimiert höchstwahrscheinlich nur einen dieser Sensortypen (Witt und Hansen, 2009). Da ein Duftstoff aus verschiedenen Molekülanteilen besteht, werden bei der Geruchswahrnehmung verschiedene Rezeptoren angesprochen. Andererseits ist es auch möglich, dass verschiedene Duftstoffe denselben Rezeptortyp aktivieren. Durch die spezifische Aktivierung der ORN kommt es zu einem duftstoffcharakteristischen Erregungsmuster (Malnic et al., 1999).

Signaltransduktion

Nach Bindung der Duftmoleküle an die spezifischen Rezeptorproteine wird der chemische Impuls in einen elektrischen Impuls überführt. Durch die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren kommt es zur Aktivierung der Adenylylcyclase und somit zur Synthese von cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat), das als Second Messenger die Öffnung von Kationenkanälen bewirkt (Calcium- und Natriumeinstrom). Durch den Calciumeinstrom kommt es zur weiteren Öffnung eines calciumaktivierten Chloridkanals (Chloridausstrom). Die Öffnung dieser Ionenkanäle führt zu einer Depolarisation der Zelle. Beim Überschreiten des Schwellenpotenzials wird ein Aktionspotenzial generiert, welches über das Axon der Sensorzelle bis in den Bulbus olfaktorius geleitet wird (Witt und Hansen, 2009).

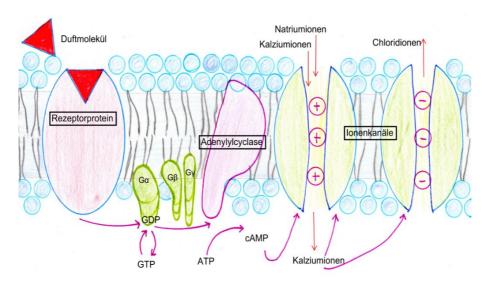


Abbildung 3: Vorgänge bei der G-Protein-aktivierten Signaltransduktionskaskade (mod. Abb. nach Witt und Hansen, 2009)

Von der Riechschleimhaut zum Bulbus olfactorius

Die gebündelten Axone der ORN bilden die **Fila olfactoria**, die zusammen als **Nervus olfactorius** (I. Hirnnerv) bezeichnet werden. Diese nichtmyelinisierten Fasern werden von besonderen olfaktorischen Hüllzellen umgeben, die eine Position zwischen Schwann-Zellen (periphere Glia) und Astrozyten (zentrale Glia) einnehmen. Der Weg der Fila olfactoria führt durch die Lamina cibrosa des Siebbeins in den Bulbus olfactorius (Zilles, 2010).

2.1.2 Das zentrale olfaktorische System

Aufbau des Bulbus olfactorius

Der Bulbus olfactorius stellt eine Region des Paläocortex, dem entwicklungsgeschichtlich ältesten Rindenareal dar und weist ebenso wie die kortikalen Gebiete des zentralen Nervensystems eine laminare Schichtung auf. Im **Stratum fibrosum externum** gelangen die Fasern des Nervus olfactorius in den Bulbus olfactorius. Im **Stratum glomerulosum** befinden sich die olfaktorischen Glomeruli, die von periglomerulären Zellen und anderen Interneuronen umgeben werden. Das **Stratum plexiforme externum** enthält die Zellkörper der Büschelzellen, das **Stratum mitrale** jene der Mitralzellen. Weitere Interneurone sind im **Stratum plexiforme internum** (Vertikal- und Horizontalzellen) sowie im **Stratum granulosum** (Körnerzellen, Golgi-Zellen und Blane-Zellen) zu finden (Zilles, 2010).

Verbindungen im Bulbus olfactorius

Primäre Sinneszellen mit gleichem Rezeptortyp konvergieren mit ihren Axonen in jeweils einem olfaktorischen Glomerulus, in dem sie Synapsen mit den Dendriten von Mitral- bzw. Büschelzellen bilden. Die periglomerulären Zellen erhalten ebenfalls Afferenzen der primären Sinneszellen und stehen mit Büschel- und Mitralzellen über dendro-dendritische Synapsen in Kontakt (Zilles, 2010). Weitere Interneurone, insbesondere die Körnerzellen, dienen der Kontrastverschärfung des Riecheindrucks. Axonkollateralen der Mitralzellen ziehen zu den Körnerzellen, die wiederum die Aktivität der Mitralzellen (rekurrente Verschaltung) und benachbarter Glomeruli hemmen (laterale Hemmung) (Draguhn, 2009). Wichtige Neurotransmitter der synaptischen Verbindungen im Bulbus olfactorius sind Glutamat (Mitralzellen: exzitatorische Wirkung), GABA (Interneurone: inhibitorische Wirkung) und Dopamin (nicht-GABA-erge periglomeruläre Zellen und Büschelzellen: inhibitorische Wirkung) (Zilles, 2010).

Zentrale Riechbahnen

Die Axone der Mitral- und Büschelzellen bilden den Tractus olfactorius, der den Bulbus olfactorius mit weiteren Gebieten des Paläo- und Neocortex verbindet. Noch im Verlauf des Tractus olfactorius befindet sich der Nucleus olfactorius anterior (Regio retrobulbaris), dessen Axone über die Comissura anterior die Mitral- und Büschelzellen des kontralateralen Bulbus olfactorius inhibieren (Mense, 2007). Der Hauptweg der Riechbahn verläuft über den Tractus

olfactorius lateralis zu sekundär olfaktorischen Strukturen (olfaktorischer Cortex), zu denen der piriforme Cortex, der entorhinale Cortex sowie Teile der Amygdala zählen. Fasern aus diesen Rindenarealen ziehen wiederum weiter zur Inselrinde und zum orbitofrontalen Cortex, der als wichtigster und flächenmäßig größter Projektionsort gilt (Witt und Hansen, 2009) und der wahrscheinlich für die bewusste Wahrnehmung von Gerüchen verantwortlich ist (Mense, 2007). Weitere direkte und indirekte Verbindungen bestehen zwischen olfaktorischem Cortex und Hypothalamus sowie limbischem System (Hippocampus und Amygdala). Auf diese Weise nimmt unser Riechvermögen Einfluss auf die Steuerung der Nahrungsaufnahme (Hypothalamus), Emotionen (Amygdala) und Gedächtnis (enthorinaler Cortex, limbisches System) (Draguhn, 2009). Eine Besonderheit der Geruchsbahn besteht darin, dass die sensorischen Afferenzen zunächst nicht im Thalamus umgeschaltet werden, wodurch auch keine Filterung und Überprüfung der olfaktorischen Information durch diesen erfolgt (Witt und Hansen, 2009).

2.1.3 Das trigeminale System

Der Nervus trigeminus (V. Hirnnerv) enthält hauptsächlich somatoafferente Fasern und ist für das Berührungs-, Tast- sowie Schmerzempfinden im Bereich des Nasen-Rachen-Raumes verantwortlich (Schünke et al., 2006). Das trigeminale (somatosensorische) System und das olfaktorische (chemosensorische) System sind eng miteinander verknüpft, sodass die überwiegende Mehrheit an Odorantien beide Systeme stimuliert. Das trigeminale System reagiert mit freien Nervenendigungen in der Nasenschleimhaut besonders auf aggressive Reize. Somit kann sich der Körper durch reflexartige Unterbrechung der Inspiration vor der Inhalation potenziell lebensbedrohlicher Substanzen schützen (Hummel und Livermore, 2002). Bei der Testung auf eine vorliegende Riechstörung (Ableitung olfaktorisch evozierter Potenziale) dient beispielsweise Phenylethylalkohol als nahezu reiner Olfaktoriusreizstoff, wohingegen das geruchslose Kohlendioxid eine fast ausschließlich trigeminale Wirkung zeigt (Hummel et al., 2000).

2.1.4 Riechstörungen

Einschränkungen im Riechvermögen betreffen im Laufe des Lebens einen Großteil der Bevölkerung. Ab dem Alter von etwa 55 Jahren leiden bereits etwa 25% der Bevölkerung unter einer Riechminderung (Hummel et al., 2007a), deren Anzahl mit steigendem Lebensalter weiter zunimmt (Murphy et al., 2002).

Ätiologie

Riechstörungen können gemäß ihrer Ursachen in sinunasale und nicht-sinunasale Störungen unterteilt werden. Die sinunasalen Riechstörungen stellen hierbei mit 72% gegenüber den

nicht-sinunasalen Riechstörungen mit 28% die Mehrheit der Erkrankungsform dar (Damm et al., 2004).

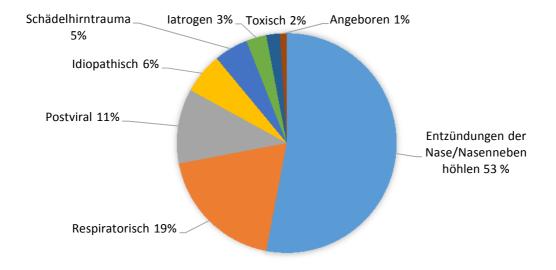


Abbildung 4: Häufigkeit und Ursachen von sinunasalen und nicht-sinunasalen Riechstörungen (mod. Abb. nach Damm et al., 2004)

Sinunasal bedingte Riechstörungen treten eher schleichend im Verlauf von Monaten und Jahren auf (Kühn et al., 2013). Sie können Folge eines entzündlichen Geschehens mit infektiösem (chronische Infektion der Nase oder Nasennebenhöhlen) und nicht-infektiösem (Allergie) Hintergrund sein. Des Weiteren können anatomische Besonderheiten wie eine ausgeprägte Septumdeviation oder Schwellungszustände der Schleimhaut Ursache einer verminderten Riechleistung sein. Somit steht bei den sinunasalen Riechstörungen eine Erkrankung des oberen Respirationstraktes im Vordergrund (Förster et al., 2004).

Nicht-sinunasale Riechstörungen haben ihre Ursache in der Schädigung des olfaktorischen Systems (Riechepithel, Riechbahn). Hierzu zählen die postviralen Riechstörungen, die in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit Infekten der oberen Luftwege auftreten und wahrscheinlich durch eine direkte Schädigung der ORN entstehen. Posttraumatische Riechstörungen treten unmittelbar nach einem Kopftrauma (Schädelhirntrauma oder Trauma im Bereich der Nase und des Mittelgesichtes) durch Abriss der Fila olfactoria bzw. einer Kontusion des Bulbus olfactorius auf. latrogen kann eine Riechstörung nach endonasalen oder auch neurochirurgischen Eingriffen auftreten. Des Weiteren sind die toxischen Riechstörungen zu nennen, die nach akuter oder chronischer Exposition von Noxen (Metallen, Gasen, Lösungsmittel, Medikamente) auftreten können. Bei einer angeborenen Riechstörung zeigt die Anamnese eine zeitlebens vorhandene Riechminderung. Des Weiteren sollte eine internistische (z.B. Diabetes mellitus), neurologische (z.B. Morbus Parkinson) oder psychiatrische

Ursache (z.B. Schizophrenie) der Riechstörung in Erwägung gezogen werden (Förster et al., 2004).

Die Begriffserklärungen von quantitativen und qualitativen Riechstörungen sind in Abbildung 5 aufgeführt. Hinzuzufügen ist, dass unter einer **kompletten Anosmie** der vollständige Verlust des Riechvermögens ohne jegliches Restriechvermögen zu verstehen ist. Die Definition **funktionelle Anosmie** umfasst sowohl den kompletten Verlust des Riechvermögens als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung, die allerdings im Alltag kaum von Nutzen ist. Unter der **partiellen Anosmie** ist eine deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem bestimmten oder mehreren Duftstoff(en) ohne pathologische Bedeutung zu verstehen (Förster et al., 2004).

Quantitative Riechstörungen

- •Hyperosmie: erhöhte Empfindlichkeit
- •Normosmie: normale Empfindlichkeit
- •Hyposmie: verminderte Empfindlichkeit
- Anosmie: komplette Anosmie, funktionelle Anosmie, partielle Anosmie

Qualitative Riechstörungen

- Parosmie: veränderte Wahrnehmung in Gegenwart einer Reizquelle
- Phantosmie: Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle
- •Pseudoosmie: Geruchsillusion
- •Olfaktorische Intoleranz: übersteigerte subjektive Empfindlichkeit
- Agnosie: Verlust/Fehlen der Fähigkeit wahrgenommene Gerüche zu erkennen

Abbildung 5: Terminologie quantitativer und qualitativer Riechstörungen (Förster et al., 2004)

Therapie von Riechstörungen

Mehr als 79.000 Patienten mit Riechstörungen werden in deutschen Kliniken mit regional sehr unterschiedlichen Konzepten behandelt. Hierbei können pharmakologische von operativen sowie alternativen Therapieoptionen (Riechtraining, Akupunktur) unterschieden werden (Damm et al., 2004).

Bei sinunasalen Riechstörungen sind konservative und operative Behandlungsformen etabliert. Bei der Behandlung durch topische und systemische Steroide oder Antibiotika steht die Therapie von Entzündungen oder Infektionen im Vordergrund. Bei Riechstörungen mit anatomisch-respiratorischen Hintergründen kann durch eine chirurgische Therapie (Nasennebenhöhlenoperation, Septumplastik oder Muschelchirurgie) eine verbesserte Nasenatmung erreicht werden (Förster et al., 2004).

Bei nicht-sinunasalen Riechstörungen konnte sich bis dato keine medikamentöse Therapie durchsetzen. Jedoch gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit von Caroverin (Quint et al., 2002),

Alpha-Liponsäure (Hummel et al., 2002a) und Akupunktur (Michael, 2003). Große kontrollierte Studien stehen jedoch noch aus. Bei kongenitalen Riechstörungen stehen gegenwärtig noch keine Therapiemaßnahmen zur Verfügung (Hummel, 2003). Im Bereich der postviralen und posttraumatischen Riechstörungen konnte durch die Anwendung eines Riechtrainings eine Verbesserung der Riechleistung belegt werden (Hummel et al., 2009; Damm et al., 2014).

Ebenso ließ sich der positive Effekt eines Riechtrainings bei Patienten mit IPS beobachten (Hähner et al., 2013c). Zudem konnte in Verbindung mit der Tiefenhirnstimulation im Bereich des Nucleus subthalamicus eine Verbesserung in der Diskrimination von Düften aufgezeigt werden (Hummel et al., 2005). Eine zusätzliche therapeutische Wirkung auf die Riechleistung durch den Einsatz von Dopaminergika konnte nicht belegt werden (Roth et al., 1998; Rösser et al., 2008).

2.2 Parkinson-Syndrome

Bereits im Jahr 1817 beschrieb der englische Landarzt James Parkinson in "An Essay on the Shaking Palsy" Zitterbewegungen bei verminderter Muskelkraft. Dabei besteht der Drang, den Rumpf vorzubeugen und vom Gehen zum Laufschritt überzuwechseln. Sinne und Verstand beschreibt Parkinson als unversehrt (Parkinson, 1817). Diese typischen Symptome einer Krankheit, die er als Schüttellähmung deklarierte, wurden sodann nach ihm benannt.

2.2.1 Symptome

Gemäß den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird ein Parkinson-Syndrom durch das Vorliegen einer Akinese und eines der unterschiedlich gewichteten Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor sowie posturale Instabilität definiert, die nachfolgend näher beschrieben werden (AWMF, 2012).

Akinese

Die Akinese als obligates Symptom beschreibt eine Verlangsamung der Bewegungsabläufe (Bradykinese) bis hin zur völligen Bewegungslosigkeit. Im klinischen Bild zeigen sich Startschwierigkeiten bei der Ausführung von Willkürbewegungen sowie Bewegungsblockaden während der normalen flüssigen Bewegungsabfolge (Freezing). Des Weiteren können eine verminderte Mimik (Maskengesicht) und eine monotone Stimme auftreten. Die verminderte Feinmotorik der Hände macht sich beim Schreiben durch eine Mikrographie bemerkbar (Berlit, 2013).

Rigor

Als Rigor wird eine Erhöhung des Muskeltonus bezeichnet, von der Agonisten und Antagonisten gleichermaßen betroffen sind. Das Zahnradphänomen äußert sich durch einen

wächsernen Widerstand der Extremitäten oder des Kopfes bei passiver Bewegung (Schwarz und Storch, 2007). Patienten nehmen den Rigor als Muskelsteife in Armen und Beinen wahr, zu der durch die erhöhte Muskelspannung ebenfalls Schmerzen auftreten können.

Ruhetremor

Das Symptom Tremor wird definiert als unwillkürlich rhythmische Oszillation eines oder mehrerer Körperteile. Der typische Parkinson-Tremor tritt insbesondere bei Ruhe und mit einer Frequenz von 4-6 Hz auf (Schwarz und Storch, 2007). Während innere Anspannung oder Stress das Ruhezittern verstärken kann, nimmt dieses bei willkürlichen Bewegungen oder im Schlaf deutlich ab. Das Ruhezittern ist häufig an den Extremitäten zu beobachten, wobei jenes im Bereich der Hände auch als "Pillendreher-Tremor" bezeichnet wird (Berlit, 2013).

Posturale Instabilität

Störungen der Haltungs- und Stellreflexe machen sich durch Unsicherheit der Patienten beim Stehen und Gehen sowie durch Stürze bemerkbar. Dieses Symptom tritt überwiegend im späteren Verlauf der Erkrankung auf (Schwarz und Storch, 2007).

Hyposmie

Bei mehr als 95 % der an Parkinson erkrankten Patienten kann eine Störung der olfaktorischen Funktion beobachtet werden (Hähner et al., 2009b). Somit stellt eine Einschränkung des Riechvermögens ein weit verbreitetes Symptom dar und kann im Initialstadium der Erkrankung noch häufiger als das Kardinalsymptom Ruhetremor beobachtet werden (Daum et al., 2000). In Bezug auf den Verlauf der Erkrankung können diese Riechdefizite bereits etwa fünf Jahre vor den motorischen Funktionseinbußen auftreten (Berendse et al., 2011) und stellen möglicherweise sogar das erste Symptom der Erkrankung dar (Hähner et al., 2007). Zudem kann man festhalten, dass eine Hyposmie mit einem erhöhten Risiko an Parkinson zu erkranken assoziiert ist (Ponsen et al., 2004, Ponsen et al., 2009; Ross et al., 2008).

Weitere nicht motorische Symptome

Das Parkinson-Syndrom kann sich neben den geschilderten Bewegungsstörungen ebenfalls durch die nachfolgend aufgezählten fakultativen Begleitsymptome bemerkbar machen (AWMF, 2012):

- Sensorische Symptome (Dysästhesien, Schmerzen)
- Vegetative Symptome (Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Blasen- und Darmfunktion sowie sexueller Funktionen)
- Psychische Symptome (vor allem Depression), Schlafstörungen
- Kognitive Symptome (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz).

2.2.2 Häufigkeit und Erkrankungsformen

Das Parkinson-Syndrom zählt mit 300.000 Betroffenen in Deutschland zu einer der am häufigsten auftretenden Erkrankung des Nervensystems (Vieregge, 2008). Bei den über 65-Jährigen beläuft sich die Prävalenz in Europa auf 1.800 pro 100.000 Einwohner. Bei den 85 bis 89-Jährigen erhöht sich der Wert auf 2.600 pro 100.000 Einwohner (De Rijk et al., 2000). Durch den demographischen Wandel ist in Zukunft mit einer weiter steigenden Zahl von Patienten zu rechnen (Bach et al., 2011).

Man differenziert die Erkrankungsformen dahingehend, dass man zwischen dem idiopathischen Parkinson-Syndrom, der genetischen Form des Parkinson-Syndroms, dem Parkinson-Syndrom im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome) sowie den symptomatischen (sekundären) Parkinson-Syndromen unterscheidet (AWMF, 2012). Bei den sekundären Parkinson-Syndromen liegt der Bewegungsstörung eine nicht-neurologische Störung zugrunde.

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

- Akinetisch-rigider Typ
- Tremordominanztyp
- Äquivalenztyp

Genetische Formen des Parkinson-Syndroms

•Park 1-18

Parkinson-Syndrome im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen

- Multisystematrophie
- Progressive supranukleäre Blickparese
- Kortikobasale Degeneration
- •Demenz vom Lewy-Körper-Typ

Symptomatische Parkinson-Syndrome

- Medikamenteninduziert
- Tumorbedingt
- Posttraumatisch
- Toxininduziert
- Entzündlich
- Metabolisch

Abbildung 6: Klassifikation der Parkinson-Syndrome (Schwarz und Storch, 2007)

Im Vordergrund dieser Arbeit steht das **idiopathische Parkinson-Syndrom**, welches etwa 80 % aller Parkinson-Syndrome ausmacht (Hughes et al., 2002). Der **akinetisch-rigide Typ** ist gekennzeichnet durch Bewegungsarmut und Muskelsteife. Bei diesen Patienten lässt sich eine leicht nach vorne gebeugte Körperhaltung mit angewinkelten Armen beobachten. Im Gangbild sind eine ausgeprägte Schrittverkürzung mit vermehrter Wendeschrittzahl sowie ein reduziertes Mitschwingen der Arme zu erkennen. Wenn das Zittern in Ruhe überwiegt, spricht

man vom **Tremordominanztyp**. Liegen alle Symptome gleich stark vor, handelt es sich um den **Äquivalenztyp** (Berlit, 2013). Der Temordominanztyp weist eine günstigere Langzeit-prognose mit einer langsameren Progression als der akinetisch-rigide Typ und der Äquivalenztyp auf (Fahn, 2003).

Eine weitere mögliche Klassifikation kann entsprechend pathologischer Kriterien in Synukleinopathien und Tauopathien erfolgen. Abbildung 7 zeigt die entsprechenden Erkrankungsformen.

Synukleinopathien •Idiopathisches Parkinson-Syndrom •Multisystematrophie •Demenz vom Lewy-Körper-Typ Tauopathien •supranukleäre Blickparese •Kortikobasale Degeneration

Abbildung 7: Synukleinopathien und Tauopathien (Schwarz und Storch, 2007)

2.2.3 Ätiopathogenese

Die Ursache für die Entwicklung einer Parkinsonerkrankung konnte bisher nicht ausreichend konstatiert werden. Wenn man von einer multifaktoriellen Genese ausgeht, besteht eine Wechselwirkung zwischen Alter, Genetik und Umwelt. Zu möglichen molekularen und zellulären Aspekten der Pathogenese des IPS zählen unter anderem oxidativer Stress, Exzitotoxizität, Störung der Calcium-Homöostase, Apoptose, entzündliche Reaktionen sowie Protein-Aggregation (Gerlach et al., 2007).

Im Zentrum der Parkinson-Erkrankung steht eine Veränderung der neuronalen Aktivität in der Basalganglienschleife. Zu den Basalganglien zählen anatomisch gesehen das **Striatum** und das **Pallidum** (Globus pallidus internus et externus). Das Striatum setzt sich zusammen aus **Nucleus caudatus** und **Putamen**, die einerseits durch die Capsula interna getrennt sind, andererseits aber auch über feine Streifen grauer Substanz verbunden bleiben. Aus diesen anatomischen Gegebenheiten rührt der Name "Streifenkörper". Im weiteren Sinne können aufgrund ihrer engen funktionellen Beziehung die **Substantia nigra** (Pars compacta et reticularis) und der **Nucleus subthalamicus** zu den Basalganglien gezählt werden (Mense, 2007). Die Basalganglien nehmen eine zentrale Rolle in der Steuerung der Bewegungsabläufe ein. Ausgehend von der Großhirnrinde verläuft eine komplexe Regelschleife über die Basalganglienkerne sowie den Thalamus zurück zum Großhirn (Schwarz und Storch, 2007).

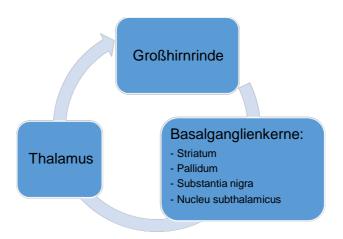


Abbildung 8: Basalganglienschleife

Grundsätzlich kann man zwischen direktem und indirektem Weg der Bewegungsimpulse differenzieren (Abbildung 9). Auf dem direkten Weg (grün) hemmt das Striatum den Globus pallidus internus und die Pars reticularis der Substantia nigra, welche eine motorikhemmende Funktion ausüben. Sie inhibieren den Thalamus und somit die Aktivität im motorischen Kortex. Demnach besitzt das Striatum über den direkten Weg eine motorikfördernde Wirkung. Auf dem indirekten Weg (rot) hemmt das Striatum den Globus pallidus externus, einem motorikfördernden Kern, der wiederum hemmend auf den Nucleus subthalamicus wirkt. Dieser wirkt hingegen erregend auf den Globus pallidus internus und die Pars reticularis der Substantia nigra. Somit hat das Striatum auf dem indirekten Weg eine motorikhemmende Funktion. Die Kontrolle der beiden Wege erfolgt über Verbindungen zwischen der Pars compacta der Substantia nigra und dem Striatum mittels dem Neurotransmitter Dopamin (gelb). Über D2-Rezeptoren wird der motorikhemmende Anteil inhibiert und über D1-Rezeptoren wird der motorikfördernde Anteil aktiviert. Der Pars compacta der Substantia nigra ist demnach eine motorikfördernde Funktion zuzusprechen (Mense, 2007). Durch die Degeneration von dopaminergen Zellen kommt es bei der Parkinson-Erkrankung zu einem Dopaminmangel im Striatum, woraus eine Hyperaktivität des indirekten, inhibitorischen Weges und eine Unterdrückung des direkten, exzitatorischen Weges resultiert (Benninghoff und Drenckhahn, 2008).

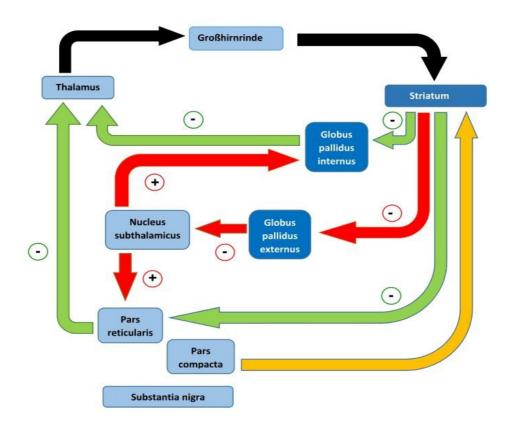


Abbildung 9: Verbindungen zwischen motorischen Kortexarealen und Basalganglien (mod. Abb. nach Mense, 2007)

Wesentliche neuropathologische Kriterien des IPS sind eine Depigmentierung der Substantia nigra sowie die Existenz von Lewy-Körperchen (Gerlach, 2007). Der Verlust der Pigmentierung kommt durch die Degeneration dopaminproduzierender, neuromelaninhaltiger Zellen zustande. In den verbleibenden dopaminergen Neuronen finden sich runde, zytoplasmatische Einschlusskörperchen, die vor allem aus dem Protein α-Synuklein bestehen (Pollanen et al., 1993). Immunhistochemisch konnte eine stadienhafte, kaudokraniale Ausbreitung von Lewy-Körperchen aufgezeigt werden, die in den neuropathologischen Stadien nach Braak beschrieben wird (Braak et al., 1999; Braak et al., 2002; Braak et al., 2003). Während den präsymptomatischen Phasen 1 und 2 sind die Einschlusskörperchen im Bereich der Riechnerven (Nervus und Bulbus olfactorius), in Teilen der Brücke (pontines Tegmentum) und des unteren Hirnstammes (motorischer Kern des Nervus vagus et glossopharyngeus) zu finden. In den Phasen 3 und 4 überschreiten wahrscheinlich die meisten Patienten die Schwelle zur symptomatischen Phase und die pathologischen Veränderungen breiten sich ebenfalls auf die Substantia nigra und andere Kerne des Mittel- und Vorderhirns aus. In den Endphasen 5 und 6 tritt der Prozess im Neocortex auf (Braak et al., 2002). Als Hauptausgangspunkt des Krankheitsprozesses kann neben den olfaktorischen Strukturen der motorische Kern des Nervus vagus in Erwägung gezogen werden (Del Tredici et al., 2002).

Abbildung 10: Stadien nach Braak (Doty, 2012)

2.2.4 Diagnose

In der Regel beginnen die Symptome des IPS schleichend und unspezifisch. Man nimmt an, dass erst wenn 30-70 % der dopaminproduzierenden Zellen abgestorben sind, erste motorische Symptome auftreten (Schwarz und Storch, 2007). Erste Krankheitszeichen können in Form von Obstipationsneigung, Störung des Riechvermögens, Schlafstörung, Kopfschmerzen, vorzeitiger Ermüdbarkeit, Herzschmerzen, Nacken- und Rückenschmerzen sowie depressiver Verstimmungen auftreten. Somit ist das prämotorische Frühsymptom des IPS differentialdiagnostisch vieldeutig (Vieregge, 2008).

Die Diagnose der Parkinson-Krankheit erfolgt klinisch gemäß den Kriterien der englischen Hirnbank (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria). Vorliegen muss demnach eine obligate Bradykinese und mindestens eines der folgenden Symptome: Ruhetremor und/oder Muskelrigor und/oder posturale Instabilität (Hughes et al., 2002), welche naturgemäß nicht durch eine Störung des visuellen, vestibulären, zerebellären oder propriozeptiven Systems verursacht sein darf (Litvan et al., 2003). Die endgültige Diagnose erfolgt durch Ausschluss von Differentialdiagnosen sowie unter Berücksichtigung unterstützender Faktoren. Zu diesen zählen beispielsweise ein einseitiger Beginn und/oder persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf sowie ein eindeutiges Ansprechen auf L-Dopa (AMWF, 2012).

Die nachfolgend aufgeführten Zusatzuntersuchungen sollen ebenfalls bei der Diagnosestellung behilflich sein.

An **Laboruntersuchungen** ist bei Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr die Bestimmung von Kupfer und Coeruloplasmin im Serum zum Ausschluss eines Morbus Wilson üblich (Vieregge, 2008).

Durch eine **Kernspintomographie** (MRT) kann eine in-vivo-Darstellung der Basalganglien in den Standard-Gewichtungen T1, T2 und der Protonengewichtung erfolgen. Hierbei können Auffälligkeiten beobachtet werden, die auf Differentialdiagnosen wie die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blickparese sowie die kortikobasale Degeneration hinweisen können (Schwarz und Storch, 2007).

Mit einem **L-Dopa-Test** kann überprüft werden, ob das Parkinson-Syndrom empfindlich auf L-Dopa-Gabe ist und daher auf eine nigrostriatale Funktionsstörung zurückgeführt werden kann. Hierzu wird der motorische Punktwert der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) vor und nach L-Dopa-Gabe bestimmt. Bei einer mehr als 20 % igen Verbesserung wird ein L-Dopa-sensitives Parkinson-Syndrom diagnostiziert (Schwarz und Storch, 2007).

In der molekularen Bildgebung haben sich die **Positronen-Emissions-Tomographie** (PET) und die **Single-Photonen-Emissions-Computertomographie** (SPECT) zur Untersuchung der dopaminergen Neurotransmission der nigro-striatalen Synapse etabliert. Mit diesen Untersuchungsmethoden lassen sich präsynaptische dopaminerge Neuronen und postsynaptische Dopamin-D2-Rezeptoren darstellen. Beide Verfahren dienen der Zuordnung des Parkinson-Syndroms bei diagnostischen Problemen und der Frühdiagnose (Schwarz und Storch, 2007).

Die transkranielle Sonographie der Substantia nigra zeigt ein charakteristisches echoreiches Areal bei 91-100 % der IPS-Patienten (Berg et al., 1999; Walter et al., 2004). Die signifikant größere Substantia nigra-Echogenität befindet sich kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite und ist unabhängig vom klinischen Prädominanztyp, Alter des Patienten, Krankheitsdauer und -schwere (Walter et al., 2007). Zudem konnte beobachtet werden, dass eine vergrößerte Hyperechogenität der Substantia nigra das am häufigsten auftretende Ausgangszeichen gefolgt von einer milden Parkinson-Symptomatik sowie einer Hyposmie ist (Lerche et al., 2014).

Die olfaktorische Testung kann zur Frühdiagnostik eines Parkinson-Syndroms nützlich sein, da eine Hyposmie meist sehr früh oder sogar schon Jahre vor der motorischen Symptomatik auftritt (Sommer et al., 2004) und bei über 95 % der Patienten mit IPS vorliegt (Hähner et al., 2009b). Eine differentialdiagnostische Zuordnung ist in diesen frühen Stadien jedoch nicht möglich, da eine Einschränkung im Riechvermögen neben dem IPS auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie beispielsweise der Alzheimer-Demenz beobachtet werden kann. Ebenso zeigt sich kein Unterschied in der Riechfunktion zwischen den Subtypen der Parkinsonerkrankung (Müller et al., 2002). Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom wie der Multisystematrophie weisen zu Beginn der Erkrankung mitunter eine normale Riechfunktion auf und werden im Verlauf ebenfalls hyposmisch. Eine differentialdiagnostische Abgrenzung ist ebenfalls zur progressiven supranukleären Blickparese oder zur kortiko-

basalen Degeneration möglich, da diese Patienten in der Regel über ein fast uneingeschränktes Riechvermögen verfügen (Wenning et al., 1995). Daher besitzt die olfaktorische Testung sowohl frühdiagnostische als auch differentialdiagnostische Bedeutung.

2.2.5 Klinischer Verlauf

Das IPS ist eine langsam progrediente Erkrankung, die bezüglich des Grades an Beweglichkeit und Mobilität in die Stadien nach Hoehn und Yahr (1967) gemäß Tabelle 1 eingeteilt werden kann.

Stadium 0	Kein Hinweis auf Parkinson-Syndrom		
Stadium I	Einseitiger Befall		
Stadium I,5	Einseitiger und axialer Befall		
Stadium II	Beidseitiger Befall ohne Störung der Stellreflexe		
Stadium II,5	Beidseitiger Befall mit leichter Störung der Stellreflexe bei Retropulsion		
Stadium III	Beidseitiger Befall und posturale Instabilität		
Stadium IV	Patient benötigt Hilfe bei Verrichtung des täglichen Lebens		
Stadium V	Pflegebedürftig, häufig rollstuhlpflichtig		

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (modifizierte Form)

2.2.6 Therapie

Grundlage der Pharmakotherapie bildet das Transmittersystem im zentralen Nervensystem. Wichtige Botenstoffe zum Informationsaustauch sind Dopamin, Acetylcholin und Glutamat, durch deren Gleichgewicht eine koordinierte Bewegung zustande kommen kann (Abbildung 11). Dopamin wird in der Substantia nigra pars compacta als aktivierender Botenstoff freigesetzt. Abbau und Inaktivierung erfolgen mit Hilfe der Enzyme Monoaminooxidase (MAO) und Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT). Die Botenstoffe Acetylcholin und Glutamat weisen hemmende Wirkung in der Signaltransduktion auf. Bei Patienten mit IPS kommt es durch den Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta zu einem Dopaminmangel im Bereich des Striatum, der zu den Minussymptomen Hypokinese/Akinese und Störung der Stellreflexe führt. Das Überwiegen der cholinergen Komponente führt wiederum zu den Plussymptomen Tremor und Rigor (Berlit, 2013).

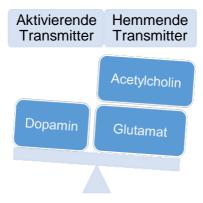


Abbildung 11: Aktivierende und hemmende Transmitter

Nachfolgend aufgeführte Medikamentengruppen haben ihren Ansatz in der symptomatischen Therapie motorischer Symptome. Hierbei stellen Dopaminersatzstrategien die Hauptsäulen der pharmakologischen Behandlung der Erkrankung dar (Baas et al., 2013). Kurative sowie neuroprotektive Therapieformen liegen bis dato noch nicht vor.

Anticholinergika zählen zu den ersten eingesetzten Arzneimitteln in der Behandlung des IPS. Ihre Wirkung beruht auf der Reduzierung der cholinergen Überaktivität und somit einer Aktivitätssteigerung der verbleibenden dopaminergen Neuronen (Gerlach et al., 2007). Aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils werden sie heutzutage nur noch selten eingesetzt.

Mit **L-Dopa** nehmen viele Patienten eine Vorstufe von Dopamin ein, da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Um die Wirkung des Präparates zu erhöhen und die Nebenwirkungen gering zu halten, werden L-Dopa-Präparate stets mit einem peripheren Decarboxylase-Hemmer kombiniert, der die Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin im Darm und der Blutbahn verhindert (Le Witt, 2008). L-Dopa stellt das wirksamste orale Medikament in der Behandlung des IPS dar (Baas et al., 2013) und wird in allen Stadien der Erkrankung eingesetzt (AMWF, 2012). Ein L-Dopa-Spätsyndrom kann in Form von Motorfluktuationen und Dyskinesien auftreten. Dies äußert sich durch den Wechsel von absoluter Bewegungsunfähigkeit zu ausgeprägter unwillkürlicher Beweglichkeit (Schwarz und Storch, 2007).

Dopaminagonisten haben ihren Angriffspunkt an striatalen Dopamin-Rezeptoren und ahmen auf diese Weise die Wirkung von Dopamin effektiv nach. Dopaminagonisten werden häufig mit L-Dopa kombiniert, um einen L-Dopa sparenden Effekt zu erzielen. Des Weiteren kann in der initialen Behandlung das Risiko von auftretenden Dyskinesien reduziert werden (Rascol et al., 2000).

COMT-Hemmer sind in der Kombination mit L-Dopa bei motorischen Wirkungsfluktuationen zugelassen (AMWF, 2012). Das Enzym COMT befindet sich vorwiegend außerhalb des Gehirns in der Darmschleimhaut sowie in der Leber und in Blutzellen. Die Anwendung eines

COMT-Hemmers als Additivpräparat verringert den vorzeitigen Abbau von L-Dopa, sodass dieses vermehrt in das zentrale Nervensystem gelangen kann (Lüllmann et al., 2010).

Als weitere Medikamentengruppe sind **NMDA-Antagonisten** zu nennen, die das Ungleichgewicht der Transmitter beeinflussen, indem sie die Bindungsstellen am Glutamatrezeptor vom N-Methyl-D-Aspartat-Typ besetzen. Auf diese Weise wird die glutamaterge Überfunktion gehemmt (Gerlach, 2007).

Das Enzym MAO bewerkstelligt den Abbau von Dopamin im Gehirn. Mit der Verabreichung eines MAO-B-Hemmers lässt sich die Inaktivierung von Dopamin im synaptischen Spalt hemmen und somit die Konzentration des Transmitters erhöhen. Die Wirkstoffe Rasagilin und Selegilin sind zur Behandlung des IPS als Monotherapeutikum in der frühen Erkrankungsphase oder als Zusatztherapeutikum (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen zugelassen (AWMF, 2012). Eine ausführliche Erläuterung zum Wirkstoff Rasagilin erfolgt in Kapitel 2.3.

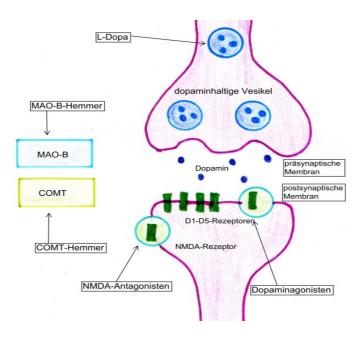


Abbildung 12: Zentrale Ansatzpunkte der medikamentösen Parkinsontherapie (mod. Abb. nach Südmeyer et al., 2011)

Die medikamentöse Therapie des IPS richtet sich nach der Erkrankungsdauer sowie der Schwere der Symptomatik. Als Initialtherapie bei milder Symptomatik kann eine Monotherapie mit einem MAO-B-Hemmer oder dem NMDA-Antagonisten Amantadin erfolgen. Bleibt ein ausreichend symptomatischer Therapieerfolg aus, wird bei Patienten, die jünger als 70 Jahre sind, die additive Gabe eines Dopaminagonisten verordnet. Sobald auch hier kein zufriedenstellendes Therapieergebnis mehr erzielt werden kann, ist eine Kombinationstherapie mit L-Dopa indiziert. Bei multimorbiden Patienten sowie Patienten älter als 70 Jahre sollte bereits

im Frühstadium der Erkrankung eine Monotherapie mit L-Dopa eingeleitet werden (Südmeyer et al., 2011).

Wenn durch die orale Medikation keine zufriedenstellende Reduktion der Symptomatik mehr erreicht werden kann, gibt es noch die Möglichkeit der **Tiefenhirnstimulation** (THS) oder der Therapie mit Medikamentenpumpen. Bei der THS werden Elektroden in den Nucleus subthalamicus oder die Pars interna des Globus pallidus implantiert, mit denen eine reversible und individuell steuerbare elektrische Stimulation der entsprechenden Gehirnregionen erfolgen kann. Die THS ist der konventionellen medikamentösen Therapie überlegen und ist in der Lage, das Auftreten von motorischen Fluktuationen und schwerem Tremor zu vermindern (Deuschl et al., 2006). Posturale Instabilität oder Dysarthrie können jedoch mit dieser Methode nicht behandelt werden (Fasano et al., 2010).

Mit der **L-Dopa-Pumpe** erfolgt mittels einer perkutanen Jejunalsonde eine kontinuierliche Gabe von L-Dopa. Dies führt zu einem gleichmäßigen L-Dopa-Spiegel, der zu einer signifikanten Reduktion von On-Off-Fluktuationen führen kann (Devos et al., 2009).

Die **Apomorphinpumpe** erfordert im Gegensatz zu der L-Dopa-Pumpe keinen operativen Eingriff. Der Wirkstoff wird durch eine subkutan liegende Kanüle kontinuierlich in das Fettgewebe abgegeben. Off-Zeiten können hierdurch um mehr als 50 % verkürzt werden (De Gaspari et al., 2006). Kurze Phasen schlechter Beweglichkeit können durch eine bedarfsorientierte Peninjektion überbrückt werden (Clarke et al., 2009).

Die wichtigsten Säulen der nichtmedikamentösen Therapie bestehen aus Physiotherapie und Logopädie. Hierbei dient die **Krankengymnastik** sowohl dem Erhalt und der Förderung der körperlichen Aktivität als auch der Sturzprophylaxe im späten Erkrankungsstadium. Im Rahmen eines **Sprechtrainings** steht die Stärkung der Muskulatur für das Stimmvolumen, die Atemtechnik sowie der klaren Aussprache im Vordergrund (AWMF, 2012).

2.3 MAO-B-Hemmer Rasagilin

Seit 2005 ist der Wirkstoff Rasagilin (Azilect®) auf dem europäischen Markt zur Therapie des Parkinson-Syndroms zugelassen. Es handelt sich hierbei um einen irreversiblen, hochselektiven Monoaminooxidase-B-Hemmer, der zur Behandlung als Monotherapeutikum in der frühen Erkrankungsphase oder als Zusatztherapeutikum (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen indiziert ist. Rasagilin wird oral in einer Dosis von 1 mg einmal täglich mit oder ohne Levodopa verabreicht angewendet.

2.3.1 Rolle von Monoaminooxidasen

Mitochondriale Monoaminooxidasen sind am Abbau von Dopamin, Noradrenalin, β-Phenethylamin, anderer endogener und exogener Monoamine (Tyramin) sowie tertiärer Amine (dopaminerges Neurotoxin MPTP) beteiligt. Man unterscheidet zwei Isoformen der Monoaminooxidasen (MAO-A und MAO-B), welche sich durch Substratspezifität und Hemmstoffsensitivität unterscheiden. MAO-A-Hemmer erhöhen die Noradrenalinkonzentration und finden Anwendung als Antidepressiva. MAO-B-Hemmer erhöhen die zerebrale Dopamin- und β-Phenethylaminkonzentration. β-Phenethylamin ist in der Lage, die Wirkung von Dopamin zu modulieren (Gerlach et al., 2007). Die vorherrschende Isoform nimmt im Gehirn die MAO-B ein, deren höchste Konzentrationen sich im Bereich der Basalganglien, im Thalamus, im Cortex sowie im Kleinhirn befinden (Freedman et al., 2005).

2.3.2 Pharmakologische Eigenschaften

Die selektive und irreversible Hemmung der MAO-B wird bei Rasagilin (N-propargyl-1-aminoindan) durch die Substanzgruppe der Propargylamine vermittelt. Es kommt zu einer Anreicherung von extrazellulärem Dopamin im Striatum, sodass der Transmitter für eine Signalübertragung im erhöhten Maße zur Verfügung steht. Rasagilin wird rasch resorbiert und erreicht innerhalb von etwa 0,5 Stunden maximale Plasmakonzentrationen. Die absolute Bioverfügbarkeit einer Rasagilin-Einzeldosis beträgt etwa 36 %. Vor der Ausscheidung wird Rasagilin fast vollständig in der Leber metabolisiert. Der Abbau erfolgt durch N-Dealkylierung und/oder Hydroxylierung über das Cytochrom-P450-System. Aktiver Hauptmetabolit ist 1-Aminoindan. Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie über den Harn (62,6 %) und in zweiter Linie über die Faeces (21,8 %). Die klinische Wirkdauer ist von der Rate der Enzymsynthese abhängig (TEVA Pharma GmbH, 2013).

2.3.3 Vergleich zwischen Rasagilin und Selegilin

Die MAO-B-Hemmer Rasagilin und Selegilin unterscheiden sich in ihrem Metabolismus. Rasagilin hat eine 5 bis 10-fach stärkere MAO-B-Hemmung als Selegilin. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung belegen eine Verbesserung der Parkinsonsymptomatik und der Lebensqualität nach der Umstellung von Selegilin auf Rasagilin. Wenn davon ausgegangen wird, dass beide Substanzen lediglich die MAO-B hemmen, hätte es jedoch keinen Unterschied in der Wirkung geben dürfen. Demnach gilt diese Erkenntnis als klinisches Indiz für eine differente Wirkung beider Substanzen (Jost et al., 2008).

2.3.4 Klinische Studien zur Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Rasagilin wurde in groß angelegten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studien sowohl in der frühen Monotherapie (TEMPO- und ADAGIO-Studie) als auch in der Kombinationstherapie (PRESTO- und LARGO-Studie) bei fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom belegt.

In der **TEMPO**-Studie (TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson disease Outpatients) wurden 404 Patienten mit erstmals diagnostiziertem Parkinson-Syndrom ohne vorherige dopaminerge Behandlung untersucht (Parkinson Study Group, 2002). In der **ADAGIO**-Studie (Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once-daily) wurden 1.176 Patienten im frühen Stadium der Erkrankung eingeschlossen (Olanow et al., 2008). Die Studien bestanden jeweils aus drei Armen, wobei die erste Gruppe täglich 1 mg Rasagilin, die zweite Gruppe täglich 2 mg Rasagilin und die dritte Gruppe ein Plazebopräparat erhielt. Primärer Endpunkt war der Gesamtscore der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS; Teil I-III: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung). In beiden Studien konnte nach 26 bzw. 36-wöchiger Therapie ein symptomatischer Effekt von Rasagilin und eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden.

Resultate der **PRESTO**-Studie (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of 'Off') mit 472 Patienten und der **LARGO**-Studie (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily) mit 687 Patienten zeigten unter Rasagilintherapie über den Zeitraum von 18 bzw. 26 Wochen eine signifikante Verringerung der täglichen "Off"-Zeit bei gleichzeitiger Steigerung der "On"-Zeit ohne störende Dyskinesien sowie eine Verbesserung der motorischen Parameter (Parkinson Study Group, 2005; Rascol et al., 2005).

Auch konnte eine 4-monatige Anwendungsbeobachtung bei 754 Parkinsonpatienten mit dem Fokus auf der Anwendung von Rasagilin als Additivpräparat mit 1 mg pro Tag eine signifikante Verbesserung der motorischen Parameter zeigen. Es konnte eine Reduktion der "Off"-Zeiten mit entsprechender Zunahme der Lebensqualität belegt werden (Jost et al., 2008; Reichmann et al., 2009).

Ebenfalls konnten Hauser et al. (2014) in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie mit 321 Patienten im frühen Erkrankungsstadium belegen, dass sich durch die Gabe von 1 mg Rasagilin pro Tag als Additivpräparat zu einem Dopaminagonisten eine signifikante Verbesserung der motorischen Parameter gemäß UPDRS erzielen lässt.

2.3.5 Neuroprotektion

Mit Hilfe von neuroprotektiven Therapieansätzen soll in Zukunft die fortschreitende Degeneration von Zellen der Substantia nigra verlangsamt bzw. aufgehalten werden. Hierbei ist eine frühe Diagnosestellung von besonderer Bedeutung, da zum Zeitpunkt erster motorischer Symptome bereits mehr als 50 % der dopaminergen Neurone zugrunde gegangen sind. Somit stellt eine möglichst frühe Diagnose eine Voraussetzung für die Entwicklung

neuroprotektiver Substanzen dar (Mollenhauer et al., 2013). Die Möglichkeit der Neuroprotektion wird in Verbindung mit dem Wirkstoff Rasagilin kontrovers diskutiert.

Limitierende Faktoren bei der Entwicklung neuroprotektiver Substanzen sind unter anderem der bis dato ungeklärte Auslöser des IPS sowie das Fehlen von adäquaten Tierversuchsmodellen und geeigneten klinischen Studien (Stocchi und Olanow, 2013). Zwar konnten in Tierversuchen sowie Zellkulturen neuroprotektive Substanzen ermittelt werden, jedoch zeigten diese keine eindeutig krankheitsmodifizierende Wirkung bei den unter Parkinson leidenden Patienten (Hoy und Keating, 2012). Die zweite Phase der TEMPO- und ADAGIO-Studie erfolgte nach dem Delayed-Start-Design, bei dem sowohl die Rasagilin- als auch die Plazebogruppe für weitere 26 bzw. 36 Wochen Rasagilin verordnet bekamen. In der TEMPO-Studie nahmen im zweiten Teil der Studie die Patienten der Plazebogruppe das Verumpräparat in Höhe von 2 mg täglich ein. Als Ergebnis konnte eine Verzögerung der Progression der Erkrankung gemäß UPDRS-Score der Early-Start-Gruppe gegenüber der Delayed-Start-Gruppe verzeichnet werden. Patienten der Gruppe mit zeitlich verzögerter Rasagilintherapie erzielten ein signifikant schlechteres UPDRS-Ergebnis als jene Patienten, die bereits zu Beginn der Studie mit Rasagilin behandelt wurden. Außerdem erreichten Patienten mit zeitlich verzögerter Rasagilintherapie nicht das Niveau gemäß UPDRS der initial mit Rasagilin behandelten Personen, was für ein vermindertes Absterben dopaminerger Neurone bei letzterer Patientengruppe sprechen könnte (Parkinson Study Group, 2004). Allerdings lassen Ergebnisse der ADAGIO-Studie Zweifel bezüglich einer krankheitsmodifizierenden Wirkung von Rasagilin aufkommen. Zunächst wurden drei Kriterien festgelegt, um einen krankheitsmodifizierenden Effekt von Rasagiln zu belegen:

- 1. Zwischen Woche 12 und Woche 36 sollte die Zunahme des UPDRS-Score unter Rasagilin geringer sein als unter Placebo.
- 2. Nach 72 Wochen sollte sich der Ausgangswert der Early-Start-Gruppe weniger verschlechtert haben als jener in der Delayed-Start-Gruppe.
- 3. Zwischen Woche 48 und Woche 72 sollte der UPDRS-Score in der Early-Start-Gruppe nicht stärker zunehmen als in der Delayed-Start-Gruppe.

In der Patientengruppe mit der Gabe von 1 mg Rasagilin wurden alle drei Parameter erfüllt; in der Patientengruppe mit der täglichen Gabe von 2 mg Rasagilin konnte jedoch keine geringere Progression der Erkrankung gemäß UPDRS zwischen früh und verzögert behandelten Patienten festgestellt werden. Somit lassen die Ergebnisse der Studie keine definitive Schlussfolgerung in Bezug auf einen krankheitsmodifizierenden Effekt zu (Olanow et al., 2009). Des Weiteren zeigten die Ergebnisse der ADAGIO-Studie, dass durch Rasagilin die Notwendigkeit zusätzlicher Pharmakotherapeutika hinausgezögert werden konnte (Rascol et al., 2011).

2.4 Einfluss von Parkinsontherapeutika auf die Riechfunktion

Im Gegensatz zu der etablierten medikamentösen Therapie der motorischen Symptome fehlt eine nachweisbar effektive Therapie bei Riechdefiziten in Verbindung mit dem IPS. Zudem scheint die olfaktorische Funktion dieser Patientengruppe unabhängig von der bestehenden Pharmakotherapie zu sein (Doty et al., 1992).

2.4.1 Dopaminerge Medikation

Einige Tierversuchsstudien zeigten, dass die olfaktorische Funktion durch Dopamin moduliert werden kann. In der Untersuchung von Rösser et al. (2008) wurde das Riechvermögen von älteren Menschen vor und nach Levodopagabe untersucht. Im Gegensatz zu einer durchgeführten Studie mit Ratten konnte hierbei keine Verbesserung der olfaktorischen Funktion durch Levodopa nachgewiesen werden. Tendenziell konnte sogar eine Abnahme des Riechvermögens durch Levodopa beobachtet werden. Die Wissenschaftler demonstrierten, dass Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragbar sind und suchten eine Erklärung in der unterschiedlichen Verteilung von Dopaminrezeptortypen im olfaktorischen System von Menschen und Tieren. Die Vermutung, dass die olfaktorische Dysfunktion unabhängig von dem bestehenden Dopamindefizit ist, teilen auch Roth et al. (1998). Auch sie konnten keinen signifikanten Unterschied in der Riechfunktion von Parkinsonpatienten vor und nach Apomorphingabe nachweisen.

2.4.2 Rasagilin

In einer klinischen Studie mit 17 IPS-Patienten wurde deren bestehende dopaminerge Therapie mit dem Wirkstoff Rasagilin ergänzt. Die Erfassung der motorischen Parameter und der Riechleistung erfolgte jeweils vor Beginn der Additivbehandlung und nach 3-monatiger Gabe von 1 mg Rasagilin täglich. Bei 82 % der Patienten konnte eine Verbesserung der motorischen Parameter gemäß UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III) aufgezeigt werden, die sich jedoch nicht signifikant zeigte. Die Verbesserung der olfaktorischen Funktion, die mit Hilfe des UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) erfasst wurde, war hingegen signifikant (Alvarez und Grogan, 2012).

In einer doppelbinden, plazebokontrollierten Studie mit 321 Parkinsonpatienten, die mit einem Dopaminagonisten behandelt wurden, wurde bei 159 Patienten die bestehende Behandlung durch die tägliche Gabe von 1 mg Rasagilin über den Zeitraum von 18 Wochen ergänzt. Nach 18 Wochen konnte eine signifikante Verbesserung des UPDRS-Gesamtwertes sowie des Wertes des motorischen Testteils (UPDRS Teil III) verzeichnet werden. Die Beurteilung des Riechvermögens des Patientenkollektivs erfolgte mit einem Geruchsidentifikationstest (B-SIT = Brief Smell Identification Test). Hierbei konnte weder in der Rasagilingruppe noch in

der Plazebogruppe eine Veränderung der olfaktorischen Funktion nach 18 Wochen festgestellt werden (Hauser et al., 2014).

Des Weiteren wurde der Einfluss von Rasagilin auf das Riechvermögen in einer tierexperimentellen Studie untersucht, in der transgene Mausmodelle mit parkinsonähnlichen genetischen Modifikationen verwendet wurden. Die gezüchteten Mäuse wiesen Einschränkungen bezüglich der Geruchsidentifikations- und Geruchsdiskriminationsfähigkeit sowie des olfaktorischen Kurzzeitgedächtnisses auf. In dieser Studie konnte nach erfolgter Rasagilingabe eine Verbesserung der olfaktorischen Funktion belegt werden (Petit et al., 2013).

Basierend auf Berichten von IPS-Patienten über eine Wirkung von Rasagilin auf ihr Riechvermögen, wurde in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit 34 Patienten die berichtete Wirkung untersucht. 17 Patienten erhielten den Wirkstoff in einer Dosis von 1 mg täglich, wobei vier Patienten das Präparat als Monotherapeutikum und 13 Patienten dieses als Zusatztherapeutikum verordnet bekamen. Die anderen 17 Patienten erhielten ein Plazebopräparat. Untersucht wurde das orthonasale Riechvermögen mit Hilfe der "Sniffin`Sticks" sowie das retronasale Riechvermögen mit Hilfe von Schmeckpulver. Außerdem erfolgte die Ableitung von olfaktorisch evozierten Potenzialen. Die Messungen wurden vor Beginn und nach 120-tägiger Therapie mit dem Verum- bzw. Plazebopräparat durchgeführt. Als Ergebnis konnte festgehalten werden, dass eine signifikante Verbesserung (p = 0,004) innerhalb der Rasagilingruppe zwischen dem SDI-Ausgangswert (16,98 ± 6,1) und dem SDI-Endwert (19,82 ±7,2) nach 120 Tagen zu verzeichnen war. Innerhalb der Plazebogruppe konnte keine signifikante Differenz (p = 0,46) zwischen dem SDI-Ausgangswert (18,26 ± 5,9) und dem SDI-Endwert (19,36 ±6,4) festgestellt werden. Der Vergleich der Veränderungen der SDI-Werte zwischen der Verum- und der Plazebogruppe führte jedoch zu keiner signifikanten Gruppendifferenz. Gleiches galt für die retronasale Testung sowie die Ableitung olfaktorisch evozierter Potenziale. Des Weiteren konnte keine Korrelation zwischen SDI-Differenzen und Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung sowie der Gefühlslage der Patienten festgestellt werden (Hähner et al., 2013a).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Der Studienaufbau erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki "Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen" (World Medical Association, 2008) und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden genehmigt (EK 62032013). Es wurde keine finanzielle Aufwandsentschädigung an die Patienten gezahlt.

Grundlage der vorliegenden Untersuchung bildet die olfaktorische Testung von zwei Patientengruppen. Gruppe A enthielt Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung für mindestens 4 Monate den Wirkstoff Rasagilin in Mono- oder Kombinationstherapie verordnet bekommen hatten; in Gruppe B befanden sich Patienten, die eine anderweitige medikamentöse Behandlung ohne den genannten Wirkstoff erhielten.

3.2 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte in der Sprechstunde für Bewegungsstörungen der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Dresden im Zeitraum von März bis August 2013. Ebenfalls wurden Patienten aus dem stationären Bereich um Studienteilnahme gebeten. Insgesamt wurden 224 Patienten im Alter zwischen 42 und 83 Jahren mit der Diagnose idiopathisches Parkinson-Syndrom gemäß den Kriterien der UK Brain Bank (Hughes et al., 1992) in der Studie untersucht. Das Stadium der Erkrankung wurde nach Hoehn und Yahr erfasst. Ein Patient musste die Riechtestung aufgrund eines pseudoradikulären Lumbalsyndroms vorzeitig beenden.

3.3 Ein-und Ausschlusskriterien

In Tabelle 2 werden die für diese Studie zugrunde gelegten Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien		
Patienten mit idiopathischem Parkinson-	Patienten mit akuten oder chronischen		
Syndrom (Stadium I-IV nach Hoehn & Yahr)	Entzündungen der Nase und		
	Nasennebenhöhlen		
Rasagilineinnahme (1 mg/Tag) seit ≥ 4	Patienten mit relevanten Vor- bzw.		
Monaten bzw. keine Rasagilineinnahme seit	Begleiterkrankungen im HNO-Bereich		
≥4 Monaten			
Alter ≥ 18 Jahre	Patienten mit dementiellen Erkrankungen		
	Einnahme des MAO-B-Hemmers Selegelin		

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

3.4 Versuchsablauf

Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt und dass die schriftlich gegebene Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgenommen und damit die Teilnahme an der Studie abgebrochen werden kann (Anhang 1 und 2). Daraufhin erfolgte eine ausführliche Anamneseerhebung (Anhang 3), die sich insbesondere auf differentialdiagnostische Kriterien im HNO-ärztlichen Bereich bezog. Die Patienten machten Angaben zu ihrem Rauch- und Trinkverhalten sowie zur Exposition von Chemikalien, Stäuben und Gasen. Abschließend wurden die Patienten zur subjektiven Einschätzung ihres Riechvermögens befragt. Der Schweregrad der Parkinson-Erkrankung nach Hohn und Yahr wurde durch den in der Ambulanz tätigen Neurologen bestimmt und anschließend dokumentiert. Zusätzlich wurden Daten zur Erkrankungsdauer und Medikation der letzten 4 Monate aufgenommen. Vor Beginn der Riechtestung erfolgte die nasale Applikation des schleimhautabschwellenden Mittels Oxymetazolin. Als validierten klinischen Test zur Untersuchung des Riechvermögens wurde der "Sniffin`Sticks"-Test eingesetzt, der etwa 30 Minuten in Anspruch nimmt. Die Dokumentation der Ergebnisse der Riechtestung erfolgte mit dem computergestützten System OLAF® (Hummel, C. et al., 2012). Der Untersucher wird mit dieser Software durch die Testbatterie geführt. Nach erfolgreicher Testdurchführung werden die Daten in einer Datenbank gespeichert, die Ergebnisblätter sind somit beguem einsehbar (Abbildung 13).

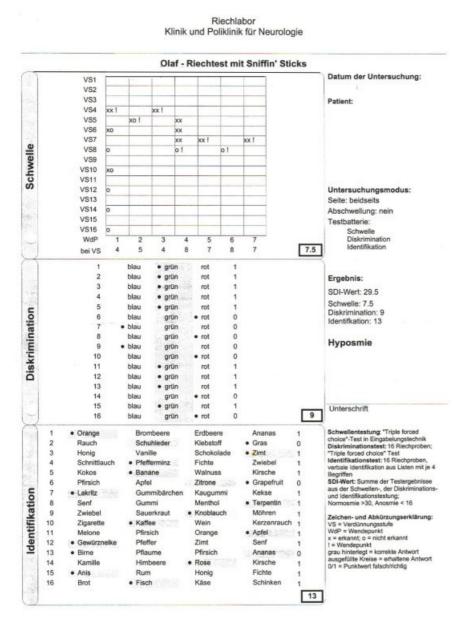


Abbildung 13: Ergebnisblatt OLAF®

3.5 Psychophysische Riechtestung

Die psychophysische Riechtestung erfolgte mit Hilfe der "Sniffin`Sticks" (Burghart Medizintechnik GmbH, Wedel, Deutschland). Dieses standardisierte Testverfahren (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997) hat sich im Laufe der Zeit in Deutschland sowie weltweit fortwährend etabliert und wird sowohl in einer Vielzahl von Forschungsarbeiten als auch in der klinischen Diagnostik von Riechstörungen angewandt (Hüttenbrink, 1997). Ebenso werden die "Sniffin`Sticks" als validiertes diagnostisches Verfahren zur Geruchstestung von der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde empfohlen (AWMF, 2007).

Die Testbatterie enthält insgesamt 112 filzstiftähnliche Riechproben mit einer Länge von 14 cm und einem Durchmesser von 1,3 cm, in denen eine in Watte getränkte Lösung des Riechstoffes enthalten ist (Abbildung 14). Durch eine Verschlusskappe werden das Eintrocknen der Stifte, das Verflüchtigen des Geruchs sowie eine Kontamination verhindert. Die Testung sollte in einem gut gelüfteten und ruhigen Raum durchgeführt werden. Zur Erhaltung aussagekräftiger Resultate ist darauf zu achten, dass der Patient etwa 60 Minuten vor dem Start der Untersuchung lediglich Wasser zu sich nimmt. Auf den Genuss von Zigaretten, Kaugummi und Bonbons sollte verzichtet werden. Die Patienten werden mit Hilfe einer Schlafmaske verblindet. Zur Riechtestung wird immer nur die Kappe eines Stiftes entfernt und dem Probanden vorgestellt. Hierzu werden die Riechstifte dem Probanden mit einem Abstand von 2 cm mittig vor beiden Nasenöffnungen platziert. Dabei ist grundsätzlich darauf zu achten, dass die Haut nicht berührt wird und der zu Untersuchende auf den Start der Untersuchung ausdrücklich hingewiesen wird. Die Geruchsdarbietung sollte 3-4 Sekunden nicht überschreiten. Dabei ist es zwingend notwendig, dass der Patient auch bei Unsicherheit immer ein Urteil abgibt ("forced choice").



Abbildung 14: "Sniffin`Sticks"-Test

Der "Sniffin`Sticks"-Test besteht aus drei Teilen: der **Schwellenwertbestimmung**, der **Diskriminierungsfähigkeit** sowie der **Identifikationsleistung**, welche nachfolgend beschrieben werden.

Schwellenwertbestimmung

Bei der Schwellenwertbestimmung soll geklärt werden, ab welcher Konzentration der Proband einen Riechstoff wahrnimmt. Dem Patienten werden jeweils drei Stifte angeboten. Zwei der Stifte enthalten das geruchsneutrale Lösungsmittel Wasser (blaue und grüne Kappe) und einer der Stifte enthält als Geruchsstoff n-Butanol (rote Kappe). Die Aufgabe des Patienten besteht darin herauszufinden, in welchem der drei Stifte sich der Geruchsstoff befindet. Den Testumfang bilden 16 unterschiedliche Konzentrationen des Duftstoffes. Die höchste

Konzentrationsstufe beträgt 4 %. Bei einem Verdünnungsverhältnis von 1:2 beläuft sich somit die niedrigste Konzentrationsstufe auf 0,00012 %. Zu Beginn der Testdurchführung wird der zu Untersuchende mit dem Geruch n-Butanol mittels der höchsten Konzentration (Stift Nr. 1) vertraut gemacht. Zur Bestimmung der Schwellenwerte startet die Testung bei Stift-Nr. 16, dem Stift mit der niedrigsten Konzentration. Zusammen mit den zwei weiteren, geruchsneutralen Stiften, werden die drei Stifte im Abstand von etwa 3 Sekunden dem Patienten präsentiert. Die Reihenfolge der Stifte erfolgt dabei zufällig. Es muss darauf geachtet werden, dass jeder Stift nur einmal angeboten wird, ein erneutes Anbieten auf Verlangen des Probanden ist nicht zulässig. Bei Nichtidentifikation wird die Konzentration bis zu dem Punkt erhöht, bis der Patient eine richtige Antwort geben kann. Es erfolgt eine erneute Testung der erkannten Konzentrationsstufe. Bei wiederholt richtiger Antwort ist die Geruchsschwelle überschritten und der erste Wendepunkt erreicht. Es erfolgt die weitere Testung bei abnehmender Konzentration, bis der Stift mit dem Geruchsstoff nicht mehr identifiziert werden kann und somit der zweite Wendepunkt erreicht ist. Daraufhin wird die Konzentration des Duftstoffes wieder erhöht und die Prozedur erfolgt analog der ersten beiden erreichten Wendepunkte und wird bis zu sieben derartigen Wendepunkten wiederholt. Das Ergebnis der ersten Testreihe setzt sich aus dem Mittelwert der vier letzten Umkehrpunkte zusammen. In Bezug auf die 16 Konzentrationsstufen ist ein Ergebnis zwischen 1 (keine Konzentration wurde erkannt) und 16 (maximale Punktzahl, niedrigste Konzentration wurde erkannt) möglich. Die Schwellenwertbestimmung kann neben n-Butanol auch mit Hilfe von Phenylethylalkohol getestet werden. Beide Testmethoden liefern vergleichbare Ergebnisse (Croy et al., 2009).

Diskriminationstest

Mit dem Diskriminationstests kann eruiert werden, wie gut die überschwellige Verarbeitung unterschiedlicher Gerüche erfolgt, bzw. wie gut Gerüche von den Probanden unterschieden werden können. Dem zu Untersuchenden werden 16 Kombinationen mit jeweils drei Stiften angeboten. Zwei der Stifte (blaue und rote Kappe) enthalten einen identischen, ein dritter Stift (grüne Kappe) enthält einen anderen Geruchsstoff. Das Ziel besteht darin, den anders riechenden Stift zu erkennen. Daher wird der Patient gebeten, den nicht in das Triplett passenden Stift zu benennen. Die Testreihe besteht aus 16 Tripletts. Die Probanden dürfen analog zum vorangegangenen Testteil an jedem Stift nur einmal riechen. Die Reihenfolge der Stifte ist zu variieren. Bei diesem Test ist eine Punktzahl zwischen 0 und 16 erreichbar, wobei bei einer Punktzahl von 0 kein Geruch korrekt diskriminiert wurde und bei einer Punktzahl von 16 alle Gerüche korrekt diskriminiert wurden.

Identifikationstest

Im letzten Testteil soll die Frage beantwortet werden, wie gut die Patienten Gerüche erkennen können. Es gilt 16 Alltagsgerüche unter Zuhilfenahme einer Multiple-Choice-Vorlage mit vier Geruchsrichtungen zu erkennen. Diese Geruchsrichtungen werden dem Patient visuell durch Vorlage von Karten oder im Bedarfsfall akustisch durch Vorlesen der Begriffe angezeigt. Daraufhin wird der Patient aufgefordert den Begriff zu nennen, der den Duftstoff am besten beschreibt. Hierbei ist eine Wiederholung der Geruchsdarbietung auf Nachfrage des Patienten möglich. Abhängig von der Anzahl korrekt erkannter Gerüche kann eine Punktzahl zwischen 0 (keinen Geruch erkannt) und 16 (alle Gerüche erkannt) erreicht werden.

3.6 Beurteilung SDI-Wert

Nach abgeschlossener Testung wird der SDI-Wert ermittelt, für den entsprechende Normwerte existieren (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007b). Der SDI-Wert setzt sich zusammen aus der Summe der drei zuvor beschriebenen Einzelwerte (Schwellen-, Diskriminations- sowie Identifikationswert) und kann einen Wert zwischen 1 und 48 annehmen. Alle drei Testteile sind in der Lage, in signifikanter Weise Normosmiker von Anosmikern zu trennen (Wolfensberger et al., 2000). Anhand von Normwerten ist eine Aussage über das Riechvermögen der Patienten möglich. Bei einem SDI-Wert < 16,5 spricht man von einer funktionellen Anosmie. SDI-Werte zwischen 16,5 und 30 spiegeln eine Hyposmie und Werte ≥ 30,5 eine Normosmie wieder (Hummel et al., 2007b). Die Riechtestung mittels "Sniffin`Sticks" ist ebenfalls zur Verlaufsbeobachtung anwendbar. Hierbei ist von einer subjektiv wahrnehmbaren Änderung des Riechvermögens ab einer Änderung des SDI-Wertes von 6 oder mehr Punkten auszugehen (Gudziol et al., 2006).

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS® (Statistical Packages for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA), Version 21 sowie Microsoft® Office Excel, Version 2013. Für die deskriptive Statistik wurden unter anderem Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt. Zur Analyse von Mittelwertunterschieden zwischen zwei Gruppen wurden die vorliegenden parametrische Daten zunächst mit einem Levene-Test auf Varianzgleichheit überprüft und anschließend ein t-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Um Mittelwerte zwischen mehr als zwei Gruppen zu vergleichen wurden Varianzanalysen (ANOVA = analysis of variance) durchgeführt. Die Berechnung der Stärke eines Zusammenhangs zwischen zwei Variablen erfolgte mithilfe der Korrelationsanalyse nach Pearson. Das Signifikanzniveau wurde auf p < 0,05 festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Die durch Rasagilintherapie gekennzeichnete Gruppe A enthielt 55 Männer und 19 Frauen bei einem mittleren Alter von 62,81 Jahren (Minimum 42 Jahre, Maximum 81 Jahre). Vergleichsgruppe B ohne Rasagilin enthielt 98 Männer und 52 Frauen bei einem mittleren Alter von 64,71 Jahren (Minimum 43 Jahre, Maximum 83 Jahre). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 5,88 Jahre in Gruppe A und 6,49 Jahre in Gruppe B. Der Schweregrad der Erkrankung lag bei der Mehrzahl der Patienten sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B bei Stadium II nach Hoehn und Yahr. Eine Zusammenfassung der demographischen Daten ist in Tabelle 3 dargestellt.

	Gruppe A n = 74	Gruppe B n = 150	p-Wert
Alter¹ [Jahre]	62,81 ± 9,06	64,71 ± 9,58	0,158
Geschlecht	19 ≅, 55 B	52 ≅, 98 B	0,174
Erkrankungsdauer¹ [Jahre]	5,88 ± 4,03	6,49 ± 6,29	0,383
Hoehn und Yahr-Stadium¹ [1-4]	2,07 ± 0,68	2,30 ± 0,71	0,053
Dauer der Rasagilineinnahme¹ [Monate]	33,15 ± 24,74	-	-

Tabelle 3: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs (1 = Mittelwert \pm Standardabweichung, n = Anzahl der Probanden, p-Wert)

Zur Untersuchung der Homogenität beider Gruppen wurde bezüglich des Alters und der Erkrankungsdauer der t-Test bei unabhängigen Stichproben, hinsichtlich des Geschlechts der Chi-Quadrat-Test und in Bezug auf das Hoehn und Yahr-Stadium der Man-Whitney-U-Test durchgeführt. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede, was auf eine homogene Verteilung der geschilderten Eigenschaften beider Gruppen schließen lässt. Abbildung 15 zeigt die prozentuale Geschlechterverteilung beider Gruppen.

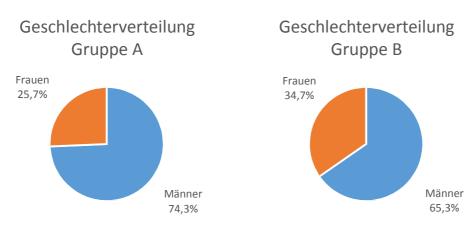


Abbildung 15: Geschlechterverteilung

Die klinische Untersuchung der Patienten zeigte, dass sich die Mehrzahl der Patienten sowohl in Gruppe A (44,6%) als auch in Gruppe B (44,0%) im Stadium II nach Hoehn und Yahr (beidseitiger Befall ohne Störung der Stellreflexe) zum Zeitpunkt der olfaktorischen Testung befanden (Abbildung 16). Bei genauerer Betrachtung lässt sich festhalten, dass die Patienten in Gruppe B im Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt der Untersuchung tendenziell weiter fortgeschritten waren; dieser Unterschied stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus (p = 0,053).

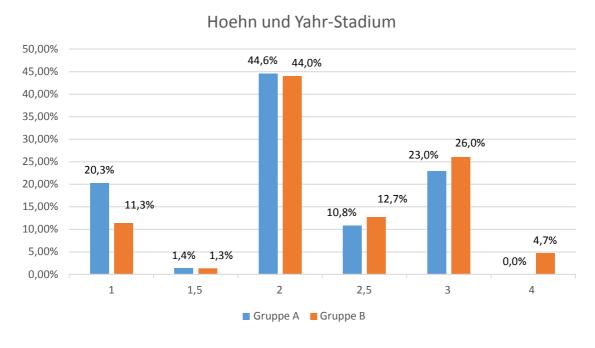


Abbildung 16: Stadium der Erkrankung nach Hoehn und Yahr

4.2 Psychophysische Riechtestung

Die Untersuchung der Riechfunktion mittels "Sniffin`Sticks"-Test zeigte einen mittleren SDI-Wert von 17,52 in Gruppe A und 17,48 in Gruppe B. Zum Vergleich der SDI-Mittelwerte sowie der Mittelwerte der drei Untertests (Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest) wurde der t-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen und somit kein Unterschied in der olfaktorischen Funktion (Tabelle 4).

	Gruppe A n = 74	Gruppe B n = 150	p-Wert
SDI	17,52 ± 5,74	17,48 ± 5,49	0,963
S (Schwellentest)	2,98 ± 2,05	2,92 ± 2,24	0,856
D (Diskriminationstest)	7,78 ± 2,31	7,42 ± 2,77	0,302
I (Identifikationstest)	6,76 ± 2,67	7,14 ± 2,64	0,310

Tabelle 4: Ergebnisse der Riechtestung (Mittelwert ± Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten, p-Wert)

Die Riechleistung des Patientenkollektivs ergab entsprechend der SDI-Normwerte (SDI < 16,5 Punkte \triangleq funktionelle Anosmie; SDI \ge 30,5 \triangleq Normosmie) folgende Verteilung: in Gruppe A waren 37 Patienten mit einer funktionellen Anosmie, 36 Patienten mit einer Hyposmie und ein normosmischer Patient zu verzeichnen. In Gruppe B waren 65 Patienten mit einer funktionellen Anosmie, 83 Patienten mit einer Hyposmie und zwei normosmische Patienten zu beobachten. Die prozentuale Verteilung der Riechleistung der Patienten stellt Abbildung 17 dar.

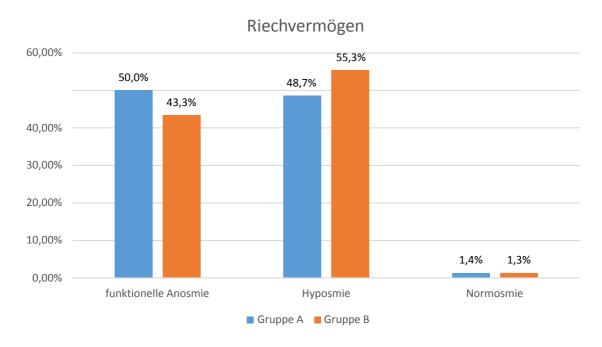


Abbildung 17: Riechvermögen des Patientenkollektivs: prozentuale Verteilung von funktioneller Anosmie, Hyposmie und Normosmie

Abbildung 18 zeigt, dass in Gruppe A lediglich ein extremer Ausreißer beobachtet werden konnte, der mit dem Ergebnis der Riechtestung nach oben von den übrigen Patienten abwich. So erzielte der besagte Patient einen SDI-Wert in Höhe von 37,75 (Normosmie). In Gruppe B wurden Ausreißer beobachtet, die sowohl nach oben als auch nach unten von den übrigen Werten abwichen. Demnach erzielte ein Patient einen SDI-Wert in Höhe von 34,5 (Normosmie) und ein anderer Patient einen SDI-Wert in Höhe von 2 (funktionelle Anosmie).

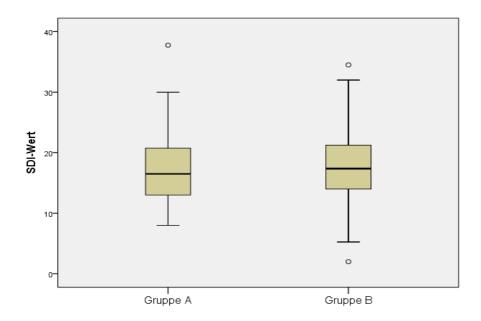


Abbildung 18: Verteilung der SDI-Werte in Gruppe A und Gruppe B (Darstellung als Boxplots mit Median, Minimum und Maximum)

Hinsichtlich der drei Untertests konnten lediglich Ausreißer nach oben beobachtet werden. In Gruppe A erzielte ein Proband einen Wert von 9,25 im Identifikationstest und ein anderer Proband einen Wert von 15 im Diskriminationstest. In Gruppe B erreichten zwei Personen im Schwellentest Werte in Höhe von 9,25 und 10 Punkten (Abbildung 19).

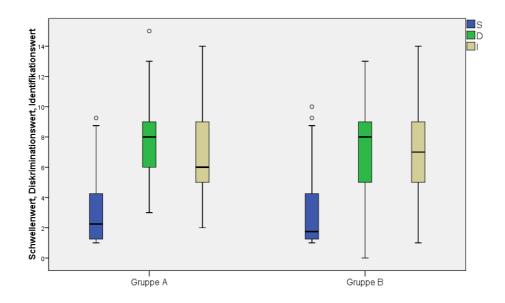


Abbildung 19: Verteilung der Schwellen- (S), Diskriminations- (D) und Identifikationswerte (I) in Gruppe A und Gruppe B (Darstellung als Boxplots mit Median, Minimum und Maximum)

4.3 Weitere Untersuchungen und Nebenbefunde

Mithilfe der Korrelationsanalyse nach Pearson wurde der Zusammenhang zwischen Riechfunktion und **Dauer der Rasagilineinnahme** untersucht. Hierbei kam es zu keinem signifikanten Ergebnis (p = 0,666).

In Bezug auf das **Lebensalter** der Patienten konnte mithilfe der Korrelationsanalyse nach Pearson in Gruppe A ein Zusammenhang zwischen Alter und Riechvermögen festgestellt werden. Das Ergebnis war auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant (p = 0,043). In Gruppe B konnte kein Zusammenhang zwischen Alter und Riechvermögen eruiert werden. Bei Ausschluss der älteren Patienten (> 55 Jahre) aus der Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied im SDI zwischen den beiden Therapiegruppen (p = 0,580).

Hinsichtlich der **Erkrankungsdauer** und des Riechvermögens konnte in Gruppe A ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (p = 0.002). Weitere Analysen zeigten, dass Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer (< 5 Jahre) einen SDI-Mittelwert in Höhe von 19,13 (± 6.39) und Patienten mit langer Erkrankungsdauer (≥ 5 Jahre) einen SDI-Mittelwert in Höhe von 16,30 (± 4.93) erreichten. Mithilfe des t-Tests bei unabhängigen Stichproben konnte diese Differenz sowohl für den SDI-Wert (p = 0.035) als auch für den Diskriminationswert (p = 0.042) als signifikant deklariert werden (Tabelle 5). In Gruppe B konnte kein

Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und den Ergebnissen der Riechtestung nachgewiesen werden.

	Erkrankungsdauer < 5 Jahre n = 32	Erkrankungsdauer ≥ 5 Jahre n = 42	p-Wert
SDI	19,13 ± 6,39	16,30 ± 4,93	0,035
S (Schwellentest)	3,34 ± 2,14	2,70 ± 1,96	0,185
D (Diskriminationstest)	8,41 ± 2,35	7,31 ± 2,19	0,042
I (Identifikationstest)	7,38 ± 3,07	6,29 ± 2,26	0,082

Tabelle 5: Ergebnisse der Riechtestung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer der Patienten unter Rasagilintherapie

Wurden nur Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer (< 5 Jahre) in die Analysen einbezogen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B hinsichtlich der Geruchsdiskriminationsfähigkeit (p = 0,025). Tabelle 6 fasst die Ergebnisse der Riechtestung beider Patientengruppen mit einer Erkrankungsdauer < 5 Jahre zusammen. Abbildung 20 und 21 geben einen Überblick über die Verteilung der Ergebnisse der Reichtestung.

	Gruppe A n = 32	Gruppe B n = 79	p-Wert
SDI	19,13 ± 6,39	17,42 ± 5,83	0,178
S (Schwellentest)	3,34 ± 2,14	2,84 ± 2,24	0,278
D (Diskriminationstest)	8,41 ± 2,35	7,19 ± 2,95	0,025
I (Identifikationstest)	7,38 ± 3,07	7,39 ± 2,98	0,978

Tabelle 6: Ergebnisse der Riechtestung der beiden Patientengruppen mit einer Erkrankungsdauer < 5 Jahre

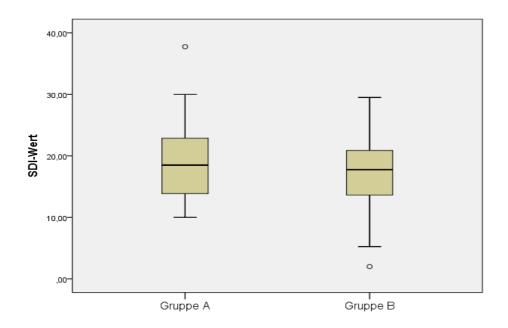


Abbildung 20: Verteilung der SDI-Werte in Gruppe A und Gruppe B der Patienten mit einer Erkrankungsdauer < 5 Jahre (Darstellung als Boxplots mit Median, Minimum und Maximum)

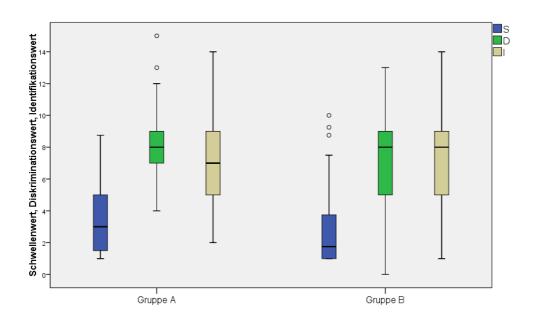


Abbildung 21: Verteilung der Schwellen- (S), Diskriminations- (D) und Identifikationswerte (I) in Gruppe A und Gruppe B der Patienten mit einer Erkrankungsdauer < 5 Jahre (Darstellung als Boxplots mit Median, Minimum und Maximum)

Den Geruchssinn betreffend zeigte sich im **Geschlechtervergleich**, dass in beiden Gruppen Frauen tendenziell ein besseres Riechvermögen aufwiesen als Männer. Die weiblichen Probandinnen in Gruppe A erreichten einen SDI-Mittelwert in Höhe von 17,68 (\pm 5,56). Der SDI-Mittelwert der männlichen Probanden lag unwesentlich niedriger bei 17,46 (\pm 5,85). Das Signifikanzniveau wurde nach Durchführung des t-Tests bei unabhängigen Stichproben verfehlt (p=0,886). Unter Betrachtung der drei Untertests konnten sogar die männlichen Probanden in der Schwellentestung und der Diskriminationstestung bessere Ergebnisse

erzielen als die weiblichen Probanden. Das bessere Gesamtergebnis der weiblichen Probandinnen ist demnach lediglich auf die besseren Ergebnisse in der Identifikationstestung zurückzuführen. Im Gegensatz zu Gruppe A unterschieden sich in Gruppe B die Ergebnisse der Riechtestung deutlich zwischen den Geschlechtern. Die weiblichen Probandinnen erzielten einen SDI-Mittelwert in Höhe von $18,82~(\pm4,74)$ und die männlichen Probanden einen SDI-Mittelwert in Höhe von $16,77~(\pm5,75)$. Die bessere Riechleistung bestätigte sich ebenfalls in allen drei Untertests und zeigte sich beim SDI-Gesamtwert (p = 0,021) sowie beim Schwellenwert (p = 0,002) als signifikant, was für eine höhere Geruchssensitivität der Frauen spricht.

Zwischen **Hoehn und Yahr-Stadium** und dem Riechvermögen der Patienten konnte weder in Gruppe A noch in Gruppe B ein Zusammenhang eruiert werden.

Die Bestimmung des **Subtyps** der Erkrankung erfolgte durch den zu behandelnden Neurologen nicht bei dem gesamten Patientenkollektiv. Die Auswertung der vorliegenden Daten zeigte, dass die Mehrzahl der Patienten in Gruppe A dem akinetisch-rigiden Typ und in Gruppe B dem Äquivalenztyp zugeordnet werden konnte (Abbildung 22).

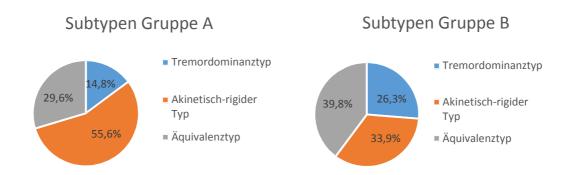


Abbildung 22: Subtypen der Erkrankung

Die Ergebnisse der Riechtestung in Abhängigkeit vom Subtyp der Erkrankung sind in Tabelle 7 dargestellt. Mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurde überprüft, ob ein signifikanter Unterschied bezüglich des Riechvermögens zwischen den Subtypen der Erkrankung vorliegt. Hierbei konnte ebenfalls kein Zusammenhang festgestellt werden (Gruppe A: p = 0.984; Gruppe B: p = 0.724).

	Tremordominanztyp	Akinetisch-rigider Typ	Äquivalenztyp
SDI Gruppe A	20,06 ±6,26	19,60 ±7,80	20,09 ±5,10
SDI Gruppe B	17,06 ±4,14	16,74 ±6,51	17,67 ±5,23

Tabelle 7: Riechvermögen in Abhängigkeit vom Subtyp der Erkrankung

4.4 Ergebnisse Anamnesebogen

Bezüglich ihres **Rauchverhaltens** gab die Mehrzahl der Probanden sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B einen Nichtraucherstatus an (Abbildung 23). Mit Hilfe des t-Tests bei unabhängigen Stichproben wurde der Zusammenhang von Rauchverhalten und SDI-Wert untersucht. Hervorzuheben ist, dass die nichtrauchenden Patienten in beiden Gruppen einen höheren SDI-Mittelwert erzielten als die rauchenden Patienten. Hierbei konnte in Gruppe A bei den Nichtrauchern ein SDI-Mittelwert in Höhe von 17,63 (\pm 5,86) und bei den Rauchern ein SDI-Mittelwert in Höhe von 16,05 (\pm 3,92) verzeichnet werden. In Gruppe B belief sich der SDI-Mittelwert bei den Nichtrauchern auf 18,22 (\pm 5,74) und bei den Rauchern auf 15,38 (\pm 4,58). Das Signifikanzniveau bei der Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen Riechleistung und Rauchverhalten konnte jedoch in beiden Gruppen nicht erreicht werden (Gruppe A: p = 0,557; Gruppe B: p = 0,335).

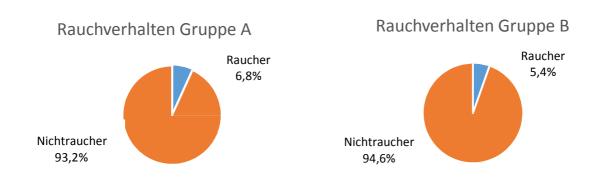


Abbildung 23: Rauchverhalten

Auf die Frage bezüglich ihres Alkoholkonsums gab sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B die Mehrzahl der Patienten an, keinen Alkohol zu konsumieren. Die prozentuale Verteilung des **Alkoholkonsums** beider Patientengruppen zeigt Abbildung 24.

Alkoholkonsum Gruppe B 6,8% regelmäßiger Alkoholkonsum gelegentlicher Alkoholkonsum kein Alkoholkonsum kein Alkoholkonsum

Abbildung 24: Alkoholkonsum

Mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurde der Zusammenhang zwischen SDI-Wert und Alkoholkonsum untersucht. Hierbei konnte in Gruppe A kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Konsumgruppen verzeichnet werden (p = 0.898). In Gruppe B hingegen erreichten die Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum signifikant bessere Ergebnisse als Patienten mit gelegentlichem oder keinem Alkoholkonsum (p = 0.040). Die Ergebnisse der Riechtestung in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum sind in Tabelle 8 dargestellt.

	Regelmäßiger Alkoholkonsum	Gelegentlicher Alkoholkonsum	Kein Alkoholkonsum
SDI Gruppe A	18,23 ± 7,88	17,35 ± 5,76	17,44 ± 4,42
SDI Gruppe B	24,25 ± 7,10	17,58 ± 5,66	17,66 ± 5,04

Tabelle 8: Riechvermögen in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum

Die **Medikamentenanamnese** ergab, dass zwei Patienten in Gruppe A Rasagilin als Monotherapeutikum erhielten und die übrigen 72 Patienten als Zusatztherapeutikum in Höhe von 1 mg pro Tag. Neun Patienten in Gruppe B waren nicht medikamentös eingestellt. Abbildung 25 zeigt die bestehende Pharmakotherapie der Probanden. Bei vorliegender Kombinationstherapie waren Mehrfachnennungen möglich.

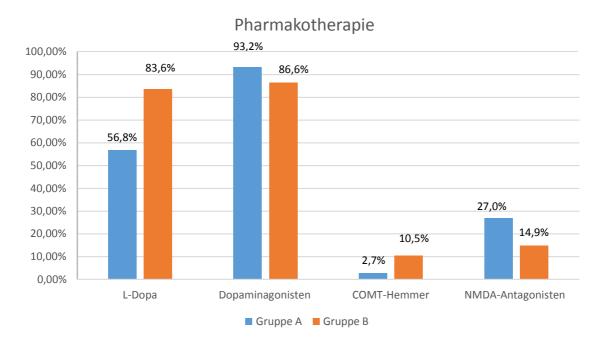


Abbildung 25: Pharmakotherapie

Auffällig war, dass Patienten aus Gruppe A unter L-Dopa-Therapie lediglich einen SDI-Mittelwert in Höhe von $16,24~(\pm 5,03)$ und Patienten ohne L-Dopa-Therapie einen Mittelwert in Höhe von $19,20~(\pm 6,25)$ erreichten. Mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben konnte hierbei eine signifikante Differenz der Mittelwerte eruiert werden (p = 0,027). In Gruppe B schnitten Patienten ohne L-Dopa-Therapie tendenziell besser ab als Patienten mit L-Dopa-Therapie. Jedoch ergaben sich hierbei keine signifikanten Mittelwertunterschiede (p = 0,691). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 9.

	mit L-Dopa	ohne L-Dopa	p-Wert
SDI Gruppe A	16,24 ± 5,03	19,20 ± 6,25	0,027
SDI Gruppe B	17,87 ± 5,71	18,47 ± 5,67	0,691

Tabelle 9: Ergebnisse des "Sniffin`Sticks"-Test von Gruppe A und Gruppe B mit und ohne L-Dopa-Therapie

Die Riechfunktion der Patienten ohne L-Dopa-Therapie unterschied sich nicht signifikant zwischen Gruppe A und B (t-Test bei unabhängigen Stichproben: p = 0,679). Bei Anwendung einer univariaten Varianzanalyse ließ sich keine signifikante Interaktion der Faktoren [Gruppe] und [L-Dopa] eruieren (p = 0,239), während der Faktor [L-Dopa] allein tendenziell einen Einfluss auf das Riechvermögen zeigte (p = 0,076). Unter Einbezug des Faktors [Alter] als Kovariate ließ sich dieser Einfluss von L-Dopa nicht mehr nachweisen (p = 0,141).

Eine weitere Therapiemaßnahme in der Behandlung des IPS bestand im Rahmen der **Tiefenhirnstimulation**. In Gruppe A waren zwei Patienten und in Gruppe B zwölf Patienten mit Tiefenhirnstimulation zu verzeichnen. In Gruppe A erreichten diese Patienten einen SDI-Mittelwert in Höhe von $11,50 \pm 4,95$ und in Gruppe B einen SDI-Mittelwert in Höhe von $17,98 \pm 2,41$.

Vor Durchführung der Riechtestung wurden die Patienten zur **Selbsteinschätzung** ihres Riechvermögens befragt. Mithilfe der Pearson-Korrelationsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen dem SDI-Wert und der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens beider Patientengruppen untersucht. Hierbei ergab sich in beiden Gruppen eine Korrelation, die auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant war. Lediglich die Ergebnisse der Identifikationsleistung aus Gruppe A korrelierten nicht mit der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens der Patienten und verfehlten knapp das Signifikanzniveau (p = 0,056). Auffällig war, dass Patienten in Gruppe A ihr Riechvermögen signifikant schlechter einschätzten als Patienten in Gruppe B (t-Test bei unabhängigen Stichproben: p = 0,036). So schätzen 35,1 % der Patienten in Gruppe A, jedoch nur 20,3 % der Patienten in Gruppe B ihr Riechvermögen als "deutlich schlechter" ein. Des Weiteren schätzten 29,7 % der Patienten in Gruppe B und nur 10,8 % der Patienten in Gruppe A ihr Riechvermögen als "normal" ein (Abbildung 26).

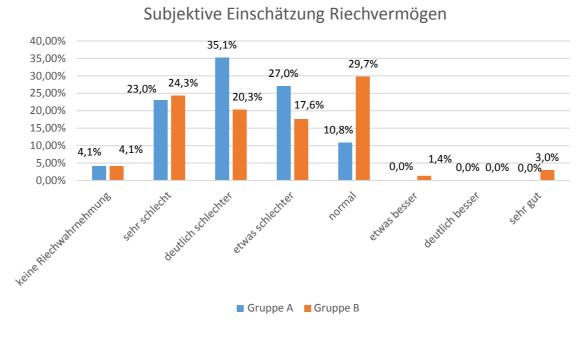


Abbildung 26: Subjektive Einschätzung des Riechvermögens

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung des Riechvermögens von IPS-Patienten unter Rasagilin und anderen Parkinson-Therapeutika. Im Folgenden wird zunächst das durchgeführte und alternative Testverfahren sowie die olfaktorische Funktion von IPS-Patienten näher erläutert. Anschließend erfolgt die Diskussion der olfaktorischen Testergebnisse hinsichtlich diverser Einflussfaktoren auf das Riechvermögen sowie der Hypothese, inwiefern Patienten unter Rasagilin eine bessere olfaktorische Funktion aufweisen als unter anderen medikamentösen Therapieansätzen.

5.1 Testverfahren

Eine umfassende Beurteilung des Geruchssinnes erfolgte mit Hilfe der "Sniffin`Sticks", die ein validiertes, diagnostisches Verfahren in der Testung der olfaktorischen Funktion darstellen (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997). Anhand einer Studie mit über 3.000 Probanden wurden altersabhängige Normwerte festgelegt, durch die eine Einteilung in Norm-, Hyp- und funktionelle Anosmie erfolgen kann (Hummel et al., 2007b). Durch die drei Testteile (Geruchsschwelle, Diskrimination, Identifikation) werden unterschiedliche Anteile der Riechfunktion untersucht, wobei sich die Geruchsschwellenmessung von dem Diskriminations- sowie dem Identifikationstest unterscheidet (Lötsch et al., 2008). Der Schwellenwertbestimmung werden hierbei hauptsächlich periphere olfaktorische Prozesse und dem Identifikations- sowie Diskriminationstest höher geordnete kognitive Prozesse zugeordnet (Hedner et al., 2010). In vorangegangenen Untersuchungen zur olfaktorischen Funktion von Parkinsonpatienten konnten mit Hilfe der "Sniffin Sticks" im Vergleich zu gesunden Kontrollen Spezifitäts- und Sensitivitätswerte von 90 % erzielt werden (Daum et al., 2000). Zudem konnte gezeigt werden, dass durch ein kombiniertes Vorgehen bei der Riechtestung eine Abgrenzung zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen in besonderem Maße ermöglicht wird (Boesveldt et al., 2009). Die Darbietung der Geruchsproben erfolgte nicht seitengetrennt, da eine Riechminderung bei Patienten mit IPS überwiegend bilateral auftritt. Dies steht im Gegensatz zu der meist asymmetrisch auftretenden Parkinsonsymptomatik im frühen Stadium der Erkrankung (Doty et al., 1992).

Bei der Diagnostik des Parkinson-Syndroms in Verbindung mit einer Riechstörung scheint besonders der Identifikationstest eine sensitive Komponente zu sein (Hähner et al., 2009a). In einer Studie von Boesveldt et al. (2008) konnte gezeigt werden, dass bei Parkinsonpatienten die Identifikationsleistung häufiger beeinträchtigt ist als die Diskriminationsleistung. Dies scheint jedoch nicht in einer selektiven Hyposmie begründet zu sein; eine Untersuchung zur Unterscheidung von Parkinsonpatienten und hyposmischen Kontrollpersonen anhand von

korrekten bzw. fehlerhaften Antworten im Identifikationstest zeigte keine signifikanten Unterschiede (Hähner et al., 2013b).

Alternative, bestens validierte subjektive Testverfahren zur Beurteilung des Riechvermögens stellen der UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) und der CCCRC-Test (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test) dar. Der UPSIT besteht lediglich aus einer Identifikationstestung, bei der sich die mikroverkapselten Duftstoffe auf einem Papier befinden und durch Reibung freigesetzt werden. Diese Vorgehensweise lässt lediglich eine einmalige Verwendung der Duftpapiere zu (Doty et al., 1984). Der CCCRC-Test stellt ein kombiniertes Verfahren dar. Hierbei erfolgt neben der Identifikationstestung eine Schwellentestung mit N-Butanol, welches sich in zusammendrückbaren Kunststofffläschchen befindet und durch Drücken dieser freigesetzt wird (Cain et al., 1988). Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Untersuchung des retronasalen Riechvermögens. Hierbei wird mit Hilfe von Sprühverstäubern Schmeckpulver auf die Zunge der zu untersuchenden Person aufgebracht und diese anschließend gebeten, anhand einer Auswahl von vier Begriffen dieses zuzuordnen (Heilmann et al., 2002). Untersuchungen zur ortho- und retronasalen Geruchserkennung bei Parkinsonpatienten ergaben eine starke Beeinträchtigung beider Funktionen, die sich zudem in ähnlicher Größenordnung befanden (Landis et al., 2009).

Im Gegensatz zu den subjektiven Testverfahren ist bei den objektiven Testverfahren lediglich eine passive Beteiligung der Patienten notwendig. Zu den elektrophysiologischen Verfahren zur Untersuchung des Riechvermögens zählt die Ableitung olfaktorisch evozierter Potenziale (OEP), die nach Darbietung der Riechreize mittels eines Olfaktometers aus einem Elektroenzephalogramm (EEG) gewonnen werden können (Hummel et al., 2000). Eine weitere Möglichkeit stellt die Ableitung peripherer Schleimhautpotenziale, sogenannte Elektroolfaktogramme (EOG) direkt von der Oberfläche des Riechepithels dar (Knecht und Hummel, 2004). Beide Methoden sind allerdings relativ aufwendig und kommen vor allem bei gutachterlichen Fragestellungen zum Einsatz (Hummel et al., 2007a).

Die Messung des Bulbusvolumens mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) wird bisher nur an einigen wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt und erlaubt eine Aussage über den funktionellen Status des Riechsystems (Hummel et al., 2007a). Jedoch zeigten sich inkonsistente Untersuchungsergebnisse bei Patienten mit IPS. Während Müller et al. (2005) trotz der vorhandenen Riechstörung keine wesentliche Verminderung des Bulbusvolumen nachweisen konnten, fanden Brodoehl et al. (2012) signifikante Unterschiede zu gesunden Kontrollpersonen.

Als Resümee kann festgehalten werden, dass die "Sniffin`Sticks" eine geeignete Methode zur Erfassung des Riechvermögens in der vorliegenden Studie darstellen. Das kombinierte Vorgehen lässt eine ausführliche Beurteilung der Riechfunktion zu. Zudem entsprechen die

verwendeten Duftstoffe der kulturellen Herkunft der Probanden, sind in einem angemessenen zeitlichen Rahmen einfach anwendbar und darüber hinaus wiederverwertbar.

5.2 Die olfaktorische Funktion von Patienten mit Parkinson-Syndrom

Neben den Symptomen Tremor, Rigor, Akinese und posturaler Instabilität kann eine auftretende Riechstörung als fünftes Kardinalsymptom des IPS angesehen werden (Reichmann, 2009). Einschränkungen im Riechvermögen werden bei über 95 % der Patienten beobachtet (Hähner et al., 2009b). In Bezug auf altersbezogene Normwerte tritt bei 75 % der Patienten eine Hyposmie oder funktionelle Anosmie auf (Hummel et al., 2007b). Analog dieser Angaben konnte in der vorliegenden Datenerhebung ebenfalls bei der großen Mehrheit der Patienten eine Hyp- bzw. funktionelle Anosmie aufgezeigt werden. Demnach nimmt die Riechtestung einen hohen Stellenwert in der Diagnosesicherung ein und ist laut den Ergebnissen von Bohnen et al. (2008) in der Lage, besser als ein klinischer Bewegungstest zwischen Parkinsonpatienten und gesunden Personen zu differenzieren. Weiterhin soll ein Riechtest im frühen Stadium der Erkrankung ebenso sensitiv sein wie ein Dopamin-Transporter-Scan (Deeb et al., 2010). Bei der Erfassung des Riechvermögens durch psychophysische Tests sollte jedoch bedacht werden, dass neben der eigentlichen Riechstörung ebenfalls eine Störung des aktiven Schnüffelverhaltens durch die motorische Symptomatik auftreten kann (Sobel et al., 2001).

Zeitlich gesehen tritt eine Hyposmie bei Parkinsonpatienten meist sehr früh, das heißt bereits schon Jahre vor der motorischen Symptomatik auf, was mit neuropathologischen Veränderungen in der Frühphase des IPS korreliert (Sommer et al., 2004). Demnach finden sich im Bulbus olfactorius Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten bereits in den präsynaptischen Stadien nach Braak (Pearce et al., 1995; Braak et al., 2002). Da die motorischen Symptome erst im weiteren Verlauf der Erkrankung auftreten und die ORN eine direkte Verbindung zwischen Nasenhöhle und Gehirn darstellen, wird unter anderem ein möglicher nasaler Eintritt eines Pathogens als Auslöser des IPS diskutiert (Hawkes, 2006).

Huismann et al. (2004) berichteten von einer erhöhten Anzahl dopaminerger Neuronen im Bulbus olfactorius von Parkinsonpatienten. Somit wäre es möglich, dass durch die hemmende Wirkung von Dopamin auf die Signalübermittlung zwischen ORN und Mitralzellen, die Hyposmie im frühen Erkrankungsstadium zustande kommt. Im weiteren Verlauf der Erkrankung könnte die dopaminerge Inhibition durch die abnehmende Zahl von Neuronen im Bulbus olfaktorius kompensiert werden (Herting et al., 2008). Adäquat ist die Auffassung einer anfänglich sehr niedrigen Absterberate nigro-striataler Neuronen, die im Fortschritt der Erkrankung in einen exponentiellen Verlauf einmündet (Gerlach et al., 2007) sowie die Annahme einer starken Korrelation von Neuronenverlust und Erkrankungsdauer (Pearce et

al., 1995). Jedoch wird vermutet, dass die Ursache der verminderten Riechleistung von Parkinsonpatienten nicht ausschließlich auf die Dopaminproblematik zurückzuführen ist (Huisman et al., 2008; Welge-Lüssen, 2009), sondern ein multifaktorielles Geschehen im Vordergrund steht (Doty, 2012).

5.3 Betrachtung des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Studie wurde das Riechvermögen von insgesamt 224 IPS-Patienten mit Hilfe der "Sniffin`Sticks" untersucht. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Riechtestung hinsichtlich verschiedener Einflussfaktoren diskutiert.

Auswahl der Teilnehmer

Da es sich bei dem "Sniffin`Sticks"-Test um ein subjektives Testverfahren handelt, ist eine aktive Beteiligung der Patienten notwendig. Trotz der bekanntlich eingeschränkten Konzentrationsfähigkeit und Ausdauer von Parkinsonpatienten kam es zu keinerlei Abbrüchen der Riechtestung, die auf die Grunderkrankung zurückgeführt werden konnten. Die Rekrutierung der Probanden in der Sprechstunde für Bewegungsstörungen machte eine Studienteilnahme in Abhängigkeit des aktuellen physischen und psychischen Zustandes der Patienten möglich. Um die Durchführbarkeit der Riechtestung angesichts der kognitiven Leistungsfähigkeit zu gewährleisten, wurden Patienten mit dementiellen Erkrankungen im Vorfeld aus der Studie ausgeschlossen. Zwar wurde kein Test zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit durchgeführt, jedoch war anhand des klinischen Bildes davon auszugehen, dass alle Patienten die an die Riechtestung gestellten Anforderungen erfüllten.

Geschlecht

Hinsichtlich des Auftretens eines IPS konnten Wooten et al. (2004) eine erhöhte Prävalenz des männlichen Geschlechts aufzeigen. Sie belegten, dass Männer anderthalbmal häufiger an Parkinson erkranken als Frauen. Die Gründe hierfür konnten allerdings nicht eruiert werden. Es wird jedoch spekuliert, dass entweder eine genetische Anfälligkeit für die Krankheit auf dem X-Chromosom verankert ist oder dass das weibliche Geschlechtshormon Östrogen eine protektive Wirkung auf das Nervensystem besitzt. Weitere mögliche Ursachen sehen die Wissenschaftler in der stärkeren Belastung von Männern durch giftige Chemikalien oder die erhöhte Gefahr von Kopfverletzungen. Auch bei der vorliegenden Datenerhebung war die Mehrheit an Erkrankten männlichen Geschlechts. Gruppe B bestand aus 65,3 % Männern und Gruppe A sogar aus 74,3 % Männern. Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse von de Rijk et al. (2000), die keine Geschlechterprävalenz beim Auftreten eines Parkinson-Syndroms erfassen konnten.

Zu einer geschlechtsabhängigen Riechleistung wurden in der Vergangenheit voneinander abweichende Beobachtungen gemacht. Teils waren weibliche Probandinnen den männlichen Probanden in der Riechtestung überlegen (Doty et al., 1984), teils konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern belegt werden (Hummel et al., 2007b). Diese unterschiedlichen Beobachtungen konnten ebenso in dieser Studie nachvollzogen werden. So wiesen die weiblichen Patienten von Gruppe B ein signifikant besseres Ergebnis in der Riechtestung auf als die männlichen Patienten. In Gruppe A waren die Frauen lediglich in geringem Maße den Männern in der Riechleistung überlegen.

Alter

Analog zu zahlreichen anderen Studien konnte innerhalb der Patientengruppe mit bestehender Rasagilintherapie ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Patientenalter und Riechvermögen belegt werden. Es ist hervorzuheben, dass das Alter eine wesentliche Rolle bei der Riechleistung spielt und dass die Prävalenz von Riechstörungen mit zunehmenden Lebensalter ansteigt (Murphy et al., 2002; Landis et al., 2004; Hummel et al., 2007b). Ebenso konnte eine verlangsamte Verarbeitungsgeschwindigkeit von olfaktorischen Reizen mit zunehmendem Lebensalter durch die Ableitung von olfaktorisch evozierten Potenzialen aufgezeigt werden, wobei die kognitive Komponente eine besondere Rolle spielen soll (Murphy et al., 1998). In Bezug auf die Riechtestung ist zu erwähnen, dass durch das fortgeschrittene Alter der Patienten und die damit verbundene physiologische Abnahme der olfaktorischen Funktion, die diagnostische Trennschärfe abnimmt (Daum et al., 2000). Hinsichtlich der drei Untertests soll die Leistung im Schwellentest mit zunehmendem Lebensalter am stärksten abnehmen (Hummel et al., 2002b).

Neben der Prävalenz von Riechstörungen nimmt ebenso die Prävalenz des IPS mit steigendem Lebensalter zu (De Rijk et al., 2000). Die Tatsache, dass sich die neurologische Erkrankung meist erst im höheren Lebensalter manifestiert, konnte auch in der vorliegenden Untersuchung belegt werden. Das mittlere Alter der untersuchten Patienten lag bei 62,81 Jahren ±9,06 in Gruppe A und bei 64,71 Jahren ±9,58 in Gruppe B.

Als Ursache von Riechstörungen sowohl mit fortschreitendem Lebensalter als auch im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen werden Strukturveränderungen im Bereich des Riechepithels, des Bulbus olfaktorius sowie zentral olfaktorischer Strukturen diskutiert (Kovács, 2004). Diese Veränderungen können sich beispielsweise in einer reduzierten Sekretionsrate der Schleimhaut, Änderungen der Dicke des olfaktorischen Epithels, hormonellen Veränderungen sowie in einer reduzierten Neurogenese der ORN zeigen (Welge-Lüssen, 2009).

Erkrankungsdauer

In vorangegangenen Studien zeigte sich meist keine Korrelation der Erkrankungsdauer mit der Ausprägung der Riechstörung (Doty et al., 1988; Müller et al., 2002; Herting et al., 2008; Hähner et al., 2009a). Jedoch war es Deeb et al. (2010) insbesondere in der frühen Erkrankungsphase möglich, einen Zusammenhang zwischen Dauer sowie Ausprägung der Symptomatik mit der Schwere der Riechstörung zu belegen. Diese Erkenntnis spiegelt sich ebenso in unseren Ergebnissen wider. In der Patientengruppe unter Rasagilintherapie korrelierte die Erkrankungsdauer mit dem Riechvermögen. Nach Gruppierung der Patienten bezüglich ihrer Erkrankungsdauer (Patienten mit einer Erkrankungsdauer von < 5 Jahren bzw. ≥ 5 Jahren) konnten signifikante Mittelwertunterschiede zugunsten der kürzeren Erkrankungsdauer verzeichnet werden.

Herting et al. (2008) konnten interessanterweise feststellen, dass sich das Riechvermögen von Parkinsonpatienten in einer nicht vorhersehbaren Weise im Laufe der Erkrankung verändern kann. Im Beobachtungszeitraum gab es sowohl Patienten, die eine Verschlechterung als auch Patienten, die eine Verbesserung ihres Riechvermögens erfahren konnten. Im Gegensatz dazu zeigen Bildgebungsstudien eine deutliche Korrelation des Riechverlustes mit dem Fortschreiten der Erkrankung, sodass gegenwärtig von einer Progression des Riechverlustes ausgegangen wird, die allerdings häufig mit psychophysischen Methoden nicht erfasst werden kann (Berendse et al., 2011; Bohnen und Müller, 2013).

Stadium der Erkrankung

Das Stadium der Erkrankung des Patientenkollektivs wurde nach Hoehn und Yahr erfasst. Hierbei konnte in beiden Gruppen kein Zusammenhang zwischen Hoehn und Yahr-Stadium und Riechvermögen verzeichnet werden. Dieses Ergebnis spiegelt die Ergebnisse anderer Studien wider (Hähner et al., 2009a; Parrao et al., 2012). Sobel et al. (2001) fanden ebenfalls keine Korrelation zwischen Riechvermögen und Schwere der Parkinson-Symptomatik gemäß dem motorischen Teil der UPDRS. Sie konnten jedoch einen Zusammenhang bezüglich der Schwere der axialen Parkinson-Symptomatik belegen. Des Weiteren konnte in einer Studie von Barz et al. (1997) durch Ableitung olfaktorisch evozierter Potenziale eine Korrelation zwischen den Latenzzeiten der evozierten Potenziale und dem Schweregrad der Parkinsonerkrankung aufgezeigt werden.

Subtypen

Im Hinblick auf die Subtypen der Parkinsonerkrankung konnte von Stern et al. (1994) eine deutlich bessere Geruchsidentifikationsleistung bei Patienten vom Tremordominanztyp aufgezeigt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten allerdings keinen Zusammenhang zwischen dem Subtyp der Erkrankung und der erbrachten Riechleistung. Somit sind die Ergebnisse mit denen aus anderen Untersuchungen konsistent, die für eine

Unabhängigkeit der olfaktorische Funktion vom Subtyp der Erkrankung sprechen (Müller et al., 2002; Hähner et al., 2009a).

Rauchverhalten

Neben dem familiären Auftreten eines Parkinson-Syndroms oder eines Tremors zählt das Auftreten einer Obstipation sowie der Nichtraucherstatus zu den wichtigsten Risikofaktoren an Parkinson zu erkranken. Jeder dieser aufgezählten Umstände soll das Risiko einer auftretenden Parkinsonerkrankung verdoppeln (Noyce et al., 2012). Diese Vermutung spiegelte sich in der Auswertung der Anamnesebögen mit 93,2 % Nichtrauchern in Gruppe A und 94,6 % Nichtrauchern in Gruppe B wider.

In Bezug auf das Auftreten von Riechstörungen zählen sowohl die Grunderkrankung Parkinson als auch der Tabakkonsum zu den Risikofaktoren. In einer groß angelegten Studie konnte gezeigt werden, dass Rauchen das Risiko an einer Riechstörung zu erkranken erhöht. Ein erhöhtes Risiko einer auftretenden Geschmacksstörung durch Zigarettenkonsum konnte jedoch nicht belegt werden (Vennemann et al., 2008). Auch Katotomichelakis et al. (2007) zeigten einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Riechen durch eine negative Korrelation von konsumierten Zigaretten und Riechfunktion auf. Landis et al. (2004) hingegen konnten keinerlei Effekt des Rauchens verzeichnen.

Der Zusammenhang von Rauchen und Geruchssinn insbesondere bei Parkinsonpatienten wurde durch Moccia et al. (2014) in einer Studie mit 68 Parkinsonpatienten untersucht. Als Ergebnis konnte festgehalten werden, dass Rauchen einen Effekt auf die olfaktorische Funktion der gesunden Kontrollgruppe, nicht jedoch auf die Riechfunktion der unter Parkinson leidenden Patienten hatte. Des Weiteren konnten keine signifikanten Unterschiede in der olfaktorischen Funktion von rauchenden und nichtrauchenden Patienten nachgewiesen werden. Diese Erkenntnis wurde bei unserer Datenauswertung bestätigt. Zwar konnte gezeigt werden, dass nichtrauchende Parkinsonpatienten durchschnittlich bessere Ergebnisse in der Riechtestung erzielten, diese aber das Signifikanzniveau verfehlten.

Alkoholkonsum

Bezüglich des Alkoholkonsums und dem Auftreten eines IPS konnte in einer Untersuchung von Zhang et al. (2014) eine negative Korrelation bei Männern beobachtet werden. Hierbei scheint besonders der Konsum von Bier und weniger von Wein und Schnaps eine protektive Rolle zu spielen. In der vorliegenden Studie gab die Mehrzahl der Patienten beider Gruppen an, gelegentlich Alkohol zu trinken. In der Patientengruppe ohne Rasagilintherapie konnten Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum ein signifikant besseres Ergebnis in der Geruchstestung erzielen als Patienten, die keinen Alkohol oder nur gelegentlich Alkohol konsumierten. Die Interpretation dieses Effektes ist unklar. Von einem Effekt des Alters auf das

Riechvermögen kann hierbei auch nicht ausgegangen werden, da sich die Altersgruppen der regelmäßigen Alkoholkonsumenten nicht unterschieden.

Subjektive Einschätzung Riechvermögen

In dieser Studie korrelierten die Ergebnisse der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens der Patienten mit der tatsächlichen Riechleistung. Dies steht im Widerspruch zu Ergebnissen von Murphy et al. (2002), die lediglich bei 9,5 % der untersuchten Personen mit Riechstörungen eine von sich aus berichtete Einschränkung des Riechvermögens verzeichnen konnten. Die korrekte Selbsteinschätzung nahm mit zunehmenden Alter noch weiter ab. Die in der vorliegenden Arbeit bessere Einschätzung der Patienten bezüglich ihres Riechvermögens lässt sich möglicherweise auf vorangegangene Riechtestungen im Rahmen der Diagnosestellung zurückführen.

5.4 Therapiemaßnahmen

5.4.1 Rasagilin

Die Studie von Alvarez und Grogan (2012) stellte eine Verbesserung der olfaktorischen Funktion von Parkinsonpatienten durch den Wirkstoff Rasagilin in Aussicht. Auch Hähner et al. (2013a) zeigten eine Tendenz zur Verbesserung der Riechfunktion nach 120-tägiger Rasagilintherapie. Jedoch konnte in dieser prospektiven Studie beim Vergleich zwischen Verum- und Plazebogruppe kein signifikanter Unterschied in der olfaktorischen Funktion zugunsten der mit Rasagilin behandelten Patienten festgestellt werden. Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv ohne Berücksichtigung der Erkrankungsdauer, dann entspricht dies dem Ergebnis der Riechtestung der vorliegenden Querschnittsstudie. Die Analyse aller Patientendaten ergab, dass Patienten unter Rasagilintherapie keinen signifikant besseren SDI-Wert erzielten als Patienten ohne Rasagilintherapie. Jedoch zeigten die mit Rasagilin behandelten Patienten ein tendenziell besseres Ergebnis in der Riechtestung als Patienten mit alternativen Therapieansätzen. Nach Ausschluss aller Patienten mit einer Erkrankungsdauer von ≥ 5 Jahren zeigten die mit Rasagilin behandelten Patienten eine bessere Riechfähigkeit als Patienten ohne Rasagilintherapie. Insbesondere die Geruchsdiskriminationsfähigkeit unterschied sich hierbei signifikant. Betrachtet man ausschließlich die Patientengruppe unter Rasagilintherapie, konnten signifikant bessere SDI-Werte sowie eine signifikant bessere Diskriminationsfähigkeit von Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer (< 5 Jahre) gegenüber Patienten mit langer Erkrankungsdauer (≥5 Jahre) beobachtet werden. Somit geben die Auswertungen Anlass zur Annahme, dass ein Riecheffekt von Rasagilin bei Patienten im frühen Erkrankungsstadium auftreten könnte und ist mit Beobachtungen zur Wirkung von Rasagilin motorische Symptome konsistent. Ergebnisse der palzebokontrollierten TEMPO-Studie (Parkinson Study Group, 2002) und der im Anschluss

durchgeführten Open-Label-Studie von Hauser et al. (2009) suggerieren, dass eine frühzeitige Behandlung mit Rasagilin einen Vorteil gegenüber einer zeitlich verzögerten Behandlung bietet. Vor diesem Hintergrund könnten die vorliegenden Ergebnisse einen Hinweis auf eine zusätzliche Wirkung von Rasagilin auf nichtmotorische Symptome bei frühzeitiger Therapie-einleitung geben. In Bezug auf das nichtmotorische Symptom Müdigkeit konnte bereits in einer Untersuchung von Stocchi (2014) bei IPS-Patienten in der frühen Erkrankungsphase eine geringere Progression bei mit Rasagilin behandelten Patienten gegenüber Patienten, die ein Plazebopräparat erhielten, nachgewiesen werden.

Interessanterweise scheint eine frühe Behandlung duch Rasagilin Einfluss auf die Geruchsdiskrimination, nicht jedoch auf die Geruschsschwelle zu nehmen. Diese besondere Rolle der Diskriminationsfähigkeit bei IPS-Patienten betonten bereits Hummel et al. (2005), die eine Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit durch die THS aufzeigen konnten. Ebenso führte ein 12-wöchiges Riechtraining bei IPS-Patienten zu einer signifikanten Verbesserung im Bereich der Diskrimination von Düften, nicht jedoch im Bereich der Geruchsschwelle sowie der Geruchsidentifikation (Hähner et al., 2013c). Eine Erklärung könnte darin bestehen, dass die Geruchsdiskrimination im Vergleich zur Geruchsschwelle mit übergeordneten kognitiven Fähigkeiten verbunden ist (Zatorre und Jones-Gotman, 1991; Hedner et al., 2010). Somit legt das bessere Ergebnis im Bereich der Geruchsdiskrimination die Vermutung nahe, dass der Wirkstoff Rasagilin einen Einfluss auf die kognitive Verarbeitung olfaktorischer Informationen haben könnte. Hinweise auf eine positive Wirkung von Rasagilin auf die menschliche Kognition lieferte eine Studie von Hanagasi et al. (2011). Zudem konnte eine positive Wirkung von Rasagilin auf das Lernvermögen und die Gedächtnisfunktion in einer tierexperimentellen Studie mit Ratten belegt werden (Petit et al., 2013).

Des Weiteren deuten Untersuchungen von Damholdt et al. (2011) und Parrao et al. (2012) auf eine enge Beziehung zwischen olfaktorischen und kognitiven Funktionen hin. Als Ursache für den Zusammenhang zwischen kognitiven und olfaktorischen Defiziten werden Veränderungen im Gehirnmetabolismus seitens der Amygdala und des piriformen Cortex diskutiert (Baba et al., 2011). Bohnen et al. (2010) vermuten einen Zusammenhang zwischen cholinergen Defiziten im Bereich des limbischen Archicortex und Geruchsdefiziten und schätzen ein eingeschränktes Riechvermögen als möglicher Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen ein. Eine Assoziation zwischen Geruchsverlust und kognitiver Dysfunktion bei IPS-Patienten konnten ebenfalls Postuma und Gagnon (2010) bestätigen.

Im Gegensatz zu der Erkrankungsdauer scheint das Alter der Patienten keinen Einfluss auf die Rasagilinwirkung zu nehmen. Auch nach Ausschluss aller Patienten ≥ 55 Jahre zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Riechvermögen zwischen den beiden Therapiegruppen.

5.4.2 L-Dopa

In der vorliegenden Studie erzielten interessanterweise die Patienten der Rasagilingruppe, die zusätzlich L-Dopa verordnet bekommen hatten, ein signifikant schlechteres Ergebnis in der Riechtestung als jene ohne L-Dopa-Therapie. Der SDI-Mittelwert der Patienten ohne L-Dopa-Gabe lag bei 19,20 ±6,25. Der SDI-Mittelwert der Patienten mit additiver Gabe von L-Dopa lag lediglich bei 16,24 ±5,03. Im Vergleich zur Patientengruppe ohne Rasagilintherapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, sodass ein Effekt der L-Dopa-Therapie auf das Riechvermögen vermutet wurde. Unter Berücksichtigung des Patientenalters war die Signifikanz jedoch nicht mehr nachweisbar. Daher ist nicht der Wirkstoff L-Dopa, sondern die altersbedingte Medikation für die Wirkung auf das Riechvermögen entscheidend. Somit deckt sich das vorliegende Ergebnis mit der Meinung von Rösser et al. (2008), die eine Unabhängigkeit der olfaktorischen Dysfunktion von dem bestehenden Dopamindefizit postulieren.

Hinsichtlich der medikamentösen Therapie ist zu erwähnen, dass bei milder Symptomatik eine Therapieeinleitung mit einem MAO-B-Hemmer erfolgt, wenn in der frühen Phase der Erkrankung noch keine zusätzliche Therapie durch L-Dopa oder Dopaminagonisten notwendig ist. Erst bei nicht ausreichender symptomatischer Wirkung oder weiterer Krankheitsprogression wird für die unter 70-Jährigen die additive Gabe eines Dopaminagonisten empfohlen. Erst wenn auch diese Wirkung nicht mehr zufriedenstellend ist oder medikamentöse Nebenwirkungen auftreten, sollte eine rechtzeitige Kombinationstherapie mit L-Dopa erfolgen (AWMF, 2012). Der signifikante Unterschied in der Riechtestung von Patienten mit bzw. ohne L-Dopa-Therapie zeigt somit eine bessere olfaktorische Funktion zugunsten der Patienten im frühen Erkrankungsstadium. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Ergebnis der Riechtestung innerhalb der mit Rasagilin behandelten Patientengruppe in Abhängigkeit des Lebensalters sowie der Erkrankungsdauer überein.

5.4.3 Tiefenhirnstimulation

Hummel et al. (2005) konnten bei hyposmischen Parkinsonpatienten mit THS eine Verbesserung der Diskiminationsfähigkeit feststellen und vermuten, dass die Ausschaltung regionaler Nervenzellverbände durch kontinuierliche elektrische Stimulation einen positiven Effekt auf die kognitive Verarbeitung von olfaktorischen Informationen haben könnte. In dieser Studie befanden sich zwei Patienten in Gruppe A sowie zwölf Patienten in Gruppe B mit dem Behandlungskonzept der Tiefenhirnstimulation. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde keine Analyse der vorliegenden Daten durchgeführt.

5.5 Kritische Bemerkungen

Die wesentlichen Grenzen der durchgeführten Studie lagen sowohl in dem gewählten Studiendesign einer offenen Querschnittsstudie, als auch in der unterschiedlichen Größe der Patientengruppen. Des Weiteren bedarf es einer bedachten Interpretation der Ergebnisse bezüglich eines olfaktorischen Effekts von Rasagilin. Anlass hierzu geben negative Ergebnisse von zwei prospektiven Studien zu diesem Thema. Grund für die ausbleibende Verbesserung in dem von Hauser et al. (2014) gewählten Geruchsidentifikationstest könnte durch eine spezifische Wirkung von Rasagilin auf die Geruchsdiskriminationsfähigkeit sowie durch eine mögliche Inhomogenität des Patientenkollektivs hinsichtlich der Erkrankungsdauer erklärt werden. Letzteres trifft ebenso für die Studie von Hähner et al. (2013a) zu, in der lediglich eine geringe Anzahl von Patienten mit einer Erkrankungsdauer von bis zu 10 Jahren eingeschlossen wurde.

5.6 Ausblick

Durch unsere alternde Bevölkerung betrifft das IPS eine immer größer werdende Anzahl von Menschen. Die Behandlung der mit dieser neurologischen Erkrankung einhergehenden Riechstörung könnte somit in Zukunft an Bedeutung gewinnen. Demnach ist es wünschenswert, eine geeignete Therapiemöglichkeit zur Behandlung von Riechstörungen speziell bei IPS-Patienten anbieten zu können. Durch eine optimierte Therapie der Betroffenen im Sinne einer verbesserten olfaktorischen Funktion wäre ebenfalls eine Steigerung der Lebensqualität möglich.

Derzeit könnte bereits im Rahmen eines Riechtrainings die Möglichkeit bestehen, diese Patientengruppe nichtmedikamentös zu behandeln. Hierzu wurden Ergebnisse einer Studie veröffentlicht, die eine Verbesserung der Riechfunktion von IPS-Patienten nach einem 12-wöchigem Riechtraining zeigten (Hähner et al., 2013c).

Ebenso geben die Ergebnisse dieser Studie Hinweise auf einen positiven Effekt von Rasagilin auf das Riechvermögen von IPS-Patienten im frühen Erkrankungsstadium und legen somit die Vermutung nahe, dass durch den genannten Wirkstoff die Symptome zu Beginn der Erkrankung modifiziert werden können. Deshalb sollten in Zukunft weitere Untersuchungen zu diesem medikamentösen Therapieansatz mit einer höheren Fallzahl bei de-novo Patienten durchgeführt werden. Hierbei sollte in Anbetracht der signifikanten Mittelwertunterschiede im Diskriminationstest und die hiermit in Verbindung zu bringenden kognitiven Fähigkeiten eine umfassende Betrachtung der kognitiven Komponente erfolgen.

6 Zusammenfassung

Eine Riechstörung kann als Kardinalsymptom des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) angesehen werden. Einschränkungen im Riechvermögen treten bei über 95 % der Erkrankten auf (Hähner et al., 2009b) und können den motorischen Symptomen etwa fünf Jahre vorausgehen (Berendse et al., 2011). Bis dato existiert noch keine medikamentöse Therapie, die zu einer Verbesserung der Riechfunktion und folglich der Lebensqualität der Betroffenen führen kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Riechfunktion von Patienten mit IPS in Abhängigkeit von der bestehenden Pharmakotherapie untersucht. Das Hauptaugenmerk lag hierbei auf der medikamentösen Behandlung durch den Wirkstoff Rasagilin, der vielmals in Verbindung mit einer neuroprotektiven Wirkung diskutiert wurde. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob Patienten unter Rasagilintherapie ein besseres Riechvermögen aufweisen als Patienten ohne Rasagilintherapie. Hierzu wurden Ergebnisse der Riechtestung mittels "Sniffin`Sticks"-Test von insgesamt 224 Patienten ausgewertet. Das psychophysische Testverfahren ist unterteilt in einen Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest. Der nach abgeschlossener Testung ermittelte SDI-Wert setzt sich aus den Ergebnissen der drei einzelnen Testteile zusammen. Die durch Rasagilintherapie gekennzeichnete Gruppe enthielt 55 Männer und 19 Frauen bei einem mittleren Alter von 62,81 Jahren. Die Vergleichsgruppe ohne Rasagilintherapie enthielt 98 Männer und 52 Frauen bei einem mittleren Alter von 64,71 Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 5,88 Jahre in der Rasagilingruppe und 6,49 Jahre in der Gruppe ohne Rasagilin. Der Schweregrad der Erkrankung nach Hoehn und Yahr lag in der Rasagilingruppe bei 2,07 und in Gruppe ohne Rasagilin bei 2,30.

Die Auswertungen zeigten keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Riechtestung und dem Alter sowie der Erkrankungsdauer innerhalb der Gruppe ohne Rasagilin. Im Gegensatz hierzu konnte in der Rasagilingruppe ein Zusammenhang zwischen dem SDI-Wert und dem Alter sowie der Erkrankungsdauer aufgezeigt werden. Ebenso gab es abweichende Ergebnisse bezüglich einer geschlechtsabhängigen Riechleistung zwischen den untersuchten Gruppen. Während Frauen in der Gruppe ohne Rasagilin ein signifikant besseres Ergebnis in der Riechtestung erzielten als Männer, konnte dieser Nachweis in der Rasagilingruppe nicht erbracht werden. Die Ergebnisse der Riechtestung beider Gruppen bezüglich des Schweregrades sowie des Subtyps der Erkrankung waren konform. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Riechvermögen und dem Schweregrad sowie dem Subtyp der Erkrankung nachgewiesen werden.

Des Weiteren kann festgehalten werden, dass Patienten unter Rasagilintherapie keinen signifikant besseren SDI-Wert erzielten als Patienten ohne Rasagilintherapie. Jedoch konnten

signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen hinsichtlich der Geruchsdiskriminationsfähigkeit nach Ausschluss aller Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr
als 5 Jahren verzeichnet werden. Weitere Analysen zeigten, dass Patienten unter Rasagilintherapie mit kurzer Erkrankungsdauer (< 5 Jahre) ein besseres Riechvermögen aufwiesen als
mit langer Erkrankungsdauer (≥ 5 Jahre). Dies verdeutlichen signifikante Mittelwertunterschiede beim SDI-Wert und dem erreichten Wert im Diskriminationstest.

Da die Leistung im Diskriminationstest im Vergleich zu der Leistung bei der Schwellenwertbestimmung mit höher kognitiven Fähigkeiten assoziiert sein soll (Hedner et al., 2010), kann eine Erklärung für die bessere Geruchsdiskriminationsfähigkeit darin bestehen, dass sich der Wirkstoff Rasagilin insbesondere auf die kognitive Komponente der olfaktorischen Informationsverarbeitung auswirkt. Weiterhin sprechen die Ergebnisse für eine Modifizierbarkeit der Symptome zu Beginn der Erkrankung.

Abschließend ist festzuhalten, dass ein möglicher Effekt von Rasagilin auf das Riechvermögen von IPS-Patienten in weiteren Untersuchungen eruiert werden sollte. Durch einen nachweisbar positiven Einfluss des Wirkstoffes auf das Riechvermögen von Patienten im frühen Erkrankungsstadium könnte dieser in Zukunft insbesondere bei der Therapieeinleitung an Bedeutung gewinnen, da eine Verbesserung der Riechfunktion mit einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen einhergehen könnte. Zudem besteht durch weitere Untersuchungen die Möglichkeit, die bereits erwiesen symptomatische Wirkung von Rasagilin zu untermauern und weitere Hinweise auf eine krankheitsmodifizierende Wirkung zu erhalten.

Summary

An olfactory dysfunction may be a cardinal sign of Parkinson's disease (PD). Dysfunction of olfaction is found in about 95 % of patients (Hähner et al., 2009b) and may precede the onset of motor symptoms by as long as five years (Berendse et al., 2011). Currently, there does not exist any pharmacological treatment that leads to an improvement of the olfactory function and therefore to an improvement in the quality of life.

This study examined the olfactory function of patients with PD in its dependence on their current pharmacological treatment. The focus was on the medical treatment with the agent rasagiline, which is often discussed with respect to neuroprotective effects. This study was designed to determine whether patients treated with rasagiline have a better sense of smell compared to patients in treatment without rasagiline. Therefore, results of olfactory testing were evaluated for a total of 224 patients using the Sniffin Sticks test battery, which consists of tests for odor threshold, discrimination and identification. Results after olfactory testing are presented as TDI score, the sum of the three parts of the test. The group with patients in therapy with rasagiline consisted of 55 men and 19 women with a mean age of 62.81 years. The reference group with patients without rasagiline contained 98 men and 52 women with a mean age of 64.71 years. The mean disease duration was 5.88 years in the rasagiline group and 6.49 years in the reference group. The severity of the disease according to Hoehn and Yahr was 2.07 in the rasagiline group and 2.30 in the reference group.

The analysis of the data did not reveal correlations between the results of olfactory testing and age or duration of disease within the reference group. In contrast, correlations between SDI value and age or duration of disease could be demonstrated within the rasagiline group. Additionally, there were variations between both groups regarding gender-dependencies in the olfactory performance. In the reference group women achieved better results in the olfactory testing than men. There was no according evidence found for the rasagiline group. The results of olfactory testing regarding severity and subtype of the disease were compliant between both groups. It was not possible to detect correlations between the olfactory function and the severity or subtype of the disease.

Furthermore, it can be stated that patients in therapy with rasagiline actually did not achieve significant better SDI values than patients treated without rasagiline. However, significant differences in the values for odor discrimination could be detected between both groups after excluding all patients with a duration of disease of more than five years. Focusing on the rasagiline group, further analysis showed that patients with a short duration of disease (< 5 years) had a better sense of smell than patients with a long duration of disease (≥ 5 years). This statement is supported by significant differences in the mean value for SDI and in the mean value for odor discrimination.

As odor discrimination might be associated with higher cognitive processes relative to odor threshold (Hedner et al., 2010) an explanation for the better results in the discrimination task could be that rasagiline particularly has an effect on the cognitive processing of olfactory information. Furthermore, the results suggest a possibility to modify the symptoms at the beginning of the disease.

Finally, it should be noted that a possible effect of rasagiline on the olfactory function of patients with PD should be verified in further studies. Due to the demonstrated positive effect of rasagiline on the olfactory function of patients in the early stage of the disease, rasagiline could become increasingly important particularly for future initial therapy. Precisely because an improved olfactory performance may be associated with an improved quality of life. Moreover, further studies could provide the opportunity to substantiate the already proven symptomatic effect of rasagiline and give additional hints for a disease-modifying effect.

7 Literaturverzeichnis

Alvarez MV, Grogan PM (2012) Hyposmia in Parkinson's disease. Psychiatry Clin Neurosci 66:370-371

AWMF (2012) Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie [Aktualisiert am 30.09.2012, Aufruf am 17.07.2013] URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010I S2k Parkinson Syndreome Diagnostik Therapie 2012-09.pdf

AWMF (2007) Riechstörungen (Leitlinien der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopfund Hals-Chirurgie) [Aktualisiert am 01.05.2007, Aufruf am 17.07. 2013] URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017

050_S2_Riechstoerungen__mit_Algorithmus__05-2007_05-2011_01.pdf

Baas H, Hagenah J, Hahne M, Redecker C, Wojtecki L, Wüllner U (2013) Value of levodopa therapy for early and advanced Parkinson's disease. Aktuelle Neurol 40:338-342

Baba T, Takeda A, Kikuchi A, Nishio Y, Hosokai Y, Hirayama K, Hasegawa T, Sugeno N, Suzuki K, Mori E, Takahashi S, Fukuda H, Itoyama Y (2011) Association of olfactory dysfunction and brain. Metabolism in Parkinson's disease. Mov Disord 26:621-628

Bach J, Ziegler U, Deuschl G, Dodel R, Doblhammer-Reiter G (2011) Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050. Mov Disord 26:2286-2290

Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang C, Kobal G (1997) Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. Neurology 49:1424-1431

Benninghoff A, Drenckhahn D (2008) Taschenbuch Anatomie. Elsevier-Verlag, München

Berendse HW, Roos DS, Raijmakers P, Doty R (2011) Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. J Neurol Sci 310:21-24

Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange K (1999) Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. Neurology 53:1026-1031

Berlit P (2013) Basiswissen Neurologie. 6. Aufl. Springer Verlag, Heidelberg, S. 259-263

Boesveldt S, Keizer R, Knol DL, Wolters E C, Berendse HW (2009) Extended testing across, not within, tasks raises diagnostic accuracy of smell testing in Parkinson's disease. Mov Disord 24:85-90

Boesveldt S, Verbaan D, Knol DL, Visser M, van Rooden SM, van Hilten JJ, Berendse HW (2008) A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. Mov Disord 23:1984-1990

Bohnen NI, Müller MLTM (2013) In vivo neurochemical imaging of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. J Neural Transm 120:571-576

Bohnen NI, Müller MLTM, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, Frey KA (2010) Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. Brain 133:1747-1754

Bohnen NI, Studenski SA, Constantine GM, Moore RY (2008) Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. Eur J Neurol 15:685-691

Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U (2002) Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). J Neurol 249:.1-.5

Braak H, Rüb U, Gai W, Del Tredici K (2003) Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. J Neural Transm 110:517-536

Braak H, Sandmann-Keil D, Gai W, Braak E (1999) Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry. Neurosci Lett 265:67-69

Brodoehl S, Klingner C, Volk GF, Bitter T, Witte OW, Redecker C (2012) Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson's disease detected by 3.0-Tesla magnetic resonance imaging. Mov Disord 27:1019-1025

Buck L, Axel R (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors - a molecular-basis for odor recognition. Cell 65:175-187

Cain W, Goodspeed R, Gent J, Leonard G (1988) Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research-Center. Laryngoscope 98:83-88

Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D (2009) Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 15:728-741

Croy I, Lange K, Krone F, Negoias S, Seo H, Hummel T (2009) Comparison between odor thresholds for phenyl ethyl alcohol and butanol. Chem Senses 34:523-527

Croy I, Nordin S, Hummel T (2014) Olfactory disorders and quality of life-An updated review. Chem Senses 39:185-194

Curtis M A, Faull RLM, Eriksson PS (2007) The effect of neurodegenerative diseases on the subventricular zone. Nat Rev Neurosci 8:712-723

Damholdt MF, Borghammer P, Larsen L, Ostergaard K (2011) Odor identification deficits identify Parkinson's disease patients with poor cognitive performance. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society 26:2045-2050

Damm M, Pikart L K, Reimann H, Burkert S, Goektas O, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink K (2014) Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. Laryngoscope 124:826-831

Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel H, Kreft M, Klussmann J, Gudziol H, Hüttenbrink K, Hummel T (2004) Olfactory dysfunction - epidemiological data and treatment strategies in Germany, Austria, and Switzerland. HNO 52:112-120

Daum RF, Sekinger B, Kobal G, Lang CJ (2000) Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease. Nervenarzt 71:643-650

De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, Morgante L, Mariani C, Sganzerla E, Pezzoli G, Antonini A (2006) Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77:450-453

De Rijk M, Launer L, Berger K, Breteler M, Dartigues J, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A, Neurologic Dis Elderly Res Grp (2000)

Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurology 54:S21-S23

Deeb J, Shah M, Muhammed N, Gunasekera R, Gannon K, Findley LJ, Hawkes CH (2010) A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease. QJM-An Int J Med 103:941-952

Del Tredici K, Rüb U, de Vos R, Bohl J, Braak H (2002) Where does Parkinson disease pathology begin in the brain?. J Neuropathol Exp Neurol 61:413-426

Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn H M, Moringlane J R, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider G, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J, German Parkinson Study Grp (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 355:896-908

Devos D, French DUODOPA Study Grp (2009) Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 24:993-1000

Doty R (2012) Olfactory dysfunction in Parkinson disease. Nat Rev Neurol 8:329-339

Doty R, Deems D, Riklan M, Stellar S (1988) Olfactory dysfunction in Parkinsonism - a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, disease duration and cognitive-factors. Chem Senses 13:685-685

Doty R, Shaman P, Dann M (1984) Development of the University-Of-Pennsylvania Smell Identification Test - a standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiol Behav 32:489-502

Doty R, Stern M, Pfeiffer C, Gollomp S, Hurtig H (1992) Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinsons-disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55:138-142

Draguhn A (2009) Geschmack und Geruch. In: Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg) Physiologie. 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 742-757

Fahn S (2003) Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Ann NY Acad Sci 991:1-14

Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A (2010) Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. Brain 133:2664-2676

Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink K, Just T, Muttray A, Seeber H, Temmel A, Welge-Lussen A (2004) Olfactory dysfunction. Epidemiology, pathophsiological classification, diagnosis and therapy. HNO 52:679-684

Freedman N, Mishani E, Krausz Y, Weininger J, Lester H, Blaugrund E, Ehrlich D, Chisin R (2005) In vivo measurement of brain monoamine oxidase B occupancy by rasagiline, using (11)C-L-deprenyl and PET. J Nucl Med 46:1618-1624

Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (2007) Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie. 4. Aufl. Springer-Verlag, Wien

Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T (2006) Clinical significance of results from olfactory testing. Laryngoscope 116:1858-1863

Hähner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston A N, Mellick G D, Herting B, Reichmann H, Hummel T (2009a) Prevalence of smell loss in Parkinson's disease-a multicenter study. Parkinsonism Relat Disord 15:490-494

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. Mov Disord 22:839-842

Hähner A, Hummel T, Reichmann H (2009b) Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. Expert review of neurotherapeutics 9:1773-1779

Hähner A, Hummel T, Wolz M, Klingelhöfer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H (2013a) Effects of rasagiline on olfactory function in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 28:2023-2027

Hähner A, Maboshe W, Baptista R B, Storch A, Reichmann H, Hummel T (2013b) Selective hyposmia in Parkinson's disease?. J Neurol 260:3158-3160

Hähner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhöfer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H, Hummel T (2013c) Olfactory training in patients with Parkinson's disease. PLoS One 8:e61680

Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, Horozoglu H, Tuncer N, Feyzioglu A, Gunal DI, Yener GG, Cakmur R, Sahin HA, Emre M (2011) The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: A randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter study. Mov Disord 26:1851-1858

Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Fitzer-Attas CJ, TEMPO Open Label Study Grp (2009) Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. Mov Disord 24:564-573

Hauser RA, Silver D, Choudhry A, Eyal E, Isaacson S, ANDANTE Study Investigators (2014) Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. Mov Disord 29:1028-1034

Hawkes C (2006) Olfaction in neurodegenerative disorder. Adv Otorhinolaryngol 63:133-151

Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T (2010) Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. J Clin Exp Neuropsychol 32:1062-1067

Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T (2002) Clinical assessment of retronasal olfactory function. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:414-418

Herting B, Schulze S, Reichmann H, Hähner A, Hummel T (2008) A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease. J Neurol 255:367-370

Hoehn M, Yahr M (1967) Parkinsonism. Onset, progression and mortality. Neurology 17:427-442

Hornung D, Smith D, Kurtz D, White T, Leopold D (2001) Effect of nasal dilators on nasal structures, sniffing strategies, and olfactory ability. Rhinology 39:84-87

Hoy SM, Keating GM (2012) Rasagiline A review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. Drugs 72:643-669

Hüttenbrink K (1997) Diseases of smell and taste: standards and new tools in diagnostic and therapeutic procedures. Laryngo-Rhino-Otol 76:506-514

Hughes A, Daniel S, Ben-Shlomo Y, Lees A (2002) The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain 125:861-870

Hughes A, Daniel S, Kilford L, Lees A (1992) Accuracy of clinical-diagnosis of idiopathic Parkinsons-disease - a clinicopathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55:181-184

Huisman E, Uylings H, Hoogland P (2004) A 100% increase of 687 dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. Mov Disord 19:687-692

Huisman E, Uylings H, Hoogland P (2008) Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. Mov Disord 23:1407-1413

Hummel C, Zucco GM, Iannilli E, Maboshe W, Landis B N, Hummel T (2012) OLAF: standardization of international olfactory tests. Eur Arch Otorhinolaryngol 269:871-880

Hummel T (2003) Therapy of olfactory loss. Laryngo-Rhino-Otol 82:552-554

Hummel T, Hähner A, Witt M, Landis BN (2007a) Examination of the sense of smell. HNO 55:827-837

Hummel T, Heilmann S, Huttenbrink K (2002a) Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. Laryngoscope 112:2076-2080

Hummel T, Heilmann S, Murphy C (2002b) Age-related changes in chemosensory functions. Olfaction, taste and cognition:441-456

Hummel T, Jahnke U, Sommer U, Reichmann H, Müller A (2005) Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. J Neural Transm 112:669-676

Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G (2000) Standards for the derivation of chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory defects. HNO 48:481-485

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. Eur Arch Otorhinolaryngol 264:237-243

Hummel T, Livermore A (2002) Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. Int Arch Occup Environ Health 75:305-313

Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Huettenbrink K (2009) Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. Laryngoscope 119:496-499

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997) 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem Senses 22:39-52

Jost WH, Klasser M, Reichmann H (2008) Rasagiline in daily clinical use results of a treatment study of Parkinson patients with a combination. Forschritte Neurol Psychiatr 76:594-599

Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Davris S, Maroudias N, Danielides V, Simopouios C (2007) The effect of smoking on the olfactory function. Rhinology 45:273-280

Knecht M, Hummel T (2004) Recording of the human electro-olfactogram. Physiol Behav 83:13-19

Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S (1996) "Sniffin' Sticks": Screening of olfactory performance. Rhinology (Utrecht) 34:222-226

Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T (2000) Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. Eur Arch Otorhinolaryngol 257:205-211

Kovács T (2004) Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. Ageing Res Rev 3:215-232

Kühn M, Abolmaali N, Smitka M, Podlesek D, Hummel T (2013) Dysosmia. Current aspects of diagnostics and therapy. HNO 61:975-984

Landis BN, Konnerth C, Hummel T (2004) A study on the frequency of olfactory dysfunction. Laryngoscope 114:1764-1769

Landis BN, Van H C, Guinand N, Horvath J, Haehner A, Savva E, Hugentobler M, Lacroix J, Burkhard PR (2009) Retronasal olfactory function in Parkinson's disease. Laryngoscope 119:2280-2283

Le Witt PA (2008) Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. N Engl J Med 359:2468-2476

Lerche S, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Mahlknecht P, Gaenslen A, Brockmann K, Srulijes K, Huber H, Wurster I, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Gasperi A, Fassbender K, Poewe W, Berg D (2014) Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. J Neurol 261:180-187

Litvan I, Bhatia K, Burn D, Götz C, Lang A, McKeith I, Quinn N, Sethi K, Shults C, Wenning G (2003) SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. Mov Disord 18:467-486

Lötsch J, Reichmann H, Hummel T (2008) Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. Chem Senses 33:17-21

Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2010) Pharmakologie und Toxikologie. 17. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.367-370

Lüllmann-Rauch R (2006) Taschenlehrbuch Histologie. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 550-551

Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck L (1999) Combinatorial receptor codes for odors. Cell 96:713-723

Mense S (2007) ZNS-funktionelle Systeme, In: Aumüller G , Aust G , Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K., Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H G (Hrsg) Anatomie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 1192-1282

Michael W (2003) Anosmia treated with acupuncture. Acupuncture in medicine: journal of the British Medical Acupuncture Society 21:153-154

Moccia M, Picillo M, Erro R, Vitale C, Amboni M, Palladino R, Cioffi DL, Barone P, Pellecchia MT (2014) How does smoking affect olfaction in Parkinson's disease?. J Neurol Sci 340:215-217

Mollenhauer B, Sixel-Doering F, Storch A, Schneider C, Hilker R, Kalbe E (2013) Early recognition of Parkinson's disease. Objectifiable non-motor symptoms and biomarkers. Nervenarzt 84:918-926

Müller A, Abolmaali N, Hakimi A, Gloeckler T, Herting B, Reichmann H, Hummel T (2005) Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease - a pilot study. J Neural Transm 112:1363-1370

Müller A, Mungersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T (2002) Olfactory function in Parkinsonian syndromes. J Clin Neurosci 9:521-524

Murphy C, Schubert C, Cruickshanks K, Klein B, Klein R, Nondahl D (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. JAMA-J Am Med Assoc 288:2307-2312

Murphy C, Wetter S, Morgan C, Ellison D, Geisler M (1998) Age effects on central nervous system activity reflected in the olfactory event-related potential - Evidence for decline in middle age. Ann NY Acad Sci 855:598-607

Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes C H, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A (2012) Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. Ann Neurol 72:893-901

Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, Langston W, Lang A, Poewe W, Tolosa E, Stocchi F, Melamed E, Eyal E, Rascol O (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (The ADAGIO Study): Rationale, Design, and Baseline Characteristics. Mov Disord 23:2194-2201

Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, ADAGIO Study Investigators (2009) A Double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med 361:1268-1278

Parkinson J (1817) An Essay on the Shaking Palsy. Sherwood, Neely, and Jones, London

Parkinson Study Group (2002) A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease - The TEMPO study. Arch Neurol 59:1937-1943

Parkinson Study Group (2004) A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Arch Neurol 61:561-566

Parkinson Study Group (2005) A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations - The PRESTO study. Arch Neurol 62:241-248

Parrao T, Chana P, Venegas P, Behrens M I, Aylwin ML (2012) Olfactory deficits and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. Neurodegener Dis 10:179-182

Pearce R, Hawkes C, Daniel S (1995) The anterior olfactory nucleus in Parkinsons-disease. Mov Disord 10:283-287

Petit GH, Berkovich E, Hickery M, Kallunki P, Fog K, Fitzer-Attas C, Brundin P (2013) Rasagiline ameliorates olfactory deficits in an alpha-synuclein mouse model of Parkinson's disease. PLoS One 8:e60691

Politis M, Wu K, Molloy S, Bain PG, Chaudhuri KR, Piccini P (2010) Parkinson's disease symptoms: The Patient's Perspective. Mov Disord 25:1646-1651

Pollanen M, Dickson D, Bergeron C (1993) Pathology and Biology of the Lewy body. J Neuropathol Exp Neurol 52:183-191

Ponsen M, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit B, Wolters E, Berendse H (2004) Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. Ann Neurol 56:173-181

Ponsen M, Stoffers D, Twisk JWR, Wolters EC, Berendse HW (2009) Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: A Prospective Study. Mov Disord 24:1060-1065

Postuma R, Gagnon J (2010) Cognition and olfaction in Parkinson's disease. Brain 133:e160

Quint C, Temmel A, Hummel T, Ehrenberger K (2002) The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. Acta Otolaryngol 122:877-881

Rascol O, Brooks D, Korczyn A, De Deyn P, Clarke C, Lang A, 056 Study Grp (2000) A fiveyear study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. N Engl J Med 342:1484-1491

Rascol O, Brooks D, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, LARGO Study Grp (2005) Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 365:947-954

Rascol O, Fitzer-Attas C, Hauser R, Jankovic J, Long A, Langston JW, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, Eyal E, Weiss Y M, Olanow C W (2011) A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. Lancet Neurol 10:415-423

Reichmann H (2009) Early Diagnostic of Idiopathic Parkinson's Syndrome. Aktuelle Neurol 36:S293-S298

Reichmann H, Jost WH, Klasser M (2009) Add-on therapy with rasagiline: Improvement in quality of life and motor fluctuations in Parkinsonian patients. Aktuelle Neurol 36:55-59

Rösser N, Berger K, Vomhof P, Knecht S, Breitenstein C, Floeel A (2008) Lack of improvement in odor identification by levodopa in humans. Physiol Behav 93:1024-1029

Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR (2008) Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. Ann Neurol 63:167-173

Roth J, Radil T, Ruzicka E, Jech R, Tichy J (1998) Apomorphine does not influence olfactory thresholds in Parkinson's disease. Funct Neurol 13:99-103

Schünke M, Schulte E, Schuhmacher U (2006) Prometheus - Kopf und Neuroanatomie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart S. 74-77

Schwarz J, Storch A (2007) Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Kohlhammer Verlag, Stuttgart

Silbernagl S, Despopoulos A (2007) Taschenatlas Physiologie, 7. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.346-347

Small D, Gerber J, Mak Y, Hummel T (2005) Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. Neuron 47:593-605

Sobel N, Thomason M, Stappen I, Tanner C, Tetrud J, Bower J, Sullivan E, Gabrielli J (2001) An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 98:4154-4159

Sommer U, Hummel T, Cormann K, Müller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H (2004) Detection of presymptomatic Parkinson's disease: Combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. Mov Disord 19:1196-1202

Stern M, Doty R, Dotti M, Corcoran P, Crawford D, Mc Keown D, Adler C, Gollomp S, Hurtig H (1994) Olfactory function in Parkinsons-disease subtypes. Neurology 44:266-268

Stocchi F (2014) Benefits of treatment with rasagiline for fatigue symptoms in patients with early Parkinson's disease. Eur J Neurol 21:357-360

Stocchi F, Olanow CW (2013) Obstacles to the development of a neuroprotective therapy for Parkinson's disease. Mov Disord 28:3-7

Südmeyer M, Wojtecki L, Schnitzler A (2011) Current treatment strategies for Parkinson's disease. Forschritte Neurol Psychiatr 79:733-742

Teva Pharma GmbH: Fachinformation Azilect [®] 1 mg Tabletten Stand: November 2013 http://www.teva.de/produkte/praeparate-von-a-z/praeparate/praeparatedaten/detail/backpid-2038/buchstabe-a/pzn-3887251.html

Vennemann MM, Hummel T, Berger K (2008) The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. J Neurol 255:1121-1126

Vieregge P (2008) Idiopathic Parkinson's disease. Forschritte Neurol Psychiatr 76:114-122

Walter U, Dressler D, Benecke R (2004) Brain parenchyma sonography for early and differential diagnosis of Parkinson's disease. Aktuelle Neurol 31:325-332

Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R (2007) Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord 22:48-54

Welge-Lüssen A (2009) Ageing, neurodegeneration, and olfactory and gustatory loss. B-Ent 5 Suppl 13:129-132

Wenning G, Shephard B, Hawkes C, Petruckevitch A, Lees A, Quinn N (1995) Olfactory function in atypical Parkinsonian syndromes. Acta Neurol Scand 91:247-250

Witt M, Hansen A (2009) Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) Riech- und Schmeckstörungen; Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 11-26

Wolfensberger M, Schnieper I, Welge-Lüssen A (2000) Sniffin'Sticks: a new olfactory test battery. Acta Otolaryngol 120:303-306

Wooten G, Currie L, Bovbjerg V, Lee J, Patrie J (2004) Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75:637-639

Zatorre R, Jones-Gotman M (1991) Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy. Brain 114:71-84

Zhang D, Jiang H, Xie J (2014) Alcohol intake and risk of Parkinson's disease: A metaanalysis of observational studies. Mov Disord 29:819-822

Zilles K (2010) Olfaktorisches System und Sinnesorgane. In: Zilles K ,Tillmann BN (Hrsg) Anatomie. Springer-Verlag, Heidelberg, S. 742-74

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Nase: Lage der Regio olfactoria auf der Choncha nasalis superior und des Bulbus olfactorius auf der Lamina cibrosa (Zilles, 2010)	3
Abbildung 2: Zellen der Regio olfactoria mit Rezeptorzelle, Stützzellen und Basalzellen (Zilles, 2010)	4
Abbildung 3: Vorgänge bei der G-Protein-aktivierten Signaltransduktionskaskade (mod. Abb. nach Witt und Hansen, 2009)	5
Abbildung 4: Häufigkeit und Ursachen von sinunasalen und nicht-sinunasalen Riechstörungen (mod. Abb. nach Damm et al., 2004)	8
Abbildung 5: Terminologie quantitativer und qualitativer Riechstörungen (Förster et al., 2004)	9
Abbildung 6: Klassifikation der Parkinson-Syndrome (Schwarz und Storch, 2007)	.12
Abbildung 7: Synukleinopathien und Tauopathien (Schwarz und Storch, 2007)	.13
Abbildung 8: Basalganglienschleife	.14
Abbildung 9: Verbindungen zwischen motorischen Kortexarealen und Basalganglien (mod. Abb. nach Mense, 2007)	.15
Abbildung 10: Stadien nach Braak (Doty, 2012)	.16
Abbildung 11: Aktivierende und hemmende Transmitter	.19
Abbildung 12: Zentrale Ansatzpunkte der medikamentösen Parkinsontherapie (mod. Abb. nach Südmeyer et al., 2011)	.20
Abbildung 13: Ergebnisblatt OLAF®	.29
Abbildung 14: "Sniffin`Sticks"-Test	.30
Abbildung 15: Geschlechterverteilung	.34
Abbildung 16: Stadium der Erkrankung nach Hoehn und Yahr	.34
Abbildung 17: Riechvermögen des Patientenkollektivs: prozentuale Verteilung von funktioneller Anosmie, Hyposmie und Normosmie	.36
Abbildung 18: Verteilung der SDI-Werte in Gruppe A und Gruppe B (Darstellung als Boxplots mit Median, Minimum und Maximum)	.36

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 19: Verteilung der Schwellen- (S), Diskriminations- (D) und Identifikationswerte	
I) in Gruppe A und Gruppe B (Darstellung als Boxplots mit Median, Minimum und	
Maximum)	.37
Abbildung 20: Verteilung der SDI-Werte in Gruppe A und Gruppe B der Patienten mit einer	r
Erkrankungsdauer < 5 Jahren (Darstellung als Boxplots mit Median, Minimum und Maximu	
39	,
Abbildung 21: Verteilung der Schwellen- (S), Diskriminations- (D) und Identifikationswerte	(I)
n Gruppe A und Gruppe B der Patienten mit einer Erkrankungsdauer < 5 Jahren (Darstellu	ung
als Boxplots mit Median, Minimum und Maximum)39	
Abbildung 22: Subtypen der Erkrankung	.40
Abbildung 23: Rauchverhalten	.41
Abbildung 24: Alkoholkonsum	.42
Abbildung 25: Pharmakotherapie	.43
Abbildung 26: Subjektive Einschätzung Riechvermögen	.44

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (modifizierte Form)	18
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien	28
Tabelle 3: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs (1 = Mittelwert ± Standardabweichung, n = Anzahl der Probanden, p-Wert)	33
Tabelle 4: Ergebnisse der Riechtestung (Mittelwert ±Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten, p-Wert)	35
Tabelle 5: Ergebnisse der Riechtestung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer der Patienten unter Rasagilintherapie	38
Tabelle 6: Ergebnisse der Riechtestung der beiden Patientengruppen mit einer Erkrankungsdauer < 5 Jahre	38
Tabelle 7: Riechvermögen in Abhängigkeit vom Subtyp der Erkrankung	41
Tabelle 8: Riechvermögen in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum	42
Tabelle 9: Ergebnisse des "Sniffin`Sticks"-Test von Gruppe A und Gruppe B mit und ohne L-Dopa-Therapie	

10 Abkürzungsverzeichnis

ADAGIO Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once-daily

AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften

e.V.

D Diskrimination

H&Y Hoehn und Yahr

I Identifikation

IPS Idiopathisches Parkinson-Syndrom

LARGO Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily

MAO Monoaminooxidase

mod. Abb. modifizierte Abbildung

n Stichprobenumfang

ORN Olfaktorische Rezeptorneurone

p Signifikanz

PRESTO Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of 'Off'

S Schwelle

SDI Schwelle, Diskrimination, Identifikation

TEMPO TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson disease Outpatients

UPDRS Unified Parkinson Disease Rating Scale

11 Anhang

- 11.3 Anamnesebogen
- 11.4 Statistische Auswertungen