

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Direktor: Herr Prof. Dr. Zahnert

**Der Einfluss von Riechtraining
auf das Riechvermögen von Patienten mit
idiopathischem Parkinson-Syndrom**

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

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

Clara Tosch

aus Finsterwalde

Dresden 2013

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: _____

Vorsitzender der Prüfungskommission

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Wahrnehmung von Gerüchen	1
1.1.1	Anatomie und Physiologie des Riechens.....	2
1.2	Störungen der olfaktorischen Wahrnehmung.....	6
1.2.1	Quantitative Riechstörungen.....	7
1.2.2	Qualitative Riechstörungen	7
1.2.3	Klassifikation nach Ursachen	7
1.3	Die Parkinson-Krankheit	11
1.3.1	Klassifikation der Parkinson-Syndrome	11
1.3.2	Das idiopathische Parkinson-Syndrom	13
1.3.2.1	Ätiopathogenese	13
1.3.2.2	Symptomatik	18
1.3.2.3	Therapie	21
1.4	Therapie von Riechstörungen	23
1.4.1	Behandlung sinunasaler Riechstörungen	23
1.4.2	Behandlung von Riechstörungen anderer Genese	24
1.4.3	Riechtraining	26
1.5	Hypothese	30
2	Material und Methoden.....	31
2.1	Studienbeschreibung	31
2.2	Auswahl der Studienteilnehmer	31
2.2.1	Trainingsgruppe	31
2.2.2	Kontrollgruppe.....	32
2.3	Versuchsablauf	32
2.3.1	Untersuchung des Riechvermögens	33
2.3.2	Sniffin' Sticks.....	33
2.3.3	Schwellentest der Trainingsduftstoffe	39
2.3.4	Riechtraining	41
2.3.5	Abschließende Nachuntersuchung	43
2.3.6	Prüfung der extrapyramidalen Motorik (UPDRS).....	43
2.4	Statistische Auswertung.....	44
3	Ergebnisse.....	45
3.1	Deskriptive Statistik.....	45

3.1.1	Patientengruppe mit Teilnahme am Riechtraining	45
3.1.2	Kontrollgruppe ohne Teilnahme am Riechtraining	46
3.1.3	Vergleich beider Gruppen	46
4	Ergebnisse des Riechtrainings.....	50
4.1	„Sniffin’Sticks“	50
4.1.1	Vergleich mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe.....	52
4.2	Schwellentest der Trainings-Duftstoffe	55
4.3	Ergebnisse innerhalb der Subtypen	57
4.4	Abhängigkeit der SDI-Änderung von anderen Faktoren	59
4.4.1	Alter.....	59
4.4.2	Geschlecht	60
4.4.3	Dauer der Erkrankung.....	60
4.4.4	Hoehn & Yahr- Stadium	60
4.5	UPDRS.....	61
4.6	Hyposmiker	62
4.6.1	Abhängigkeit der SDI-Änderung der Hyposmiker von anderen Faktoren	63
4.6.1.1	Dauer der Erkrankung.....	63
4.6.1.2	Hoehn & Yahr- Stadium	63
4.6.1.3	UPDRS.....	63
4.7	Individuelle Trainingsergebnisse	64
5	Diskussion	65
5.1	Olfaktorische Störungen bei Patienten mit IPS	65
5.1.1	Therapieansätze	66
5.2	Diskussion der Testmethodik.....	66
5.2.1	Untersuchung des Riechvermögens	66
5.2.2	Riechtraining	67
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	68
5.3.1	Kognitive Verarbeitung der Geruchsfunktion	70
5.4	Einflussfaktoren.....	71
5.4.1	Alter und Geschlecht.....	71
5.4.2	Erkrankungsdauer und Hoehn & Yahr-Stadium.....	72
5.4.3	Schweregrad der Riechstörung.....	73
5.4.4	IPS-Subtypen	73
5.5	Klinische Relevanz.....	74
5.6	Ausblick.....	74
5.7	Zusammenfassung.....	76
6	Zusammenfassung/ Summary	77

6.1	Sprache: Deutsch.....	77
6.2	Sprache: Englisch	79
7	Literaturverzeichnis	80
8	Publikationsverzeichnis	98
9	Abbildungsverzeichnis.....	99
10	Tabellenverzeichnis	101
11	Abkürzungsverzeichnis.....	102
12	Anhang.....	104
12.1	Aufklärung und Einverständniserklärung	104
12.2	Anamnesebogen	109
13	Erklärung über die Eigenständigkeit.....	112
14	Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften.....	113
15	Danksagung.....	114

1 Einleitung

1.1 Wahrnehmung von Gerüchen

Gerüche beeinflussen die Wahrnehmungen, Gefühle und Erinnerungen in unserem Leben, oft ohne dass es uns bewusst wird. Ob es der Körpergeruch des ausgewählten Partners ist oder uns der Duft von frischem Apfelkuchen an die schöne Kindheit bei unseren Großeltern erinnert, es gibt vielfältige Assoziationen mit bestimmten Gerüchen. In einigen Situationen ist der Geruchssinn ein wichtiges Alarmsystem, das uns vor möglichen Gefahren bewahren kann.

Unter den „Fünf Sinnen“ ist der Sinn zur Geruchswahrnehmung chemisch am komplexesten. In unserem Umfeld existieren tausende Gerüche, die mit jedem Atemzug auf die Riechschleimhaut der Nase treffen. Dort binden sie an Geruchsrezeptoren und lösen einen Prozess aus, der zur Weiterleitung, Verschaltung und letztendlich zur Wahrnehmung der Gerüche im Gehirn führt. Durch Verschaltungen zum Hippocampus und den Amygdala verbinden wir bestimmte Geruchswahrnehmungen mit Gefühlen und Erinnerungen. Auch die Marketing-Branche macht sich diese Verbindung zunutze. In Warenhäusern, Backwaren-Geschäften oder Blumenläden werden mehr und mehr Duftagenturen beauftragt, unsere Gefühlswelt über angenehme Duftstoffe zu stimulieren und damit Kaufentscheidungen für den Kunden unbewusst zu fördern.

Insgesamt wird in unserer Gesellschaft die Bedeutung des Geruchssinns jedoch oft unterschätzt. Erst wenn dieser gewohnte Begleiter uns allmählich verlässt, lehrt uns unser Bewusstsein, wie viel Lebensqualität verloren geht (Hummel & Nordin 2005). So kann eine verminderte Riechleistung zum Verlust der Genussfähigkeit führen, zu vermindertem Selbstwertgefühl und Unsicherheit in bestimmten Situationen. Sozialer Rückzug verbunden mit großen psychischen Belastungen kann folgen. Liegen zusätzlich noch depressive Verstimmungen und eine Vielzahl an motorischen Funktionsstörungen vor, wie es der Fall bei Parkinson-Patienten ist, scheint die Lebensqualität besonders bei dieser Patientengruppe stark beeinträchtigt zu sein. Könnte man ihnen nicht durch ein verbessertes Riechvermögen ein Stück Lebensqualität wiedergeben?

Die Riechsinneszellen (ORN)

Die Wahrnehmung von Gerüchen erfolgt über die olfaktorischen Rezeptorneurone. Es gibt ungefähr 10 - 20 Millionen dieser Riechsinneszellen (Schünke et al. 2006; Hatt, 2006). Sie haben eine Lebensdauer von durchschnittlich einem Monat und werden aus Basalzellen regeneriert (Hatt, 2006), was im adulten Nervensystem eine Besonderheit darstellt (siehe Abb. 2).

Die ORN sind bipolare Neurone. In apikaler Richtung erstreckt sich ein dendritischer Fortsatz, welcher am distalen Ende durch Zilien Kontakt zur Schleimschicht und damit zu den Duftstoffmolekülen gewährt. In der Zilienmembran befinden sich die olfaktorischen Rezeptoren, an denen die Duftmoleküle binden (Hadley et al. 2004) und eine Signalweiterleitung verursachen. Am basalen Teil befindet sich ein Axon, das direkt in den Bulbus olfactorius projiziert. Tausende Axone bilden die Fila olfactoria, welche durch die knöcherne Lamina cribrosa unverzweigt zu einem der beiden Riechkolben ziehen (siehe Abb. 1 u. 2). Auf diesem Weg umgeben gliaähnliche „Olfactory Ensheathing Cells“ die Axone der ORN, um Fehlverschaltungen durch deren kontinuierliche Regenerationsfähigkeit zu verhindern (Schwartz et al. 2000). In ihrer Gesamtheit setzen sich die ORN-Axone zu dem 1. Hirnnerv, dem Nervus olfactorius, zusammen.

Der Riechvorgang

Die Duftstoffe gelangen mit der Atemluft an die olfaktorischen Rezeptoren der Riechschleimhaut. 388 funktionelle Gene kodieren die unterschiedlichen Rezeptorproteine im menschlichen Organismus, wobei zusätzlich 414 Pseudogene existieren (Niimura & Nei 2003; Grus et al. 2005). Jede Riechsinneszelle exprimiert nur eine Art von Rezeptorprotein (Niimura & Nei 2005a, b).

Um tausende Gerüche erkennen zu können, kann ein komplexes Duftmolekül einerseits an verschiedene Rezeptoren binden, andererseits können verschiedene Duftstoffe auch einen bestimmten Rezeptor aktivieren (Witt et al. 2009). Aus der Vielfalt an Kombinationen der angesprochenen Rezeptoren ergibt sich der Geruchseindruck. Bindet ein Duftmolekül nach dem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ an einen Rezeptor, werden G-Protein-vermittelt Ionenkanäle der Zellmembran geöffnet.

Der cAMP-gesteuerte Ioneneinstrom in den Intrazellularraum verursacht eine Depolarisation, welche bei Schwellenüberschreitung im Axon ein Aktionspotential auslöst (Merker & Hartmann 2006).

Die marklosen Axonbündel der ORN, die denselben Rezeptor exprimieren, laufen zum Bulbus olfactorius. Dieser liegt in der Fossa cerebri anterior. Hier beginnt die zentralnervöse Verarbeitung der „Duftinformation“ (siehe Abb. 2).

Auf Ebene des Bulbus olfactorius beinhalten sogenannte „Glomeruli“ die Synapsen der ORN-Axone und der Mitralzellen (Dodd & Castellucci 1991). An dieser Schaltstelle konvergieren ca. 1000 Axone, die denselben Rezeptor exprimieren auf eine Mitralzelle (Legrum, 2011). Dieses, als „glomeruläre Konvergenz“ bezeichnete Phänomen, dient der Selektion von Informationen und verursacht ein ganz bestimmtes Aktivierungsmuster abhängig von der Zusammensetzung eines Duftstoffes (Uchida et al. 2000). Im Bulbus olfactorius befinden sich außerdem Körnerzellen und periglomeruläre Zellen (siehe Abb. 2), die als Interneurone wirken und das Duftsignal hemmen oder verstärken können (Mori et al. 1999). Im Sinne der lateralen Hemmung werden Duftinformationen durch diese Interneurone kontrastiert (Witt & Hansen 2009). Hinzu kommen Büschelzellen, welche als eine Modifikation von Mitralzellen u.a. zum kontralateralen Bulbus olfactorius ziehen und damit eine Rückkopplung zwischen beiden Bulbi ermöglichen (Rohen, 2001).

Markhaltige Mitralzellen- und Büschelzellen-Axone bilden überwiegend den Tractus olfactorius, welcher zur primären Riechrinde (olfaktorischer Cortex) zieht. Für die zentrale Verarbeitung der Duftinformation spielen verschiedene Zentren im basalen Vorderhirn eine wichtige Rolle, in die der Tractus mündet. Der Nucleus olfactorius anterior dient als Schaltstelle zum kontralateralen Bulbus olfactorius. Die anderen Fasern der Riechbahn ziehen zu den olfaktorischen Projektionsfeldern des piriformen und entorhinalen Cortex, sowie Teilen der Amygdala (Hatt, 2006; Witt et al. 2008). Über den Thalamus oder direkt werden die Informationen zum sekundären olfaktorischen Cortex geleitet. Von großer Bedeutung sind hier der orbitofrontale Cortex und die Inselrinde, wo die bewusste Geruchswahrnehmung und -identifikation stattfinden. Die Riechinformationen gelangen außerdem zu vegetativen Kernen des Hypothalamus und Teilen des Limbischen Systems (Hippocampus und Amygdala). Der Hypothalamus spielt eine wesentliche Rolle bei der Steuerung des Sexualverhaltens und der Aufnahme von Nahrung. Das Limbische System verknüpft Gerüche mit Emotionen. Die Projektionsorte der Riechbahn verdeutlichen die Verbindung des Riechens mit Erinnerungen, Gefühlslage und sozialem Verhalten (Landis et al. 2005; Witt et al. 2008).

1.2 Störungen der olfaktorischen Wahrnehmung

In Deutschland, Österreich und der Schweiz werden einer Umfrage zufolge jährlich ungefähr 79 000 Patienten mit Geruchsstörungen behandelt (Damm et al. 2004). Es gibt eine Vielzahl an Ursachen, die unsere Riechfunktion beeinträchtigen können. Erkrankungen **sinunasaler** Herkunft haben dabei mit 72% den größten Anteil. Sie beziehen sich auf den Nasen- oder Nasennebenhöhlenraum und entstehen entzündungs- oder nicht-entzündungsbedingt. Im Vergleich dazu haben **nicht sinunasale** Geruchsstörungen (ca. 28% aller Riechstörungen) häufig den Hintergrund der primären Schädigung des Riechapparates ohne Ursprung im Nasen- und Nasennebenhöhlenraum (Damm et al. 2004).

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde folgen HNO- Kliniker der Einteilung in **qualitative** und **quantitative** Riechstörungen (siehe Abb. 3). Diese beruht auf der Anamnese der Patienten und dessen Ergebnissen bei den psychophysischen Tests (AWMF, 2007).

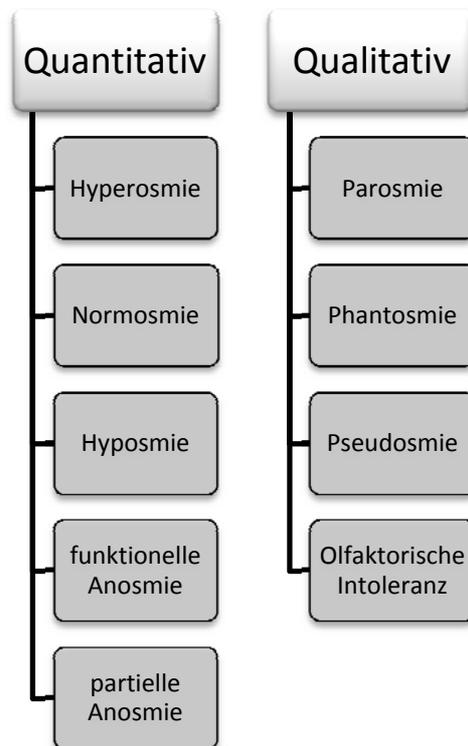


Abb. 3: Einteilung und Terminologie von Riechstörungen

1.2.1 Quantitative Riechstörungen

Bezüglich der international einheitlichen Definition bezeichnet die **Normosmie** eine normale Empfindlichkeit gegenüber Gerüchen. **Hyperosmie** hingegen ist durch eine Überempfindlichkeit gekennzeichnet, d.h. die Patienten nehmen Gerüche wahr, die für Normosmiker aufgrund der geringen Konzentrationen nicht erfasst werden können. Im Vergleich dazu stellt die **Hyposmie** eine Verminderung des Riechvermögens dar und die **Anosmie** einen vollständigen Verlust ohne Hinweis auf ein Restriechvermögen. Die Anosmie wird zusätzlich in funktionelle und partielle Anosmie unterteilt. „**Funktionelle Anosmie**“ (Kobal et al. 2000) beschreibt den Zustand eines kompletten Riechverlustes mit möglicherweise geringem Restriechvermögen, welches im Alltag allerdings ohne Bedeutung ist. Die **partielle Anosmie** ist durch eine deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem bestimmten Duftstoff oder einer Duftstoffgruppe gekennzeichnet (AWMF, 2007).

1.2.2 Qualitative Riechstörungen

Sie sind häufig mit quantitativen Störungen verbunden und beschreiben Wahrnehmungsstörungen des Riechvermögens. Man unterscheidet: **Parosmie** (= veränderte, meist unangenehme Wahrnehmung von Gerüchen (Bonfils et al. 2005) in Gegenwart einer Geruchsquelle) von **Phantosmie** (= Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Geruchsquelle) und **Pseudosmie** (= unter Affekten wird ein Geruch in einen anderen umgedeutet). Zu der Gruppe der qualitativen Veränderungen zählt noch die **Olfaktorische Intoleranz**, welche eine übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler olfaktorischer Sensitivität kennzeichnet (AWMF, 2007).

1.2.3 Klassifikation nach Ursachen

In der Klinik ist eine ätiologische Einteilung der Riechstörungen im Hinblick auf eine mögliche Therapie gebräuchlich (siehe Abb. 4). Nach einer Befragung von Damm und Mitarbeitern im deutschsprachigen Raum wurde festgestellt, dass die häufigsten Ursachen von Riechstörungen sinunasaler Natur sind (72%), gefolgt von postinfektiösen (11%), idiopathischen (6%) und posttraumatischen (5%) Ursachen. Iatrogene (3%), toxisch bedingte (2%) und kongenitale Riechstörungen (1%) gehören zu den selteneren Ursachen (Damm et al. 2004).

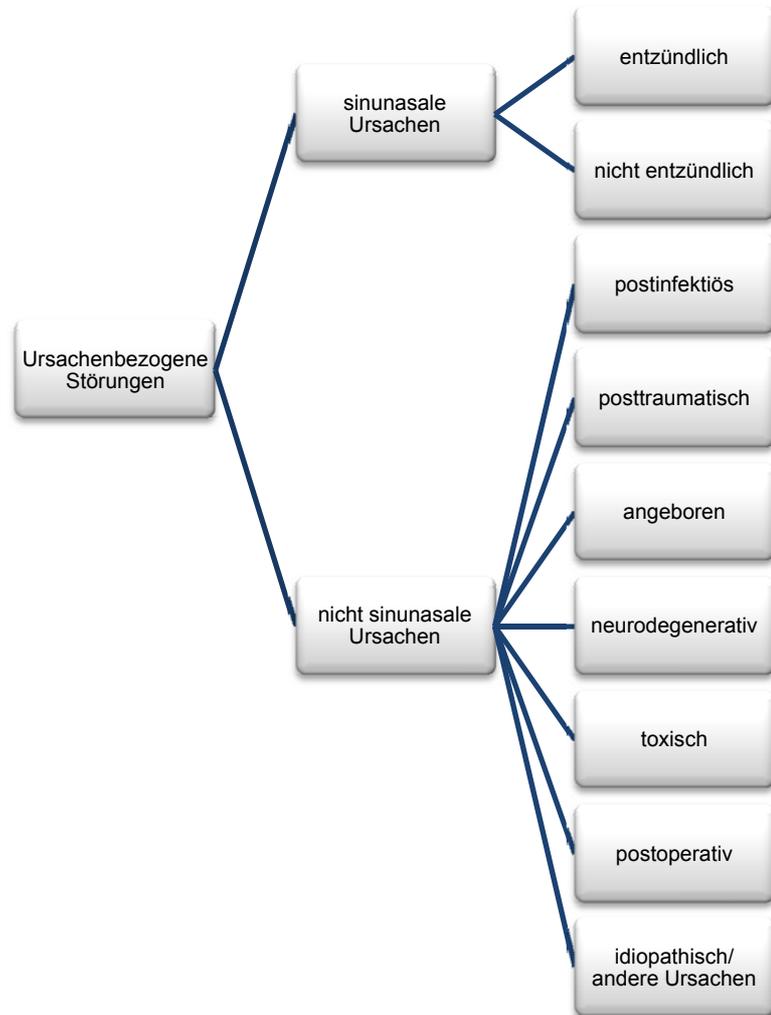


Abb. 4: Übersicht der ursachenbezogenen Gliederung von Riechstörungen

Sinunasale Störungen

Erkrankungen der Nase oder Nasennebenhöhle können einerseits entzündlich-bedingt sein durch chronische Infektionen, aber auch im Rahmen von Allergien, der chronisch-hyperplastischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, einer irritativ-toxischen oder einer idiopathischen Rhinitis können nicht-infektiöse Erkrankungen Entzündungen auslösen (Übersicht bei Damm, 2006).

Zu den nicht entzündlichen Ursachen werden anatomische Veränderungen, wie die Polypsis nasi, intranasale Raumforderungen oder eine Septumdeviation gezählt, welche den Luftweg zum olfaktorischen Sinnesepithel im Nasendach mechanisch blockieren können (Wrobel & Leopold 2004) und dadurch ein vermindertes Riechvermögen verursachen können. Pathophysiologisch kommt es bei den sinunasalen Dysosmien entweder isoliert oder in Kombination zu einer Veränderung des Duftstofftransportes in Richtung Riechschleimhaut oder aber zu einer Degeneration des olfaktorischen Epithels (Damm, 2009). Zusätzlich können Schwellungen der Schleimhäute, z.B. durch Arzneimittel induziert, das Riechvermögen beeinträchtigen (AWMF, 2007).

Postinfektiöse Störungen

Eine Infektion der oberen Luftwege kann zu einer Verschlechterung des Riechvermögens führen, welche im Verlauf typischerweise nach dem Abklingen einer Erkältung bestehen bleibt bzw. in engem zeitlichen Zusammenhang mit einem Infekt steht (Welge-Lüssen & Hummel 2009). Der pathophysiologische Hintergrund konnte noch nicht hinreichend geklärt werden, aber virale Auslöser werden im Vergleich zu bakteriellen bevorzugt beschrieben (Sugiura et al. 1998). Über 200 verschiedene Viren können einen Atemwegsinfekt verursachen (Heikkinen & Jarvinen 2003), wobei vor allem Rhino-, Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren eine wichtige Rolle spielen (Sugiura et al. 1998; Suzuki et al. 2007). Ursächlich für die Störungen des Riechens werden virale Toxine diskutiert, die das Riechepithel bzw. die ORN direkt schädigen sollen (Yamagishi et al. 1994; Landis et al. 2005). Patienten mit postviralen Riechstörungen entwickeln zudem häufig Parosmien oder Phantosmien (Harris et al. 2006; Reden et al. 2007).

Posttraumatische Störungen

Von einer posttraumatischen Riechstörung kann ausgegangen werden, wenn sie im zeitlichen Zusammenhang mit einem Schädel-Hirn-Trauma oder Trauma der Nase bzw. des Mittelgesichts auftritt (Welge-Lüssen & Hummel 2009). Der Verlust des Riechvermögens korreliert mit der Schwere des Traumas (Sumner, 1964; Zusho, 1982; Yousem et al. 1999). Einerseits kann es zu einer Beschädigung oder Abriss der Filae olfactoriae kommen (Delank & Fechner 1996), andererseits können auch direkt oder indirekt zentrale olfaktorische Strukturen z.B. durch Blutungen geschädigt werden (Reiter et al. 2004). Parosmien und Phantosmien können sich auch einige Monate nach Trauma entwickeln (Reden et al. 2007).

Kongenitale Störungen

Angeborene Riechstörungen gehören zu den selteneren Ursachen. Entweder treten sie isoliert (Assouline et al. 1998) auf oder im Zusammenhang mit einem Syndrom (Jafek et al. 1990). Am häufigsten wird die kongenitale Anosmie als Symptom des Kallmann-Syndroms beschrieben (Kallmann et al. 1944). Es ist durch einen hypogonadotropen Hypogonadismus gekennzeichnet.

Neurodegenerative Störungen

Eine Verschlechterung der Riechfunktion ist häufig mit neurodegenerativen Erkrankungen, wie dem Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer assoziiert (Mesholam et al. 1998). Beim idiopathischen Parkinson Syndrom (IPS) werden bei über 96% der Patienten olfaktorische Störungen beobachtet (Hähner et al. 2009). Dieses Defizit kann neben den typischen „IPS-Symptomen“ Tremor, Rigor und Akinese als Kardinalsymptom angesehen werden (Mesholam et al. 1998). Wie auch bei der Alzheimer-Demenz gelten die Riechstörungen beim IPS als Frühsymptom, welche sich noch vor Beginn der motorischen Störungen manifestieren können (Berendse et al. 2001; Sommer et al. 2004).

Toxische Schädigungen

Die akute oder chronische Exposition von Noxen kann vorwiegend in hohen Konzentrationen zu einer Schädigung des Riechepithels führen (Hastings, 1997). Nach Damm und Mitarbeiter sind sie mit 2% im europäischen Raum selten (Damm et al. 2004). Als Noxen werden u.a. Stäube und Schwermetalle beschrieben (z.B. Kadmium, Quecksilber, Tabak, Zement), sowie flüchtige Industriechemikalien (Doty & Hastings 2001). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können außerdem im Zusammenhang mit Riechstörungen stehen. Am häufigsten werden kardiovaskuläre Medikamente (Doty et al. 2003) und Antihypertensiva, wie z.B. Nifedipin (Kharoubi, 2003; Levenson & Kennedy 1985) erwähnt, sowie Antibiotika, wie z.B. Streptomycin (Welge-Lüssen & Wolfensberger 2003).

Postoperative Störungen

Iatrogene Schädigungen können im Rahmen von endonasalen oder neurochirurgischen Operationen entstehen. Davon abzugrenzen sind präoperativ bestandene Riechstörungen, die nur durch eine präoperative Riechtestung auszuschließen sind (Welge-Lüssen & Hummel 2009).

Andere Ursachen

Riechverluste sollten stets auch in Relation zum **Alter** des Patienten gesetzt werden. Die Regenerationsfähigkeit der olfaktorischen Rezeptorzellen nimmt mit dem 70. Lebensjahr deutlich ab, weshalb angenommen wird, dass etwa 30% der Menschen im Alter ein vermindertes Riechvermögen bis hin zur Anosmie haben (Doty et al. 1984; Nordin et al. 1996)

Riechverluste können auch im Rahmen **internistischer Erkrankungen** auftreten. Nach Brämerson et al. wurden z.B. Riechstörungen bei Hypothyreose, Morbus Addison und Morbus Cushing beobachtet (Brämerson et al. 2004).

Ungefähr 6% aller Riechstörungen können als **idiopathisch** angesehen werden (Damm et al. 2004).

1.3 Die Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit wurde nach dem englischen Arzt Dr. James Parkinson (1755-1824) benannt. Diese von ihm 1817 als „Schüttellähmung“ bezeichnete Erkrankung (Parkinson, 1817) ist durch die Kardinalsymptome Rigor (Muskelstarre), Tremor (Muskelzittern), Akinese (Bewegungsarmut/ -starre) und posturale Instabilität (Haltungsinstabilität) charakterisiert. Sie zählt zu den neurodegenerativen Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems, ausgelöst durch einen Mangel des Neurotransmitters Dopamin durch den Untergang von Nervenzellen in der Substantia nigra.

1.3.1 Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Nach der aktuellen Leitlinie „Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (AWMF, 2012) werden unter dem Oberbegriff „Parkinson-Syndrom“ die Krankheitsbilder zusammengefasst, die durch das Vorliegen einer Akinese und wenigstens einem der drei anderen Leitsymptome (Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität) gekennzeichnet sind. Demnach unterscheidet man 4 verschiedene Gruppen (siehe Abb. 5).

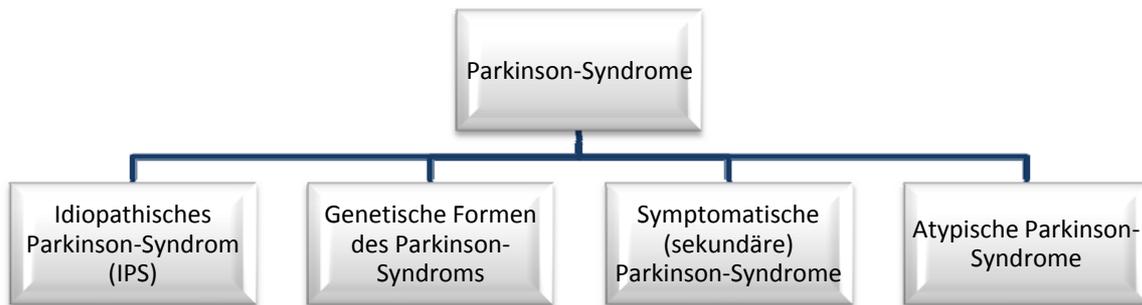


Abb. 5: Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Mit 75% aller Parkinson-Syndrome und einer Prävalenz von 100 - 200 Kranken/100000 Einwohner in Deutschland ist das **idiopathische Parkinson-Syndrom** eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Im Vergleich dazu gehören die Parkinson-Syndrome mit bekannter äußerer Ursache zu dem geringen Anteil an **symptomatischen (sekundären) Parkinson-Syndromen**. Als Ursachen werden in der aktuellen Leitlinie (AWMF, 2012) beispielsweise genannt:

- medikamenteninduziert (z.B. Neuroleptika)
- tumorbedingt
- toxininduziert (z.B. Kohlenmonoxid)
- metabolisch (z.B. Morbus Wilson)
- entzündlich (z.B. AIDS-Enzephalopathie)
- posttraumatisch

Selten gibt es auch genetisch bedingte, vererbare Formen, die man der Gruppe der **Genetischen Formen des Parkinson-Syndroms** zuordnet. Benannt nach dem jeweiligen Genort unterscheidet man PARK 1 - 15 (Coppedè, 2012).

Außerdem kann es im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen, wie z.B. der Multisystematrophie, der Progressiven supranukleären Blickparese oder der Lewy-Körperchen-Demenz zum Auftreten eines Parkinson-Syndroms kommen. Man bezeichnet diese Gruppe als **atypische Parkinson-Syndrome**.

1.3.2 Das idiopathische Parkinson-Syndrom

Die auch als Morbus Parkinson bezeichnete Erkrankung manifestiert sich häufig im höheren Lebensalter, meist zwischen der 4. und 6. Lebensdekade (Hacke, 2010). Die Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen. Bei etwa 10% der Patienten wird die Diagnose bereits vor dem 40. Lebensjahr gestellt (Masuhr & Neumann 2007). Mit steigender Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern wird folglich eine zunehmende Zahl an IPS-Patienten erwartet. Eine epidemiologische Studie aus den USA ergab, dass sich die Zahl der Parkinson-Patienten in den 15 größten Ländern der Erde ausgehend von dem Jahr 2005 bis zu dem Jahr 2030 verdoppeln wird (Dorsey et al. 2007).

1.3.2.1 Ätiopathogenese

Die Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist durch einen degenerativen Prozess dopaminproduzierender (dopaminerg) melaminhaltiger Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra (SNc) gekennzeichnet. Die Basalganglien spielen neben dem Kleinhirn eine wesentliche Rolle bei der Filterung und Verarbeitung von motorischen und komplex-integrativen Handlungsmustern. Sie sind ein wichtiger Teil eines Regelkreises, der vom Cortex ausgeht und über die Basalganglien und den Thalamus wieder zum Cortex zurück läuft und somit grundlegend an der Ausformung von Bewegungsabläufen beteiligt ist (siehe Abb. 6).

Die Kerngebiete liegen bilateral unterhalb der Großhirnrinde und setzen sich aus folgenden Kernen zusammen (Luhmann, 2010): dem **Striatum** (bestehend aus Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens), dem **Globus pallidus** (Pallidum), der **Substantia nigra** (bestehend aus der Pars compacta und der Pars reticulata) und dem **Nucleus subthalamicus**.

Die Funktion der Basalganglien-Verschaltung innerhalb der Kerngebiete sowie zum Thalamus und Cortex basiert auf verschiedenen Neurotransmitter-Systemen. Sie modulieren prä- und postsynaptisch die Auslösung oder Hemmung von Aktionspotenzialen.

Die wichtigsten Neurotransmitter-Systeme der Basalganglien sind: **Glutamat** (erregende Wirkung), **GABA** (γ -Aminobuttersäure, hemmende Wirkung), **Dopamin** (über D_1 -Rezeptoren erregend, über D_2 -Rezeptoren hemmend) und **Acetylcholin**. In der Pars compacta der Substantia nigra wird Dopamin synthetisiert, in der Pars reticulata der Transmitter GABA (Luhmann, 2010).

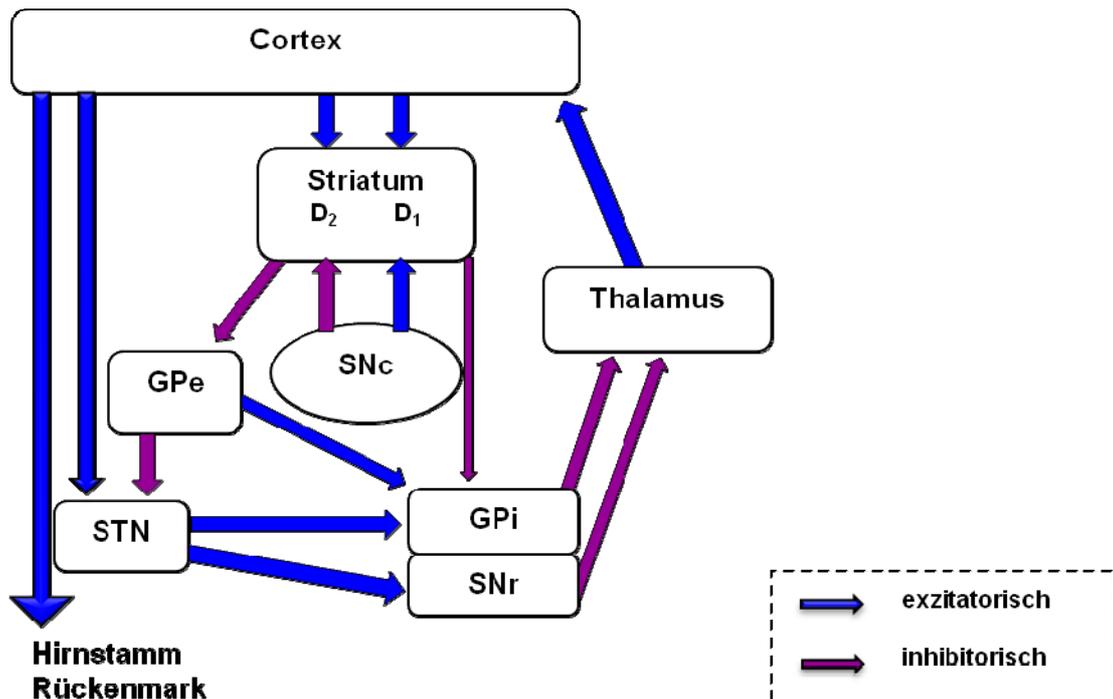


Abb. 6: Modell des Basalganglienregelkreises

(D1/2= Dopaminrezeptoren 1/2; GP externus/internus= Globus pallidus externus/internus; SNc= Substantia nigra pars compacta; SNr= Substantia nigra pars reticularis; STN= Nucleus subthalamicus; exzitatorisch= erregend; inhibitorisch= hemmend; Abb. mod. nach Alexander & Crutcher 1990)

Aus dem Untergang dopaminergiger nigrostriataler Neurone von IPS-Patienten resultiert ein Dopaminmangel insbesondere im Striatum, wodurch ein Ungleichgewicht im Regelkreis der Basalganglien entsteht (siehe Abb. 7). Dabei führt vor allem ein erhöhtes Angebot an Glutamat und GABA letztendlich zu einer verstärkten Hemmung thalamokortikaler Neurone mit resultierender Bewegungsarmut und beispielsweise Schwierigkeiten bei der Initiation von Bewegungen.

Es befinden sich bei Parkinson-Patienten jedoch auch in anderen Hirnregionen wie dem Locus coeruleus (Blauer Kern) oder dem Nucleus basalis Meynert degenerative Veränderungen. Diese stehen in Kombination mit einer zusätzlichen Verminderung anderer Neurotransmitter, wie beispielsweise dem Serotonin im Raphekern.

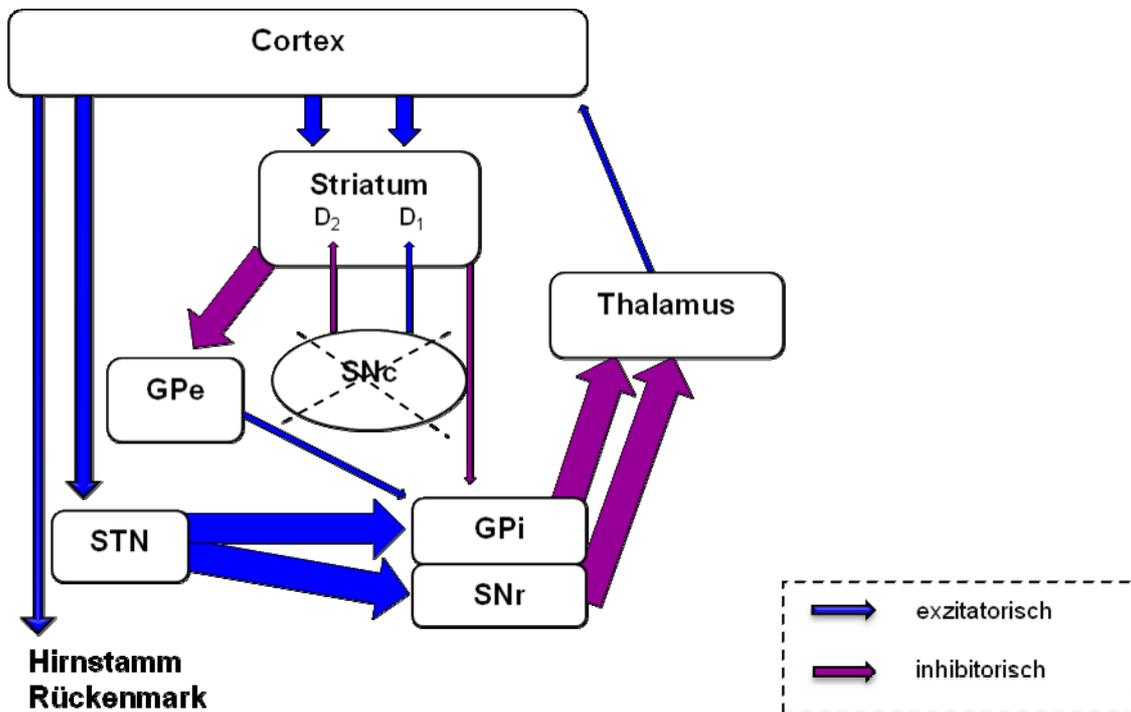


Abb. 7: Modell des Basalganglienregelkreises bei der Parkinson-Krankheit

(D1/2= Dopaminrezeptoren 1/2; GP externus/internus= Globus pallidus externus/internus; SNc= Substantia nigra pars compacta; SNr= Substantia nigra pars reticularis; STN= Nucleus subthalamicus; exzitatorisch= erregend; inhibitorisch= hemmend; Abb. mod. nach Alexander & Crutcher 1990)

Der morphologisch nachgewiesenen Nervenzellverlust korreliert mit der verminderten Dopamin-Konzentration im Striatum (Bernheimer et al. 1973). Es wurde nachgewiesen, dass die ersten klinischen Parkinson-Symptome erst bei einem Verlust von 50 - 70% der ursprünglichen Dopamin-Konzentration auftreten (Bernheimer et al. 1973; Riederer & Wuketich 1976).

Sie gehen davon aus, dass das Auftreten der Lewy-Körperchen in den präsymptomatischen Stadien 1 - 2 auf die Medulla oblongata, den Bulbus olfactorius und den hinteren Vagus Kern begrenzt ist und dass erst in den symptomatischen Stadien 3 - 4 die Substantia nigra und die graue Substanz des Mittel- und basalen Vorderhirns mit betroffen sind. In den Endstadien 5 - 6 treten sie dann auch im telenzephalen Cortex auf. Demnach spiegelt diese Stadieneinteilung die frühzeitige Beteiligung der Riechstrukturen im Verlauf der Erkrankung wieder (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Neuropathologische Stadieneinteilung der Parkinson-Erkrankung nach Braak et al. 2006

	Charakteristische anatomische Regionen
Stadium 1	Nucleus olfactorius anterior, Bulbus olfactorius, intermediäre Zone der Formatio reticularis, dorsales Glossopharyngeus- und Vagusareal der Medulla oblongata
Stadium 2	Untere Raphekerne, gigantozellulärer Kern, Kernkomplex des Locus coeruleus
Stadium 3	Pars compacta der Substantia nigra, cholinerge Kerngebiete des basalen Vorderhirns, Amygdala
Stadium 4	Limbische Thalamuskern, entorhinaler Cortex, Hippocampus
Stadium 5	Assoziationscortex einschließlich des prämotorischen Cortex
Stadium 6	Primärmotorische und -sensorische Bereiche des Neocortex

Nach wie vor ist die Ätiologie des IPS ungeklärt. Verschiedene Risikofaktoren, wie Alter, Umweltfaktoren und genetische Veränderungen werden diskutiert. Es wurde nachgewiesen, dass die neurotoxische Substanz MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) ein Parkinson-Syndrom induziert (Burns et al. 1983). Dies veranlasste die Forschung verschiedene Hypothesen zu diskutieren.

Derzeit geht man davon aus, dass polygenetische Ursachen (Riess et al. 2006), kombiniert mit endogenen und exogenen Faktoren (Chade et al. 2006; Mellick, 2006), für die Erkrankung verantwortlich sind. Vermutlich aktivieren bestimmte Agenzien wie z.B. Pestizide (Jenner, 2001) eine Kaskade von pathogenetischen Mechanismen, die einen Neuronenuntergang induzieren. Mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress, sowie Exzitotoxizität, Neuroinflammation und der programmierte Zelltod (Apoptose) werden u.a. als molekulare Mechanismen mit der Neurodegeneration in der Substantia nigra in Verbindung gebracht (Schapira, 2005; Jenner & Olanow 2006). In neueren Untersuchungen erkrankten Mäuse an Parkinson nach Applikation von Pestiziden im Magen-Darm-Trakt (Pan-Montojo et al. 2010). Es werden deshalb Mechanismen diskutiert, die die Erkrankung über den Darm triggern könnten, wobei in ähnlicher Weise auch nasale Ausbreitungswege in Betracht gezogen werden.

1.3.2.2 Symptomatik

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist durch einen schleichenden und progredienten Symptomverlauf gekennzeichnet. Charakteristisch sind die Kardinalsymptome Tremor, Rigor, Akinese und posturale Haltungsinstabilität aufgrund reduzierter Stellreflexe (Masuhr & Neumann 2007). Die motorischen Symptome beginnen vorwiegend halbseitig („Hemi-Parkinson“) und ergreifen später erst die andere Körperseite.

Neben den motorischen Leitsymptomen kann die Erkrankung von sensorischen, vegetativen, psychischen und kognitiven Symptomen begleitet werden. Entsprechend der Ausprägung der klinischen Symptome unterscheidet man beim IPS folgende Verlaufsformen (Subtypen):

- Akinetisch-rigider Typ
- Tremordominanz-Typ
- Äquivalenz-Typ (Symptome beider Subtypen in etwa gleichem Ausmaß)

Akinese

Die Akinese beschreibt eine fortschreitende Bewegungsarmut bis hin zu einer Bewegungsstarre und gilt als Voraussetzung für die Diagnose eines Parkinson-Syndroms. Typischerweise wird die Initiation von Willkürbewegungen gehemmt (Starthemmung), Bewegungsabläufe sind verlangsamt (Bradykinese) und die nachlassende Mimik imponiert als sogenanntes „Maskengesicht“.

Zusätzlich ist das Bild gekennzeichnet durch ein vermindertes Mitschwingen der Arme beim Gehen, die Schrittlänge wird kürzer und der Verlust der Automatie kann bis zur Unfähigkeit führen plötzlich stehen zu bleiben oder trotz motorischer Anforderung sekundenlang ein „Einfrieren“ der Haltung bewirken („freezing effect“). Zu den akinetischen Störungen gehören zusätzlich die Mikrographie, Hypomimie, sowie Störungen der Stimme und des Sprechens, welche die Kommunikationsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen.

Tremor

In der Regel handelt es sich bei diesem Kardinalsymptom um einen Ruhetremor mit einer Frequenz von 4 - 6 Hz (Gerlach et al. 2007). Bei Belastung und Anspannung kann seine Amplitude zunehmen. Ein Tremor wird bei 70% der IPS-Patienten beobachtet und beginnt meist einseitig. Im Verlauf der Erkrankung bleibt er häufig asymmetrisch und betrifft vorwiegend die obere distale Extremität, seltener den Fuß. Neben diesem, als „Pillendreher-Phänomen“ bezeichneten Fingertremor, kann auch ein Haltetremor hinzukommen.

Rigor

Dieses Leitsymptom ist für die unverwechselbare Haltung von Parkinson-Patienten verantwortlich. Die Muskelsteifheit ist die Folge der Steigerung des Muskeltonus mit resultierenden Muskelschmerzen für den Patienten. Häufig beginnt die Krankheit an den Armen, wodurch sich Schulterschmerzen als Frühsymptom bemerkbar machen. Das charakteristische Bild ist durch eine leichte Beugung von Ellenbogengelenk, Rumpf und Nacken sowie später der Kniegelenke gekennzeichnet. Frühzeitig zeigt sich diagnostisch das typische „Zahnradphänomen“. Dabei handelt es sich um ein ruckartiges Nachlassen des Muskeltonus bei passiver Bewegung einer Extremität aufgrund einer rhythmischen Unterbrechung des wächsernen Widerstandes (Masuhr & Neumann 2007).

Posturale Instabilität

Die Verminderung der Haltungs- und Stellreflexe verursacht eine Gang- und Standunsicherheit des Patienten. Reflektorische Ausgleichsbewegungen werden verzögert und die aufrechte Körperhaltung dadurch erschwert. Typischerweise tritt dieses Symptom erst im späteren Verlauf der Erkrankung in Erscheinung. Bei frühzeitiger Standunsicherheit kann ein atypisches Parkinson-Syndrom vorliegen.

Nicht-motorische Symptome

Neben den Leitsymptomen weisen IPS-Patienten auch vegetative Begleitsymptome auf, die in unterschiedlicher Intensität und mit unterschiedlicher Progression ausgebildet sein können. Häufig treten einige schon vor den motorischen Symptomen auf und sind demzufolge bei der Frühdiagnostik des IPS von Bedeutung.

Charakteristisch ist das sogenannte „Salbengesicht“ (Seborrhö) infolge einer gesteigerten Talgproduktion, sowie Thermoregulationsstörungen, Schlafstörungen, orthostatische Hypotonie, sexuelle Dysfunktionen, Obstipation, Miktionsstörungen und eine durch Schluckstörungen verursachte Sialorrhö.

Circa 35% der Parkinson-Patienten leiden an Depressionen (Aarsland et al. 2011) und Angststörungen. Hinzu kommt die in fortgeschrittenen Stadien auftretende Demenz.

Riechstörungen

Das Riechdefizit kann inzwischen als 5. Kardinalsymptom betrachtet werden, da es sich um ein verlässliches und prominentes Symptom handelt. Die Abnahme der Geruchsfunktion bei der Parkinson-Krankheit wurde vielfach in der Vergangenheit belegt (Ansari & Johnson 1975; Hawkes, 2006). Man geht davon aus, dass bei >95% der IPS-Patienten olfaktorische Störungen auftreten (Hähner et al. 2009), wobei man vermutet, dass sie den motorischen Defiziten ca. 4 - 6 Jahre vorausgehen (Berendse et al. 2001; Sommer et al. 2004). Möglicherweise treten Riechverluste sogar als erstes Symptom der Erkrankung auf (Hähner et al. 2007). Studien zeigen, dass eine idiopathische Riechstörung mit einem erhöhten Risiko einhergeht am IPS zu erkranken (Ponsen et al. 2004; Ross et al. 2008; Ponsen et al. 2009). Somit kann davon ausgegangen werden, dass eine Riechstörung als Marker für das spätere Auftreten eines IPS gilt und eine große Bedeutung für die Diagnostik der Parkinson-Erkrankung darstellt.

Die meisten IPS-Patienten leiden an einer schweren Hyposmie bzw. eine Vielzahl sogar bereits an einer Anosmie. Nur wenige Patienten weisen eine begleitende Parosmie oder Phantosmie auf. Dennoch gibt es neuere Untersuchungen, die andeuten, dass eine Phantosmie ebenfalls ein präklinisches Symptom bei der Parkinson-Erkrankung sein könnte (Landis & Burkhard 2008). Bei der quantitativen Testung äußert sich die olfaktorische Störung in einer erhöhten Wahrnehmungsschwelle von Gerüchen, in einer erschwerten Unterscheidung ähnlicher Gerüche (reduzierte Geruchsdiskrimination), sowie im reduzierten Erkennen bestimmter Duftstoffe (reduzierte Identifikationsfähigkeit).

Unbekannt sind derzeit die genauen Pathomechanismen, die für die olfaktorischen Störungen verantwortlich sind. Bei Post-mortem-Untersuchungen im Bulbus olfactorius von Parkinson-Patienten wurde im Vergleich zu Gesunden eine um 100% erhöhte Anzahl an Tyrosinhydroxylase(TH)-immunpositiven dopaminergen Neuronen nachgewiesen (Huisman et al. 2004). Diese Hypothese würde die ausgeprägten olfaktorischen Störungen erklären, da sie darauf basiert, dass in den olfaktorischen Glomeruli Dopamin für die laterale Hemmung der olfaktorischen Neurotransmission zuständig ist. Huisman und Mitarbeiter interpretieren ihre Entdeckung als eine Art „Ausgleichsreaktion“ als Antwort auf den Verlust dopaminergere Neurone in den Basalganglien. In einer Folgestudie der Gruppe um Huisman konnte allerdings diese Zunahme nur bei Frauen nachgewiesen werden (Huisman et al. 2008), sodass Dopamin allein nicht für den Riechverlust verantwortlich gemacht werden kann. Von Hawkes und Mitarbeitern wird diskutiert, ob über einen nasalen Zugang ein neurotropes Pathogen die IPS-Erkrankung auslösen könnte (Hawkes, 2006). In der Nasenmucosa von Parkinson-Patienten wurden zumindest keine spezifischen Veränderungen, die diese Patientengruppe von anderen Hyposmikern unterscheiden, gefunden (Witt et al. 2009).

Neben diesen Hypothesen zum Pathomechanismus haben Wissenschaftler sich auch mit der Technik des Riechens beschäftigt. In der Studie von Sobel und Mitarbeitern konnte ein verändertes Schnüffelverhalten von IPS-Patienten im Unterschied zu Gesunden gezeigt werden. Sie nehmen an, dass die „Art des Schnüffeln“ einen Anteil an den olfaktorischen Dysfunktionen hat (Sobel et al. 2001).

1.3.2.3 Therapie

Derzeit gibt es noch keine therapeutische Möglichkeit die fortschreitende Neurodegeneration des nigrostriatalen Systems aufzuhalten, sondern gegenwärtig besteht lediglich pharmakotherapeutisch die Möglichkeit den Verlauf der Erkrankung zu modifizieren. Deshalb greift man auf eine symptomatische Behandlung zurück und ermöglicht dem Patienten eine bessere und längere Lebensqualität.

Pharmakotherapie

Die Behandlung versucht hauptsächlich einen Ausgleich des Dopaminmangels zu erzielen. Sie richtet sich nach dem Alter und dem Verlauf der Symptomkonstellation. Für die Pharmakotherapie werden verschiedene Stoffklassen unterschieden: zum einen besteht die Möglichkeit dem Gehirn Dopamin über eine Vorstufe zuzuführen, da Dopamin selbst nicht die Blut-Hirn-Schranke durchdringt: **L-Dopa**. Um periphere Nebenwirkungen zu verringern, wird es mit einem Decarboxylasehemmer kombiniert. Es gilt als das wirksamste Medikament für die Behandlung des IPS (Goetz et al. 2002). Eine weitere Stoffklasse stellen die **Dopaminagonisten** dar. Sie stimulieren direkt die postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren. Außerdem gibt es Pharmaka, die den Abbau von Dopamin hemmen (**COMT-, MAO-B-, NMDA-Hemmer**) und welche, die den relativen Acetylcholinüberschuss beseitigen (**Anticholinergika**). Neuere Untersuchungen zeigen, dass mit dem MAO-B-Hemmer Rasagilin der Verlauf der IPS-Erkrankung modifiziert werden kann (Hoy & Keating 2012). Für die Therapie kommen auch Kombinationspräparate dieser Stoffklassen zum Einsatz.

Nicht-medikamentöse Therapie

Neben Physiotherapie, Logopädie, Psychotherapie und sozialer Betreuung werden zur symptomatischen Behandlung auch neurochirurgische Verfahren angewendet. Man unterscheidet läsionelle Verfahren, die tiefe Hirnstimulation und die Transplantation von fetalem Gewebe (Hacke, 2010). Die wirksamste und seit Jahren angewandte Methode bei fortgeschrittenem Stadium der Parkinson-Krankheit ist die tiefe Hirnstimulation. Stereotaktisch implantierte Elektroden schalten präzise mittels Hochfrequenzstimulation Zielgebiete reversibel aus (Limousin et al. 1995). Der Vorteil der tiefen Hirnstimulation liegt in der individuell anpassbaren elektrischen Stimulation. Damit können bis zu 50% der Parkinson-Medikamente eingespart werden.

1.4 Therapie von Riechstörungen

Die Therapie von olfaktorischen Störungen richtet sich nach deren Ursache. Nachgewiesene wirksame Behandlungsmethoden sind sehr begrenzt und basieren nicht auf einem einheitlichen Therapieschema. Es ist derzeit auch nicht möglich, eine genaue Prognose über den Verlauf zu erstellen. Für altersbedingte und kongenitale Riechdefizite gibt es momentan noch keine etablierten Behandlungsmöglichkeiten (Hummel, 2003). Im Vergleich dazu gelten sinunasale Dysosmien als behandelbar. Bei postviralen Störungen konnten häufig Erfolge im Sinne einer Verbesserung des Riechvermögens durch eine hohe Spontanheilungsrate erzielt werden (Hendriks, 1988). Reden und Mitarbeiter zeigten in diesem Zusammenhang nach einem Jahr bei 30% der Patienten mit postviralen Riechstörungen eine verbesserte Riechfunktion, wohingegen bei posttraumatischen Störungen nur bei 10% der Patienten Geruchsverbesserungen beschrieben wurden (Reden et al. 2006). Bei toxischen bzw. medikamentös verursachten Störungen ist durch Vermeidung der jeweiligen Substanz eine Rückbildung möglich (Welge-Lüssen & Wolfensberger 2003).

1.4.1 Behandlung sinusalen Riechstörungen

Riechstörungen, die im Zusammenhang mit sinusalen Erkrankungen, wie beispielsweise bei akuter eitriger Rhinitis oder Rhinosinusitis auftreten, können konservativ und chirurgisch behandelt werden. Aufgrund ihrer antiödematösen und antientzündlichen Wirkung werden häufig **Glukokortikoide** systemisch und/oder topisch verabreicht (Mott et al. 1997; Heilmann et al. 2004). Obwohl die systemische Gabe von Steroiden wirkungsvoller (Ikeda et al. 1995; Seiden & Duncan 2001; Heilmann et al. 2004a) als die lokale Behandlung ist, wird die systemische Gabe über einen längeren Zeitraum in Anbetracht der unerwünschten Wirkungen nur selten empfohlen. Ist nach systemischer Gabe eine Besserung des Riechvermögens zu verzeichnen, wird im Allgemeinen auf eine lokale Behandlung umgestellt. Nur wenige kontrollierte Studien haben sich mit dem Einfluss lokaler Steroide auf das Riechvermögen beschäftigt (Blomqvist et al. 2003; el Naggar et al. 1995).

Die schlechte Zugänglichkeit des Riechepithels für herkömmliche Nasensprays könnte ein Grund dafür sein, dass die Therapie mit topischen Glukokortikoiden, die in Studien im Anschluss an eine systemische Behandlung fortgeführt wurde, bei den sinunasalen Riechstörungen keine weitere (Blomqvist et al. 2003; el Naggar et al. 1995) oder nur geringe (Heilmann et al. 2004a) Verbesserung der Riechfunktion brachte. Stenner und Mitarbeiter bemerkten aber, dass eine anschließende lokale Behandlung auch keine Verschlechterung des Riechvermögens bewirkte (Stenner et al. 2008). Um das olfaktorische Epithel und damit den Wirkort zu erreichen, wurde vielfach über die Kopfhaltung bei der Anwendung von topischen Steroiden diskutiert (Mott et al. 1997; Benninger et al. 2004; Scheibe et al. 2008). Es ist möglich die Effektivität dieser Nasensprays geringfügig zu verbessern, indem sie in einer „Head down forward“-Position appliziert werden (Mott & Leopold 1991; Benninger et al. 2004).

Bei akuten eitrigen Sinusitiden sind auch **Antibiotika** bei typischem Erregerspektrum relativ empfindlich (Bachert et al. 2003). Sie können zudem auch adjuvant zur topischen Glukokortikoid-Therapie gegeben werden. Andere therapeutische Alternativen bei sinunasalen Riechstörungen sind der Gebrauch von **Anti-Leukotrienen** (Parnes & Chuma 2000) und **Kochsalzspülungen** (Bachmann et al. 2000). Ausgeprägte endonasale polypöse Wucherungen in der Nase sollten beispielsweise **operativ** mittels endonasaler Nasennebenhöhlenoperation, sog. FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery) behandelt werden. Hierbei konnte eine Verbesserung des Riechvermögens erreicht werden (Klimek et al. 1997; Klossek et al. 2005; Pade & Hummel 2008). Ziel ist es, die Nasenatmung zu verbessern, um einen effektiveren Luftstrom zum olfaktorischen Epithel zu gewährleisten. Dies kann auch im Rahmen rhinochirurgischer Maßnahmen bei anatomischen Veränderungen, wie z.B. bei ausgeprägter Septumdeviation realisiert werden oder Nasenmuschelverkleinerungen (Damm et al. 2004).

1.4.2 Behandlung von Riechstörungen anderer Genese

Gegenwärtig existiert noch keine spezifische Therapie für postvirale und posttraumatische Riechstörungen (Hummel, 2003; Seiden, 2004; Reiter et al. 2004). Auch bei neurodegenerativen Riechstörungen und anderen nicht-sinunasalen Dysosmien gibt es keinen standardisierten Therapieansatz. Potentielle medikamentöse Therapeutika konnten sich in doppelblind durchgeführten, placebo-kontrollierten Studien bisher nicht bewähren. Postvirale Riechstörungen haben insgesamt eine gute Spontanremission. Seiden berichtet dass etwa zwei Drittel dieser Patienten eine bedeutende Verbesserung in ihrer Geruchsfunktion erfahren haben, ohne dass sich eine verfügbare Therapie als wirksam erwiesen hat (Seiden, 2004).

Als potentes medikamentöses Therapeutikum wurde beispielsweise der NMDA-Antagonist **Caroverin** in einer Pilotstudie mit positiven Effekten auf das Riechvermögen untersucht (Quint et al. 2002), sowie eine Behandlung mit **Vitaminen** (A, B, C) (Förster et al. 2004; Heilmann et al. 2004b) oder **Zink** diskutiert (Henkin et al. 1976). Allerdings widerlegten Studien die Wirksamkeit von Zink als Therapeutikum bei Riechstörungen verschiedener Genese (Henkin et al. 1976; Deems et al. 1991; Seiden, 1997), wohingegen bei bestehendem Zinkmangel durchaus Aussicht auf Erfolg bestehen könnte. Auch der Einsatz von systemischen Vitamin A (Lill, 2007) und Vitamin B scheint nicht sinnvoll zu sein (Damm et al. 2004). Als weitere Möglichkeit wurde die Substanz **alpha-Liponsäure** mit positiven Effekten auf postvirale Riechstörungen untersucht (Hummel et al. 2002). Anti-oxidative Eigenschaften wurden u.a. als Grundlage von regenerativen Effekten auf ORN vermutet, wobei doppelblind durchgeführte Untersuchungen noch ausstehen. Das Antibiotikum **Minocyclin** wurde wegen seiner anti-apoptischen Wirksamkeit Patienten mit postviralen Riechstörungen verabreicht, zeigte jedoch keinen therapeutischen Effekt auf das Riechvermögen (Reden et al. 2011). In kontrollierten Studien konnte bislang nur die Wirkung von **Steroiden** bei sinusal bedingten Riechstörungen nachgewiesen werden (AWMF, 2007), wobei verschiedene Untersuchungen nachweisen, dass Glukokortikoide auch bei nicht-sinusal bedingten Riechstörungen möglicherweise Erfolge erzielen (Heilmann et al 2004b; Seo et al. 2009). Als alternativer Therapieansatz wird zudem die Wirksamkeit von **Akupunktur** auf Riechstörungen diskutiert (Tanaka & Mukaino 1999; Michael, 2003).

Therapie von Riechstörungen beim IPS

In der Behandlung von Riechstörungen beim IPS konnte die dopaminerge Medikation bisher keine positiven Effekte auf das Riechvermögen verzeichnen (Roth et al. 1998; Rösser et al. 2008). Lediglich die tiefe Hirnstimulation zeigte verbesserte Ergebnisse der Diskriminationsfähigkeit der betroffenen Patienten (Hummel et al. 2005; Guo et al. 2008; Fonoff et al. 2010). Darüber hinaus haben sich bisher keine weiteren Therapieansätze als wirksam erwiesen.

1.4.3 Riechtraining

In der nicht-medikamentösen Therapie scheint ein Riechtraining nach neueren Untersuchungen ein vielversprechender Ansatz zu sein, den Geruchssinn positiv zu beeinflussen (Hummel et al. 2009; Fleiner et al. 2012). Der Begriff Riechtraining basiert auf einer wiederholten kurzzeitigen Exposition gegenüber Duftstoffen. In der Studie von Hummel und Mitarbeitern konnte nachgewiesen werden, dass ein Riechtraining bei Hyp- und Anosmikern zu einer verbesserten Riechleistung führt. Eine Gruppe von 40 Patienten mit postviralen, idiopathisch und traumatisch bedingten Riechstörungen trainierte zweimal täglich für 12 Wochen mit vier verschiedenen Duftstoffen (Eugenol, Eucalyptol, Phenylethylalkohol und Citronellal) und zeigte anschließend im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant verbesserte Wahrnehmung der trainierten Duftstoffe sowie eine Steigerung des gesamten Riechvermögens (Hummel et al. 2009).

Der Hintergrund dieses Behandlungsansatzes von Riechstörungen basiert auf positiven Ergebnissen von Experimenten an Menschen und Tieren. 1960 wurde von Engen ein Training an Studenten mit den Substanzen PEA (Phenylethylalkohol), Heptan, Heptanal, Diaceton-Alkohol und Vanillin durchgeführt. Angeboten in stets der gleichen Reihenfolge war der Trainingseffekt für PEA, Heptan und Acetat am deutlichsten (Engen, 1960).

Eine Reihe an Untersuchungen in der Vergangenheit nutzten Androstenon, um Trainingseffekte auf das Geruchsvermögen zu überprüfen. Androstenon ist ein Zwischenprodukt des männlichen Sexualhormons Testosteron und wird über die Schweißdrüsen abgesondert. Im männlichen Achselschweiß findet man eine höhere Konzentration von Androstenon als bei Frauen. Bei einigen Säugetieren, wie beispielsweise dem Eber dient es als Pheromon, wohingegen beim Menschen die Funktion als Pheromon diskutiert wird, aber bisher nicht erwiesen wurde (Havlicek et al. 2010; Marazziti et al. 2011).

Es ist bekannt, dass ein Teil der Menschen für Androstenon spezifisch anosmisch ist (Bremner et al. 2003). Bereits 1989 beobachteten Wysocki und Mitarbeiter die Wirksamkeit eines Trainings bei Patienten mit spezifischer Androstenon-Anosmie (Wysocki et al. 1989). Eine Induzierbarkeit der Duftwahrnehmung von Androstenon wurde auch von Möller und Mitarbeitern bei Frauen mit spezifischer Anosmie für Androstenon überprüft.

Sie bestimmten die absoluten Wahrnehmungsschwellen vor und nach Duftexposition von Androstenon und wiesen eine erhöhte olfaktorische Wahrnehmung für diesen „trainierten“ Duftstoff nach (Möller et al. 1999). Aber auch normosmische Probanden wurden mit dieser Substanz trainiert und erzielten eine herabgesetzte Schwelle für Androstenon (Wang et al. 2004).

Außerdem wurden positive Ergebnisse für eine Steigerung der Androstenon-Sensitivität in Tierversuchen verdeutlicht. Voznessenskaya et al. zeigten bei Ratten und Mäusen nach zweiwöchiger Duftexposition eine gesteigerte Empfindsamkeit gegenüber Androstenon (Voznessenskaya et al. 1995) und auch Wang und Mitarbeiter konnten bei Mäusen einen peripheren Sensitivitätsanstieg für diese Substanz verzeichnen (Wang et al. 1993).

Nachdem die Erkenntnisse eines Trainingseffektes mittels Androstenon nachgewiesen wurden, testeten Dalton und Mitarbeiter den Einfluss eines Trainings an männlichen und weiblichen Normosmikern mit Benzaldehyd und Citralva. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei Frauen im Fortpflanzungsalter ein deutlicherer Trainingseffekt zu verzeichnen war und vermuteten demzufolge einen Einfluss von Sexualhormonen in dieser Altersgruppe (Dalton et al. 2002).

In neuen Untersuchungen von Tempere und Mitarbeitern konnte an Wein-Experten eine Sensitivitätssteigerung nach wiederholter kurzzeitiger Exposition bestimmter Wein-Duftstoffe nachgewiesen werden. Dabei umfasste der Trainingseffekt ausschließlich eine verminderte Geruchsschwelle für diese spezifischen Trainingsduftstoffe, aber keine Verbesserung des allgemeinen Geruchsvermögens (Tempere et al. 2012).

Im Gegensatz dazu gibt es auch Studien, die keine Wirksamkeit eines Riechtrainings bestätigen konnten. Livermore und Hummel führten mit Probanden ein einwöchiges Training mit Linalool und Schwefelwasserstoff durch und stellten sogar eine Verminderung der Sensitivität gegenüber den trainierten Duftstoffen fest. Adaptationsvorgänge werden in diesem Zusammenhang im Sinne einer Gewöhnung in Betracht gezogen (Livermore & Hummel 2004). In einer Studie von Yee und Wysocki wird noch ein weiteres Problem hinsichtlich des Behandlungseffektes von Riechstörungen mittels Training deutlich. Sie untersuchten die Sensitivität gegenüber Amylacetat und Androstenon bei Mäusen, bei denen man eine operative Durchtrennung der Verbindung zwischen olfaktorischem Epithel und Bulbus olfactorius vorgenommen hatte. Zum einen testeten sie die Sensitivität nach Durchführung eines 10-tägigen Trainings, danach nochmals nach 45 bis 50 Tagen, sowie nach 121 bis 203 Tagen.

Eine erhöhte Empfindsamkeit gegenüber den „Trainingsstoffen“ konnte sie nur an den ersten 50 Tagen verzeichnen, nach 121 bis 203 Tagen wurden ähnliche Sensitivitäten wie vor Beginn der Testreihe ermittelt (Yee & Wysocki 2001). Im Gegensatz dazu konnten Hudson und Distel mit ihren Untersuchungen an Hasen eine länger andauernde Sensitivitätserhöhung feststellen. Sie fütterten trächtige Wildkaninchen mit Wachholderbeeren während der Schwangerschaft und zeigten, dass die Jungen der Versuchstiere und sogar ausgewachsene Tiere eine Präferenz für den Wachholder-Duft hatten. Zusätzlich dokumentierten sie mittels Elektroolfaktogramm-Auswertungen eine erhöhte periphere Sensitivität für den Wachholder-Duft im Vergleich zu den Kontrolltieren (Hudson & Distel 1998).

Eine aktuelle Studie von Fleiner et al. knüpfte an die Untersuchung von Hummel und Mitarbeiter (Hummel et al. 2009) an. Sie führten ein Riechtraining mit 46 Probanden mit Riechstörungen unterschiedlicher Ätiologie durch (sinusal, posttraumatisch, postviral und idiopathisch), wobei die Patienten in zwei Gruppen unterteilt wurden: 28 von ihnen erhielten ausschließlich ein Riechtraining und 18 Probanden wurden ergänzend zum Riechtraining noch mit topischen Glukokortikoiden über den Untersuchungszeitraum von 8 Monaten behandelt. Alle Probanden trainierten zweimal täglich mit 4 Duftproben verschiedener Ethanol-Duftölgemische, welche jeweils den Geruch von Rosen, Orange, Zitrusfrüchten, Pfefferminze, Himbeere, Schokolade, Vanille, Zimt und Leder nachahmten. Die Veränderung der Riechfunktion unter der Therapie beider Gruppen wurde mittels SDI-Score nach 4 und abschließend nach 8 Monaten registriert. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Effekt eines Riechtrainings durch eine zusätzliche Steroidbehandlung gesteigert werden kann. Außerdem konnte ein längerer Trainingszeitraum in der Gruppe ohne Steroidbehandlung die Riechfunktion nicht fortwährend beeinflussen, sondern blieb auf dem Niveau nach 4 Monaten bestehen, im Vergleich zu einer kontinuierlichen Steigerung der Gruppe mit ergänzender Steroidgabe (Fleiner et al. 2012).

Der Einfluss von Riechtraining auf die Riechfunktion

Die Besonderheit des olfaktorischen Systems bei der anatomischen und funktionellen Regeneration im Vergleich zu anderen Zellen des Nervensystems ist für die Wirksamkeit eines Riechtrainings ein wichtiger Aspekt. Von Curtis und Mitarbeitern wurde nachgewiesen, dass aus dem Hirnareal der subventrikulären Zone Zellen in den Bulbus olfactorius wandern und dort zu Nervenzellen mit spezifischen Funktionen reifen (Curtis et al. 2007).

Neben dem Riechkolben ist diese Neurogenesefähigkeit auch für den Gyrus dentatus des Hippocampus belegt (Lledo et al. 2006). Vermutlich ist sie Voraussetzung für die hohe Plastizität des Gehirns. Plastizität wiederum ist die aktivitätsabhängige Adaptation von Synapsen, Neuronen und Hirnarealen und gilt als möglicher neurophysiologischer Mechanismus für Lernprozesse und Gedächtnis (Brüel-Jungerman et al. 2007).

Die Anpassungsfähigkeit des olfaktorischen Bulbus und dessen damit verbundene Volumenänderung wurde in der Vergangenheit häufig in Zusammenhang mit verschiedenen Geruchsfunktionsstörungen untersucht (Rombaux et al. 2006a, b). Die Arbeitsgruppe um Rombaux konnte mittels volumetrischer Untersuchung des Bulbus olfactorius demonstrieren, dass Patienten mit posttraumatischen und postinfektiösen Riechstörungen ein reduziertes Bulbusvolumen gegenüber Kontrollpatienten mit normaler Riechfunktion aufwiesen. Sie schlussfolgerten, dass sich das Volumen des Riechkolbens mit dem Grad der olfaktorischen Funktion ändert und somit bei Störungen der Geruchfunktion als bedeutendes Maß fungieren könnte (Rombaux et al. 2009). Auch in neueren Studien konnte die Korrelation von olfaktorischen Fähigkeiten und dem Bulbusvolumen bestätigt werden (Buschhüter et al. 2008; Hummel et al. 2011), was für eine Plastizität dieser Struktur spricht.

Für die Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Epithels, welche Prozesse der Neuro- und Synaptogenese, sowie der axonalen Wegfindung umfasst (Schwob, 2002; Schwob, 2005), wird eine Bedeutung beim Riechtraining angenommen. Die damit verbundene Wechselwirkung von Peripherie und zentralem Nervensystem ist möglicherweise für die Entwicklung, das Training und den Erhalt der Riechfunktion ein wesentlicher Faktor. Man vermutet, dass das Trainieren des Geruchssinns einerseits auf zentralen Anpassungs- und Lernprozessen beruht, andererseits spielen aber auch periphere Regenerations- und Adaptationseffekte der olfaktorischen Rezeptorneurone eine wichtige Rolle. In der Studie von Wang und Mitarbeitern wurde die Wirksamkeit wiederholter Androstenon-Exposition auf die Riechfunktion untersucht. Sie verglichen Elektroolfaktogramm (EOG) und olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP) und verzeichneten einen Anstieg der Amplituden nach dem Training. Die Trainingseffekte basieren deshalb ihrer Meinung nach auf einer zentralen Steigerung der Sensitivität in Verbindung mit einem peripheren Anpassungsprozess der olfaktorischen Rezeptoren. Sie diskutierten zwei Mechanismen für die periphere Plastizität: zum einen könnten bestehende Androstenon-sensitive ORN neue Androstenon-sensitive Rezeptoren exprimieren, zum anderen könnten aus unreifen Basalzellen neue Androstenon-sensitive ORN gebildet werden (Wang et al. 2004).

Außerdem wurde von Yoshihara und Mitarbeitern gezeigt, dass veränderte Oberflächenantigene an der Plastizität der ORN nach Duftstimulation Anteil haben könnten (Yoshihara et al. 1993). Auch Youngentob und Kent demonstrierten mit ihren Ergebnissen eine vermeintlich periphere Anpassung nach erfolgtem Riechtraining. Sie untersuchten an Ratten den Einfluss einer 40-tägigen Duftexposition mittels 5 Duftstoffen und stellten eine erhöhte Mucosa-Aktivität nach dem Training fest (Youngentob & Kent 1995).

Eine weitere Studie an Ratten konnte nach wiederholter Duftexposition eine Erhöhung der Beta-Aktivität im EEG des piriformen Cortex und damit einen eher zentralen Effekt des Riechtrainings verzeichnen. Die gleichzeitige Abnahme der Potentiale im Elektroolfaktogramm ließ Vanderwolf und Zibrowski vermuten, dass die Geruchsstimulation zu synaptischen Veränderungen in zentralen olfaktorischen Strukturen, wie dem Bulbus olfactorius und dem piriformen Cortex führen könnte (Vanderwolf & Zibrowski 2001).

1.5 Hypothese

Basierend auf den Erfahrungen bei Patienten mit Hyp- und Anosmien anderweitiger Genese (Hummel et al. 2009; Fleiner et al. 2012) war es das Ziel dieser Studie zu untersuchen, inwieweit auch beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ein konsequent durchgeführtes Riechtraining zu einer verbesserten Wahrnehmung der angewandten Duftstoffe sowie zu einer allgemeinen Steigerung des Riechvermögens führt. Vergleichend wurden Patienten mit IPS ohne Riechtraining untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Studienbeschreibung

Es handelt sich um eine prospektiv angelegte Studie. Nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission (EK 122062004) erfolgte die Datenerfassung in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Uniklinikum Dresden.

Die Studie wurde nach den Prinzipien der „World Medical Association's Declaration of Helsinki (Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research involving Human Subjects, 1989)" in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der „European Community Commission Directive 91/507/EEC" durchgeführt.

Die Patienten wurden ausführlich über die Studie und deren Umfang, Nutzen und Risiken aufgeklärt. Die Teilnahme erfolgte freiwillig. Ein Abbruch der Untersuchung konnte jeder Zeit erfolgen. Den Patienten wurde keine finanzielle Aufwandsentschädigung gezahlt.

2.2 Auswahl der Studienteilnehmer

2.2.1 Trainingsgruppe

Es wurden 35 Patienten (im Alter von 43 bis 75 Jahren) mit IPS unterschiedlicher Subtypen: Äquivalenztyp (n=16), Tremordominanztyp (n=6) und Akinetisch-rigider-Typ (n=13) und Hoehn & Yahr-Stadien (1 - 4), deren Diagnose gemäß der UK Brain Bank Criteria (Hughes et al. 1992) erfolgte, untersucht. Die Rekrutierung erfolgte in der neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik Dresden. Die Ausschlusskriterien wurden vor Studienbeginn festgelegt. Teilnehmen durften Patienten mit einer Hyposmie oder Anosmie im Alter zwischen 18 und 76 Jahren ohne bekannte Polyposis, sinunasalen Erkrankungen und anamnestischen Auffälligkeiten mit Beeinträchtigung des Riechvermögens.

Die Probanden erhielten ein Riechtraining mit Phenylethylalkohol, Citronellal, Eugenol und Eucalyptol für 3 - 5 Monate. Die Untersuchungen des Riechvermögens erfolgten unmittelbar vor und direkt nach dem Riechtraining (Versuchsablauf siehe Abb.9). Die Motorik wurde mithilfe der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) getestet (Ramaker et al. 2002).

2.2.2 Kontrollgruppe

Zusätzlich dienten 35 IPS-Patienten im Alter von 45 bis 76 Jahren als Kontrollgruppe (H&Y-Stadien von 1 - 3, sowie die drei Subtypen der Trainingsgruppe (Äquivalenztyp: n=19, Tremordominanztyp: n=7, Akinetisch-rigider-Typ: n=9). Es galten die gleichen Auswahlkriterien. Die Untersuchungen des Riechvermögens erfolgten in den gleichen Zeiträumen von 3 - 5 Monaten ohne Riechtraining.

2.3 Versuchsablauf

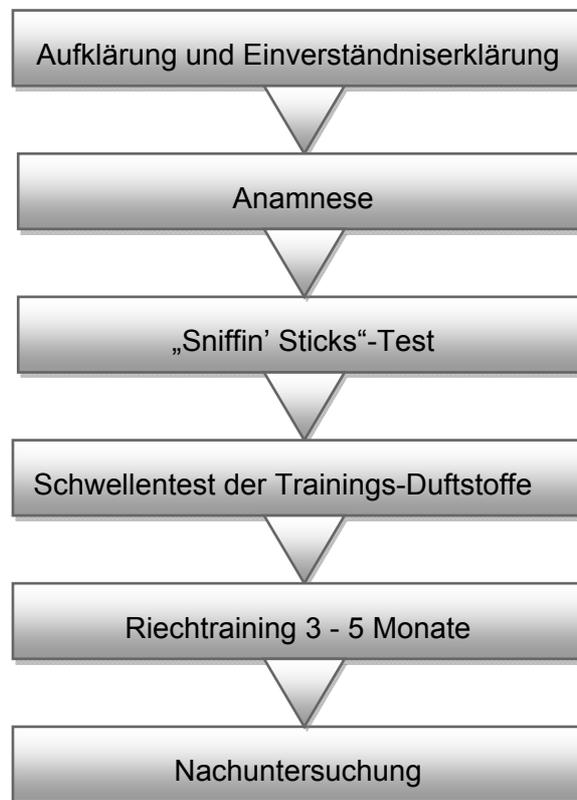


Abb. 9: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs für Patienten mit Riechtraining

Zu Beginn der Untersuchung wurden die Probanden über die Art und den Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt. Es folgte die schriftliche Einverständniserklärung zur Erhebung und Verarbeitung der Daten des Teilnehmers (Anhang 1). Jeder Untersuchung wurde eine ausführliche Anamnese vorangestellt (Anhang 2). Dieser erfasste neben der Eigen- und Medikamentenanamnese unter anderem auch die Krankheitsdauer und die Festlegung des Hoehn & Yahr-Stadiums der Parkinson-Erkrankung und des IPS-Subtyps durch den in der Ambulanz tätigen Neurologen.

Die Patienten wurden gebeten, eine Stunde vor der Untersuchung ausschließlich Wasser zu trinken und keine Speisen und Genussmittel zu sich zu nehmen.

2.3.1 Untersuchung des Riechvermögens

Die Riechtestung gliederte sich in zwei Teile und dauerte insgesamt etwa 45 Minuten. Es wurde eine psychophysische Untersuchung mithilfe der „Sniffin’ Sticks“ durchgeführt und anschließend folgte die Testung der Geruchsschwelle für die jeweiligen Duftstoffe, die trainiert werden sollten (Phenylethylalkohol, Eucalyptol, Citronellal, Eugenol).

2.3.2 Sniffin’ Sticks

Es handelt sich um einen standardisierten Test (Hummel et al. 1997) mit Riechstiften der Firma Burghart Medizintechnik (Heinrich Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH, Tinsdaler Weg 175, D-22880 Wedel; www.burghart.net) für die klinische Diagnostik von Riechstörungen. Mit dem Test wird die Geruchsschwelle, das Diskriminationsvermögen des Patienten und dessen Fähigkeit zur Identifikation bestimmter Duftstoffe geprüft. Eine Testbatterie der „Sniffin’ Sticks“ besteht aus 112 Riechstiften (siehe Abb. 10).

Die Riechstifte ähneln einem Filzstift, dessen Duftstoff nach Abziehen der Kappe freigesetzt wird (siehe Abb. 11). Die Stifte sind mit unterschiedlichen Duftstoffen bzw. geruchlosem Lösungsmittel gefüllt. Für 3 bis 4 Sekunden wurde den Probanden der Stift ungefähr 2 Zentimeter mittig unter die Nase gehalten und vor beiden Nasenlöchern geschwenkt, wobei eine einseitige oder bilaterale Untersuchungsmöglichkeit besteht. Um das gesamte Riechvermögen zu beurteilen, wurden in dieser Studie alle Probanden beidseitig getestet.

Die Untersuchung erfolgte in einem geruchsneutralen und gut belüfteten Raum, wobei der Patient während des Schwellen- und Diskriminationstests mit einer Schlafmaske verblindet wurde.



Abb. 10: Testbatterie des „Sniffin' Sticks“-Tests



Abb. 11: Riechstifte der „Sniffin' Sticks“-Testbatterie

Schwellentest

Der Test zur Geruchsschwellenbestimmung ist ein unterschwelliger Test und besteht aus 16 Stift-Triplets. Als Duftstoff wird Phenylethylalkohol ($C_6H_5-CH_2-CH_2-OH$) verwendet. Einer der unterschiedlich farblich markierten Stifte jedes Triplets enthält den Duftstoff, die anderen beiden nur das geruchsneutrale Lösungsmittel. Nummeriert von 1 - 16 befinden sich unterschiedliche Konzentrationen des Phenylethylalkohols in den Stiften. Die höchste Konzentration von 4 ‰ befindet sich im Triplet 1. Durch eine 1:1-Verdünnung halbieren sich zum jeweils folgenden Triplet die Konzentrationen bis 0,00012 ‰ im Triplet 16. Bei der Testung wurde mit der geringsten Konzentration begonnen und dem Patienten wurden nacheinander im Abstand von 5 Sekunden die drei Stifte einmalig zum „Schnüffeln“ unter die Nase gehalten. Die Reihenfolge der Riechstifte wurde vom Untersucher beliebig gewählt. Der Proband musste von den drei Stiften denjenigen erkennen, der den Duftstoff enthielt. Dabei galt das „forced choice“-Prinzip, d.h. der Proband musste sich für einen der drei Stifte entscheiden, auch wenn er im Unklaren war, welcher den Duftstoff enthielt. Damit es zu keiner Duftgewöhnung kam (Kobal et al. 1996), wurde in einem Abstand von ungefähr 20 - 30 Sekunden das nächste Triplet in aufsteigender Konzentration gewählt. Als richtige Entscheidung galt nur der wiederholt korrekt erkannte Stift.

Die erste Konzentrationsstufe, die vom Patienten richtig erkannt wurde, markierte den ersten Wendepunkt im Protokoll (siehe Abb. 12). Daraufhin folgte erneut das Stift-Triplet mit der geringeren Konzentration unter der erkannten. Wenn diese nur einmal oder gar nicht erkannt werden konnte, wurde ein zweiter Wendepunkt markiert oder bei erneut richtiger Entscheidung noch eine höhere Verdünnungsstufe untersucht. Bei falscher Entscheidung folgten Triplets mit höherer Konzentration.

Das Verfahren wurde in dieser Art fortgesetzt, bis man 7 Wendepunkte festgelegt hatte. Der Mittelwert aus den Verdünnungsstufen der letzten vier Wendepunkte ergab das Ergebnis des Schwellentests – den sogenannten „Schwellen-Wert“.

	△	▽	△	▽	△	▽	△
1							
2							
3							
4							
5					XX		
6	XX		XX		X-	XX	XX
7	-	-		X-		-	
8	X-						
9	-						
10	-						
11	X-						
12	-						
13	-						
14	-						
15	-						
16	-						

Ergebnis:.....6,25.....

Abb. 12: Schwellentest- Beispiel mit Markierung im Protokoll

(X = richtige Antwort, - = falsche Antwort, Kreis= Wendepunkt, Ergebnis= S-Wert mit 6,25)

Diskriminationstest

Die Diskriminationsfähigkeit der Probanden wurde erneut mit 16 farbig markierten Stift-Tripletts geprüft. Zwei Stifte enthielten denselben Duftstoff und der dritte Stift (grüner Stift) einen anderen, den der Patient erkennen musste (siehe Tabelle 2). Die Reihenfolge der Riechstifte eines Tripletts wurde in einem Abstand von 3 Sekunden zufällig durch den Untersucher gewählt, wobei sich der Proband wieder nach dem „Triple-forced-choice“-Prinzip für den abweichend duftenden Stift entscheiden musste. Die Summe der richtigen Diskriminationsleistung ergab den „Diskriminations-Wert“.

Tabelle 2: Inhaltsstoffe der farbigen Stifte im Diskriminationstest (Quelle: Burghart Medizintechnik)

	Grüner Stift = richtige Antwort	Roter und Blauer Stift = falsche Antworten
1	Octylacetat	Zimtaldehyd
2	n-Butanol	2-Phenylethanol
3	Isoamylacetat	Anethol
4	Anethol	Eugenol
5	Geraniol	Octylacetat
6	2-Phenylethanol	Isoamylacetat
7	(+)-Limonen	(+)-Fenchon
8	(-)-Carvon	(+)-Carvon
9	(-)-Limonen	Citronellal
10	2-Phenylethanol	(+)-Menthol
11	(+)-Carvon	Geraniol
12	n-Butanol	(-)-Fenchon
13	Citronellal	Linalool
14	Pyridin	(-)-Limonen
15	Eugenol	Zimtaldehyd
16	Eucalyptol	α -Ionon

Identifikationstest

Im 3. Abschnitt wurde die Fähigkeit des Probanden analysiert, 16 Gerüche aus dem Alltag zu identifizieren. Dabei galt das „Multiple-choice“-Prinzip, d.h. der Patient musste sich aus 16 Vorlagen mit 4 Bezeichnungen für den zutreffenden Begriff entscheiden, der den Geruch beschreibt (siehe Tabelle 3). Die verschiedenen Riechstifte wurden in einem Abstand von ca. 30 Sekunden angeboten. Aus der Summe der korrekt erkannten Stifte wurde der „Identifikations-Wert“ ermittelt.

Tabelle 3: Auswahlprotokoll des Identifikationstest (fett: richtige Antwort)

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Schuhleder	Klebstoff	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritz	Gummibärchen	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin
9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
12	Gewürznelke	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Als Ergebnis wurde ein **SDI**-Wert aus der Summe der drei Untertests errechnet (**S**-, **D**- und **I**-Wert). Dieser kann einen Wertebereich von 1 bis 48 annehmen. In multizentrischen Studien (Kobal et al. 2000; Hummel et al. 2007) wurden Richtwerte für bestimmte Altersgruppen festgelegt, wonach sich die Riechleistung in Normosmie, Hyposmie oder funktionelle Anosmie entsprechend dem jeweiligen SDI-Wert einteilen lässt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Altersabhängige Riechleistung gemäß entsprechendem SDI-Normwert

	<16 Jahr	16-35 Jahre	36-55 Jahre	>55 Jahre
Normosmie	>25	>32	>29	>28
Hyposmie	16-25	16-32	16-29	16-28
Funktionelle Anosmie	<16	<16	<16	<16

2.3.3 Schwellentest der Trainingsduftstoffe

Die Testung der Geruchsschwelle für die zu trainierenden Duftstoffe (Phenylethylalkohol, Eucalyptol, Citronellal, Eugenol) erfolgte im Anschluss an den „Sniffin’ Stick“-Test. Diese Untersuchung wurde nicht bei der Kontrollgruppe durchgeführt.

Die Schwelle von Phenylethylalkohol wurde nicht noch einmal untersucht, sondern erfolgte schon zuvor im ersten Teil mittels der Riechstifte. Der Test bestand aus jeweils 8 Triplets mit Schraubgläsern, in denen mittels Verdünnungsreihe verschiedene Konzentrationen der drei Duftstoffe Eucalyptol, Citronellal und Eugenol in Propylen-Glykol gelöst worden sind (höchste Konzentration 4 ‰ im Triplet 1). Zwei Duftflaschen eines Triplets enthielten, angelehnt an den Schwellentest der „Sniffin’ Sticks“, geruchsneutrales Propylen-Glykol, das dritte Schraubglas den jeweiligen Duftstoff (siehe Abb. 13).



Abb. 13: Schwellentest der Trainingsduftstoffe am Bsp. von Eucalyptol (= Eukalyptus)

Die mit einer Augenbinde maskierten Probanden mussten nun aus 3 angebotenen Duftflaschen wieder das Schraubglas erkennen, welches den Duftstoff enthielt. Die Reihenfolge der Gläser eines Triplets wurde wieder vom Untersucher zufällig gewählt und es galt erneut das „Triple-forced-choice“-Prinzip. Die Schwelle eines Duftstoffes wurde dann im Protokoll markiert, wenn die gleiche Konzentration dreimal hintereinander richtig erkannt wurde. War dies nicht der Fall, folgte das nächste Triplet in aufsteigender Konzentration (siehe Abb. 14). Nach erfolgtem Riechtraining wurde der Test auf gleiche Weise durchgeführt.

Duft 1: Citronellal

1			
2			
3			
4			
5	X	X	X
6	X	X	-
7	-		
8	X	-	

Ergebnis:.....5.....

Abb. 14: Beispiel eines Schwellentests von Citronellal

(X= richtige Antwort, - = falsche Antwort)

2.3.4 Riechtraining

Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Probanden über die Durchführung des Riechtrainings aufgeklärt. Sie erhielten die zu trainierenden Duftstoffe (Phenylethylalkohol = Rosenduft, Eucalyptol = Eukalyptus, Citronellal = Zitrone, Eugenol = Gewürznelke) direkt nach den Tests, um das Training unmittelbar zu Hause durchführen zu können.

Die ausgewählten vier Trainingsduftstoffe waren intensiv-riechend und schnell zu erkennen. Sie repräsentieren - angelehnt an das „Geruchsprisma“ von Hans Henning (Henning, 1916) - vier der von ihm verwendeten sechs Basisgeruchsqualitäten (*faulig*, *blumig* \triangleq Rosenduft, *würzig* \triangleq Gewürznelke, *harzig* \triangleq Eukalyptus, *fruchtig* \triangleq Zitrone und *brenzlich*). Diese „Basis-Gerüche“ beschreiben die einzelnen Ecken seines Prismas. Eugenol und Eucalyptol reizen neben dem olfaktorischen auch das trigeminale System, Phenylethylalkohol und Citronellal vorwiegend das olfaktorische System.

Jeder Patient bekam 4 braune Schraubgläser mit Aufschrift des jeweiligen Duftes (Gesamtvolumen 50 ml) und ein Merkblatt zur Durchführung des Trainings. Die Schraubgläser enthielten einen mit 4 ml des jeweiligen Duftstoffes getränkten Mulltupfer (siehe Abb. 15).

Die Probanden wurden mehrfach darauf hingewiesen, dass sie zweimal täglich das Riechtraining durchführen sollten. Über einen Zeitraum von 3 - 5 Monaten sollten sie morgens und abends an den Duftproben riechen, d.h. die Schraubgläser kurz öffnen, daran 10 Sekunden „schnüffeln“, wieder verschließen und jeweils einmal wiederholen für alle 4 Duftproben. Die Kontrollgruppe der Studie erhielt kein Riechtraining.

Zusätzlich wurden die Probanden gebeten, in einem Riechtagebuch die Intensität der 4 Duftstoffe einmal wöchentlich zu bewerten (ohne Datenauswertung). Auf diese Weise sollte die Aufmerksamkeit der Probanden auf das Training fokussiert werden.

Während der Trainingszeit erfolgte durch den Untersucher bei jedem Probanden eine telefonische Rücksprache nach 4 Wochen. Die Patienten wurden erneut darauf hingewiesen und motiviert, das Training nicht zu vernachlässigen und zweimal täglich morgens und abends an ihren Proben zu riechen. Bei unkooperativer Mitarbeit und Vernachlässigung der Trainingsbedingungen erfolgte ein Abbruch der Studienteilnahme, um aussagekräftige Ergebnisse zu gewähren.



Abb. 15: Schraubgläser der ausgewählten vier Trainingsduftstoffe

2.3.5 Abschließende Nachuntersuchung

Nach 3 - 5 Monaten wurde eine abschließende Untersuchung des Riechvermögens der Probanden durchgeführt. Bei der Trainingsgruppe erfolgte auf gleiche Weise wie in der ersten Sitzung eine Prüfung mit dem „Sniffin' Stick“-Test, sowie eine Schwellentestung der Trainingsstoffe.

Angepasst an das Untersuchungsintervall der Trainingsgruppe, wurde das Riechvermögen der Kontrollgruppe ebenfalls unter gleichen Bedingungen wie in der ersten Sitzung mit den Riechstiften der Firma Burghart Medizintechnik untersucht.

2.3.6 Prüfung der extrapyramidalen Motorik (UPDRS)

Zusätzlich zur Prüfung des Riechvermögens wurde vor dem Riechtraining und danach durch einen erfahrenen Neurologen die Motorik mittels der Unified Parkinson's Disease Rating Scale untersucht (Ramaker et al. 2002).

Dabei handelt es sich, um ein international anerkanntes Bewertungssystem, welches in der Parkinson-Diagnostik, Therapiekontrolle und Forschung Anwendung findet. Die Beurteilung der Beweglichkeit wurde durch den UPDRS Teil III erfasst.

Dieser bewertet in 14 Fragen klinische Symptome, wie Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhe- bzw. Aktions- und Haltetremor, Rigor (Nacken, Arme, Beine), Handbewegungen, Fingergeschicklichkeit, Handbewegungen, Pro- und Supination der Hand, Beweglichkeit der Beine, Aufstehen von einem Stuhl, Körperhaltung, Gang, Haltungsstabilität, sowie die Brady- und Hypokinese des Körpers. Die Art, Schwere und Anzahl der extrapyramidalen Zeichen wird über ein standardisiertes Punktesystem erfasst, wobei der Maximalscore 56 Punkte beträgt.

2.4 Statistische Auswertung

Das Statistik-Programm SPSS Version 18.0 (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) diente zur computergestützten Datenverarbeitung und graphischen Darstellung.

Die deskriptive Statistik wurde als arithmetisches Mittel (Mittelwert) mit entsprechender Standardabweichung angegeben. Außerdem erfolgte die Berechnung der Minima und Maxima. Um quantitative Daten zu vergleichen, wurden unifaktorielle Varianzanalysen (ANOVA = analysis of variance) durchgeführt. Zum Vergleich von Mittelwerten dienten t-Tests für gepaarte Stichproben. Die Stärke eines Zusammenhangs zwischen zwei Variablen wurde mithilfe der Korrelationsanalyse nach Pearson berechnet. Zusätzlich erfolgten Korrelationsanalysen nach Spearman. Wenn nicht anders erwähnt, werden Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung im Text angegeben. Dabei galt für alle statistischen Berechnungen ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientengruppe mit Teilnahme am Riechtraining

Fünfunddreißig Patienten mit der Diagnose idiopathisches Parkinson-Syndrom entsprechend der UK Brain Bank Criteria (Hughes et al. 1992) führten das Riechtraining durch. Die Geschlechtsverteilung innerhalb der Trainingsgruppe war ausgeglichen. In dieser Gruppe befanden sich 18 Patienten männlichen (51,4%) und 17 Patienten weiblichen (48,6%) Geschlechts. Das Patientenalter lag zwischen 43 und 75 Jahren (Mittelwert 63,1 Jahre \pm 8,2). Die Erkrankungsdauer betrug zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung im Durchschnitt 7,6 Jahre \pm 4,9 und lag zwischen 1 und 19 Jahren. Bezüglich dem Subtyp der IPS-Erkrankung (siehe Abb. 17) wurden 6 Patienten dem Tremordominanztyp zugeordnet (17,1%), 13 dem akinetisch-rigiden-Typ (37,1%) und 16 Patienten dem Äquivalenztyp (45,7%). Der Mittelwert der Hoehn & Yahr-Stadien (1 - 4) war 2,03 (Übersicht siehe Tabelle 5).

In der Trainingsgruppe befanden sich 3 Gelegenheitsraucher (8,6%) und 1 ehemaliger starker Raucher (2,9%), neben den 31 teilnehmenden Nichtraucher (88,6%).

SDI

Die Erstuntersuchung des Riechvermögens der Trainingsgruppe mittels Sniffin' Sticks ergab einen SDI-Mittelwert von 18,1 Punkten \pm 5,3. Die altersabhängige Riechleistung gemäß entsprechendem SDI-Normwert (SDI <16 Punkte \triangleq funktionelle Anosmie, siehe Tabelle 4 in Material und Methoden) ergab folgende Verteilung: 24 Probanden waren hyposmisch (68,6%) und 11 Patienten waren funktionell anosmisch (31,4%).

Riechschwellen der Trainings-Duftstoffe

Die Ergebnisse der Untersuchung der Geruchsschwellen der Duftstoffe Eucalyptol, Citronellal und Eugenol vor dem Training sind in Tabelle 8 zu finden. Die Schwelle von Phenylethylalkohol wurde nicht noch einmal untersucht, sondern erfolgte im Schwellentest mittels der Riechstifte.

3.1.2 Kontrollgruppe ohne Teilnahme am Riechtraining

Vergleichend wurden fünfunddreißig Patienten mit IPS untersucht, ohne dass ein Riechtraining erfolgte. Dieses Kollektiv bestand aus 27 männlichen Patienten (77,1%) und 8 weiblichen Patienten (22,9%) im Altersdurchschnitt von 61,5 Jahren \pm 9,5 (min. 45, max. 76 Jahre). Bei Erstuntersuchung betrug die Erkrankungsdauer durchschnittlich 3,8 Jahre \pm 3,1 (min. 1, max. 11 Jahre). In dieser Gruppe befanden sich (siehe Abb. 17) 7 Patienten vom Tremordominanztyp (20%), 9 Patienten vom Akinetisch-rigiden-Typ (25,7%) und 19 vom Äquivalenztyp (54,3%) mit einem durchschnittlichen Hoehn & Yahr-Stadium (1-3) von 1,93.

SDI

Unter der Kontrollgruppe wurde ein Mittelwert des SDI-Wertes von 18,3 Punkten \pm 5,5 erreicht. 21 Patienten in dieser Gruppe waren gemäß entsprechendem SDI-Normwert Hyposmiker (60%) und 14 Patienten funktionell anosmisch (40%).

3.1.3 Vergleich beider Gruppen

Im Vergleich der Patientengruppe mit Teilnahme am Riechtraining und der Kontrollgruppe konnten statistisch keine signifikanten Mittelwertunterschiede bezüglich Alter und Hoehn & Yahr-Stadium festgestellt werden (siehe Tabelle 5). Bezüglich des Geschlechts verzeichnete die Kontrollgruppe einen signifikant größeren Anteil ($p=0,03$) an männlichen Patienten (siehe Abb. 16).

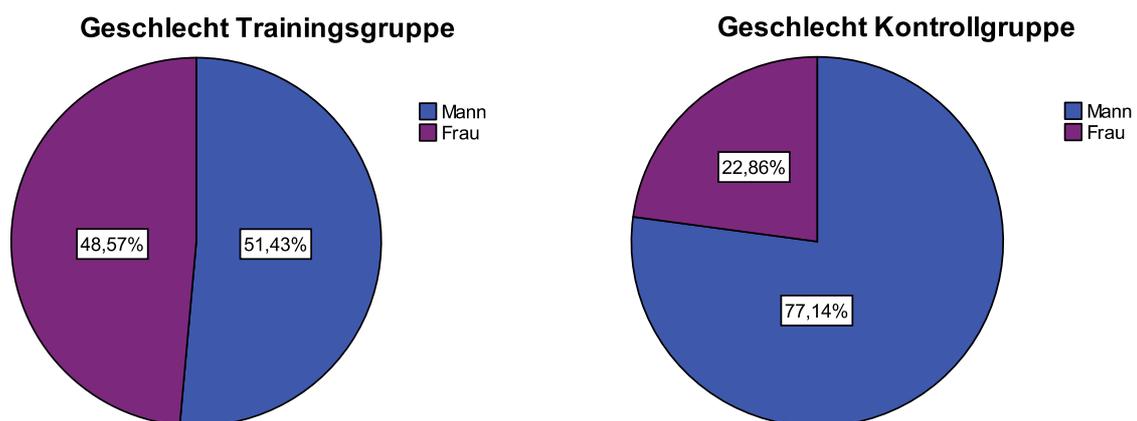


Abb. 16: Geschlechtsverteilung beider Gruppen

Ergebnisse

Verglichen mit der Kontrollgruppe war die Erkrankungsdauer der Trainingsgruppe zu Beginn der Studie um durchschnittlich 3,8 Jahre höher ($p=0,001$), was einen signifikanten Unterschied darstellt (siehe Tabelle 5).

Die Verteilung der Subtypen in beiden Gruppen war annähernd gleich (siehe Abb. 17).

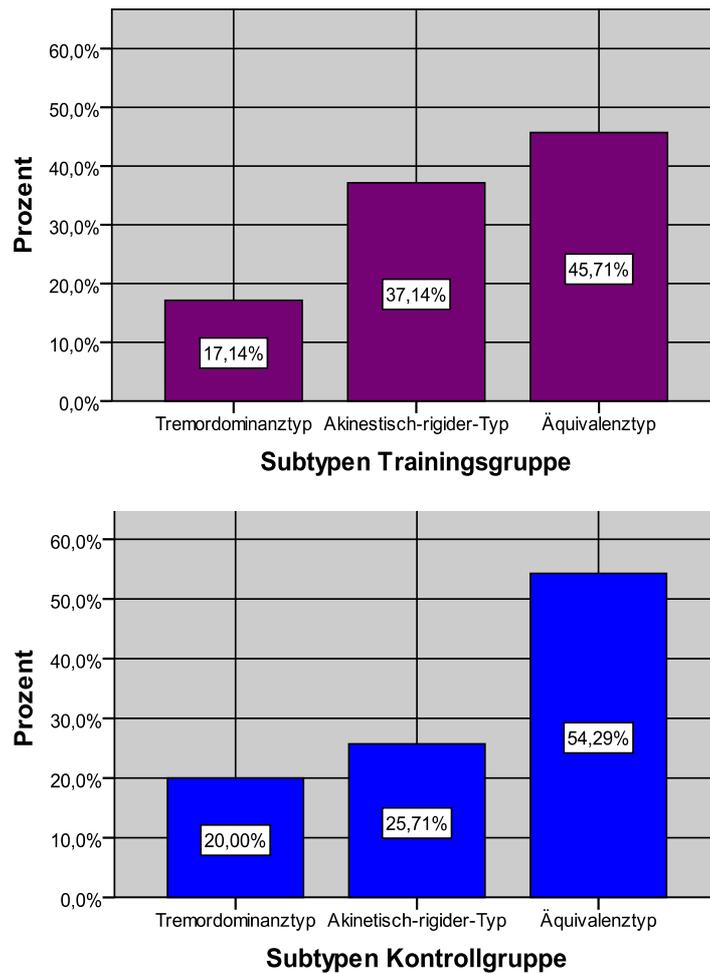


Abb. 17: Vergleich der Subtypen

Riechvermögen

Bei der Erstuntersuchung der Riechleistung konnte mittels des SDI-Wertes kein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen beiden Gruppen gemessen werden (siehe Tabelle 5). Auch bei Betrachtung des Riechvermögens in den einzelnen Subtests (Schwellentest, Diskriminations- und Identifikationstest) wurden keine signifikanten Mittelwertunterschiede ermittelt (siehe Tabelle 5). Gemäß dem SDI-Normwert war der Anteil an hyp- bzw. funktionell anosmischen Patienten in beiden Gruppen ähnlich verteilt (siehe Abb. 18).

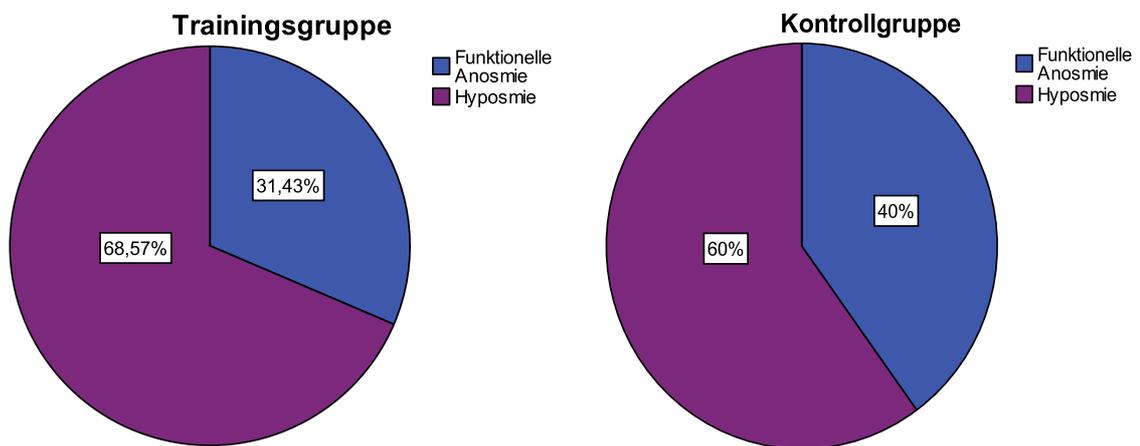


Abb. 18: Verteilung von hyp- bzw. funktionell anosmischen Patienten in beiden Gruppen

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Patientengruppen vor (t=0) und nach dem Riechtraining (t=3 - 5 Monate)

(¹= Mittelwert, n= Anzahl, p= Signifikanz zum Niveau p<0,05)

	Trainingsgruppe (n=35)	Kontrollgruppe (n=35)	p-Wert
Alter¹ (Jahre)	63,1 ± 8,2	61,5 ± 9,5	0,10
Geschlecht (n)	17 ♀, 18 ♂	8 ♀, 27 ♂	0,03
Erkrankungsdauer¹ (Jahre)	7,6 ± 4,9	3,8 ± 3,1	0,001
Hoehn & Yahr-Stadium¹	2,0 [1-4]	1,9 [1-3]	0,52
SDI_{t=0}	18,1 ± 5,3	18,3 ± 5,5	0,89
Schwelle_{t=0}	2,4 ± 1,9	2,8 ± 2,5	0,55
Diskrimination_{t=0}	8,1 ± 2,7	7,4 ± 2,7	0,31
Identifikation_{t=0}	7,6 ± 2,7	7,9 ± 2,5	0,72
SDI_{t=3 - 5 Monate}	20,5 ± 5,4	17,2 ± 4,8	0,012
Schwelle_{t=3 - 5 Monate}	2,9 ± 2,3	2,6 ± 2,1	0,67
Diskrimination_{t=3 - 5 Monate}	9,2 ± 2,3	6,6 ± 2,5	0,001
Identifikation_{t=3 - 5 Monate}	8,6 ± 2,4	7,7 ± 1,9	0,12

Folglich unterscheiden sich beide Untersuchungsgruppen signifikant in der Dauer der Erkrankung und in der Geschlechtsverteilung, bei sonst gleichen klinischen Charakteristika.

4 Ergebnisse des Riechtrainings

4.1 „Sniffin' Sticks“

Die Trainingsgruppe wurde erneut 3 - 5 Monate nach der Teilnahme am Riechtraining mit den Riechstiften untersucht. Es konnte eine signifikante Verbesserung des SDI-Mittelwertes von durchschnittlich 2,38 Punkten \pm 4,17 (MW \pm SD) bei der Untersuchung nach dem Training verzeichnet werden ($t[35]=-3,37$; $p=0,002$) (siehe Tabelle 6 u. Abb. 19). Es zeigte sich ein Effekt der Faktoren „Training“ ($F[1,34]=6,67$; $p=0,014$) und „olfaktorischer Test“ ($F[2,32]=125,26$; $p=0,001$), was dafür spricht, dass sich der Trainingseffekt in den einzelnen Subtests verschiedenartig niederschlägt. Bei der Auswertung der einzelnen Subtests konnten die Probanden eine signifikante Mittelwertverbesserung im Diskriminationstest von 1,14 Punkten \pm 2,67 (MW \pm SD) ($t[35]=2,5$; $p=0,016$) erreichen. Im Schwellentest mit dem Trainingsduftstoff Phenylethylalkohol ($0,44 \pm 2,14$) ($t[35]=1,2$; $p=0,24$) und im Subtest zur Prüfung der Identifikationsfähigkeit ($0,94 \pm 2,92$) ($t[35]=1,9$; $p=0,065$) konnte hingegen keine signifikante Veränderung der Mittelwerte erzielt werden (siehe Tabelle 6 u. Abb. 19); letztere Gruppenunterschiede verfehlten das Signifikanzniveau jedoch nur knapp.

Ergebnisse

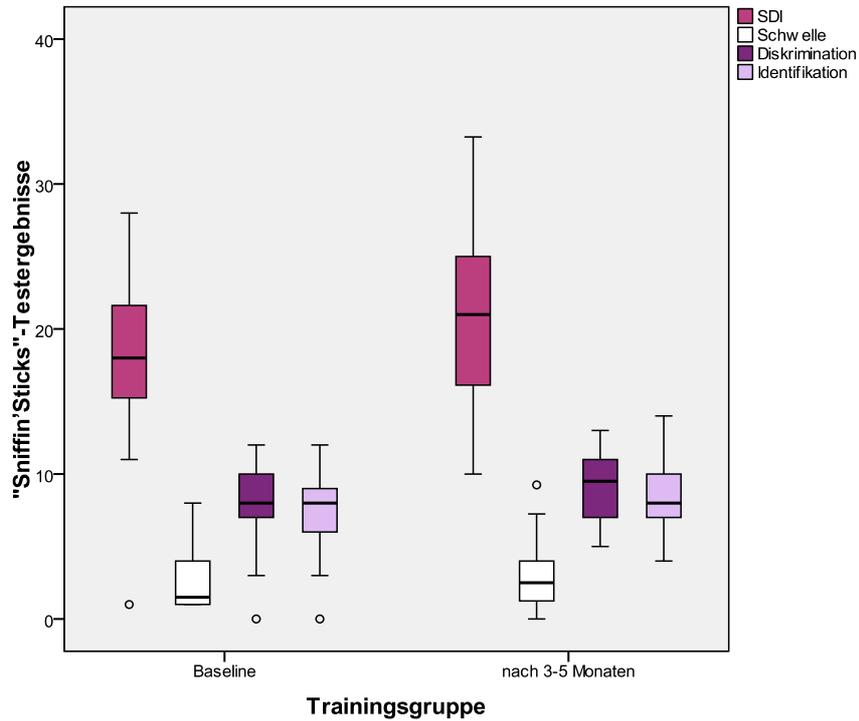


Abb. 19: Testergebnisse der Trainingsgruppe im „Sniffin' Sticks“-Test vor und nach dem Riechtraining

Tabelle 6: Ergebnisse der Trainingsgruppe im „Sniffin' Sticks“-Test vor und nach dem Riechtraining

(Schwelle (PEA)= Schwelle des Duftstoffes Phenylethylalkohol, n= Anzahl, $t=0$ = vor dem Training, $t=3-5$ Monate = nach dem Training, SD= Standardabweichung, p= Signifikanz zum Niveau $p<0,05$)

	n	Mittelwert $t=0$	Änderung	Mittelwert $t=3-5$ Monate	SD	p
Schwelle (PEA)	35	2,44	+0,44	2,87	2,14	0,237
Diskrimination	35	8,09	+1,14	9,23	2,67	0,016
Identifikation	35	7,63	+0,94	8,57	2,92	0,065
SDI	35	18,11	+2,38	20,49	4,17	0,002

4.1.1 Vergleich mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe wurde im gleichen Beobachtungszeitraum ohne Riechtraining erneut mit den Riechstiften untersucht. Es zeigte sich jedoch bei der durchschnittlichen Mittelwertänderung nach den 3 - 5 Monaten keine signifikante Veränderung der Riechleistung. Der SDI-Mittelwert verschlechterte sich durchschnittlich um -1,09 Punkte \pm 4,70 und auch bei den einzelnen Untertests (Schwellentest, Diskriminations- und Identifikationsvermögen) konnte eine leicht negative Mittelwertänderung festgestellt werden (siehe Tabelle 7 u. Abb. 20).

Tabelle 7: Ergebnisse der Kontrollgruppe im „Sniffin’ Sticks“-Test vor und nach dem Beobachtungszeitraum

(n= Anzahl, $t_{=0}$ = vor dem Beobachtungszeitraum, $t_{=3-5\text{ Monate}}$ = nach dem Beobachtungszeitraum, SD= Standardabweichung, p= Signifikanz zum Niveau $p<0,05$)

	n	Mittelwert $t_{=0}$	Änderung	Mittelwert $t_{=3-5\text{ Monate}}$	SD	p
Schwelle	35	2,79	-0,16	2,64	2,92	0,752
Diskrimination	35	7,37	-0,74	6,63	2,24	0,058
Identifikation	35	7,86	-0,14	7,71	2,43	0,730
SDI	35	18,31	-1,09	17,21	4,70	0,177

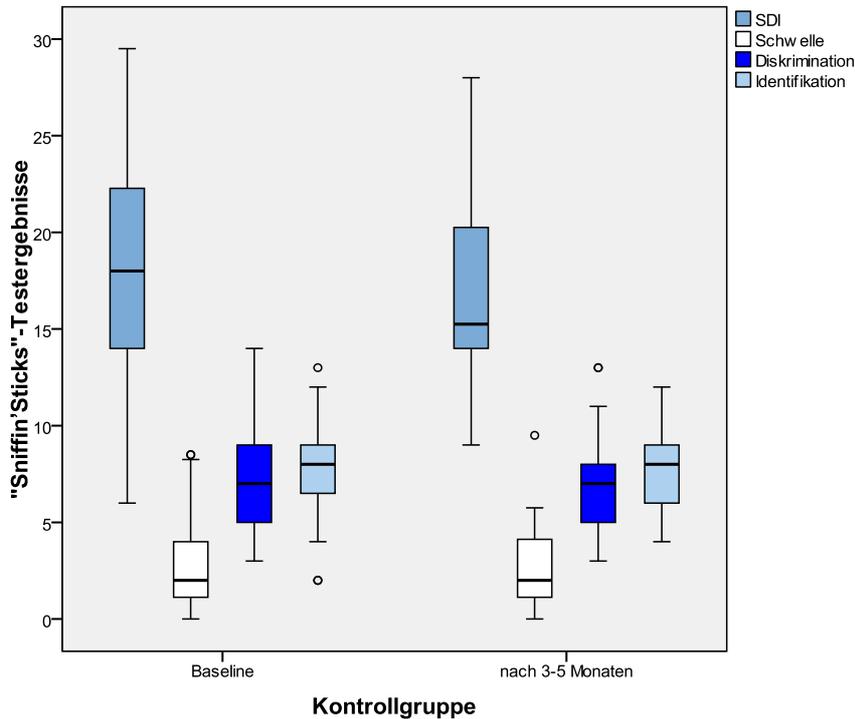


Abb. 20: Testergebnisse der Kontrollgruppe im „Sniffin' Sticks“-Test vor und nach dem Beobachtungszeitraum

Bezogen auf das gesamte Riechvermögen zeigte bei 68,4% der Patienten, die am Riechtraining teilnahmen, der SDI-Wert eine Zunahme ($SDI_{3-5\text{ Monate}} \text{ minus } SDI_{\text{Baseline}}; +13,25 > 0$) im Vergleich zu dem ersten Untersuchungstermin. Bei 2,9% der Patienten konnte keine Veränderung festgestellt werden ($SDI\text{-Differenz} = 0$) und bei 28,7% war eine geringe Verschlechterung ($SDI\text{-Differenz} -3,5 < 0$) ohne statistische und klinische Relevanz nach dem Training zu verzeichnen. 56,8% der Probanden der Kontrollgruppe hingegen zeigten eine Abnahme des SDI-Wertes ($-12,5 < 0$) nach dem Beobachtungszeitraum, 5,7% keine Veränderung ($SDI\text{-Differenz} = 0$) und 37,5% der Probanden einen verbesserten SDI-Punktwert ($SDI\text{-Differenz} +9 > 0$).

Abb. 21 zeigt als Trainingseffekt eine deutlich positive SDI-Differenz der Trainingsgruppe im Vergleich zu der leicht negativen Änderung in der Kontrollgruppe nach dem Beobachtungszeitraum ohne erfolgtes Riechtraining.

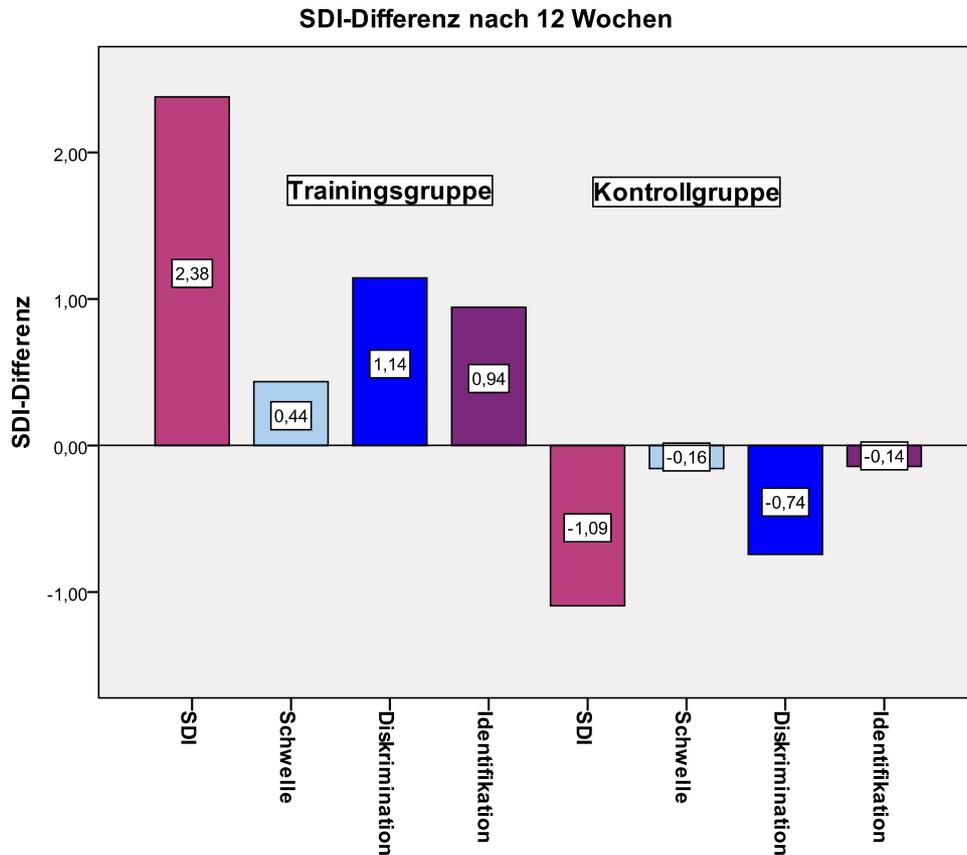


Abb. 21: Mittelwert-Vergleich der Differenzen im „Sniffin’ Sticks“-Test der Trainings- und Kontrollgruppe

(SDI-Differenz= SDI_{3-5 Monate} minus SDI_{Baseline}, jeweils gesamt und einzeln in den Subtests)

Insgesamt fand eine signifikante SDI-Wert-Änderung zwischen beiden Gruppen statt ($F[1,68]=10,695$; $p=0,002$), wobei das Signifikanzniveau in den Subtests nur bei der Diskrimination erreicht wurde ($F[1,68]=10,247$; $p=0,002$).

4.2 Schwellentest der Trainings-Duftstoffe

Die zusätzliche Testung der Geruchsschwelle für die drei zu trainierenden Duftstoffe Eucalyptol, Citronellal und Eugenol (die Schwelle für Phenylethylalkohol wurde bereits bei der Sniffin' Sticks-Schwellentestung erhoben) erfolgte jeweils vor und nach dem Trainingszeitraum von 3 - 5 Monaten. Bei den 35 teilnehmenden Trainingspatienten konnte für jeden der drei Gerüche eine signifikante Mittelwert-Verbesserung erzielt werden. Der größte Trainingseffekt wurde mit dem Duftstoff Eugenol erreicht: bei Erstuntersuchung betrug dessen durchschnittliche Schwelle $2,83 \pm 1,58$. Sie stieg nach der regelmäßigen Exposition auf $4,11 \pm 1,80$. Ebenso signifikante Verbesserungen konnten die beiden anderen Schwellentestungen verzeichnen: von Citronellal erhöhte sich der Mittelwert von $3,60 \pm 1,58$ auf $4,71 \pm 2,07$ und auch von Eucalyptol stieg die Schwelle von $3,17 \pm 1,65$ auf $4,14 \pm 1,82$ (siehe Tabelle 8 u. Abb. 22).

Tabelle 8: Schwellen-Test-Ergebnisse der Trainings-Duftstoffe Citronellal, Eugenol und Eucalyptol vor und nach dem Riechtraining der Trainingsgruppe

(n= Anzahl, t_0 = vor dem Beobachtungszeitraum, $t_{3-5 \text{ Monate}}$ = nach dem Beobachtungszeitraum, SD= Standardabweichung, p= Signifikanz zum Niveau $p < 0,05$)

	n	Mittelwert t_0	Änderung	Mittelwert $t_{3-5 \text{ Monate}}$	SD	p
Citronellal	35	3,60	+1,11	4,71	1,66	0,000
Eugenol	35	2,83	+1,29	4,11	1,76	0,000
Eucalyptol	35	3,17	+0,97	4,14	1,89	0,004

Demzufolge verbesserte sich die Wahrnehmung der Patienten nach dem Riechtraining besonders deutlich für die Duftstoffe, die einen trigeminalen Anteil umfassen (Eugenol und Eucalyptol) verglichen mit denen, die vorwiegend das olfaktorische System reizen (PEA und Citronellal).

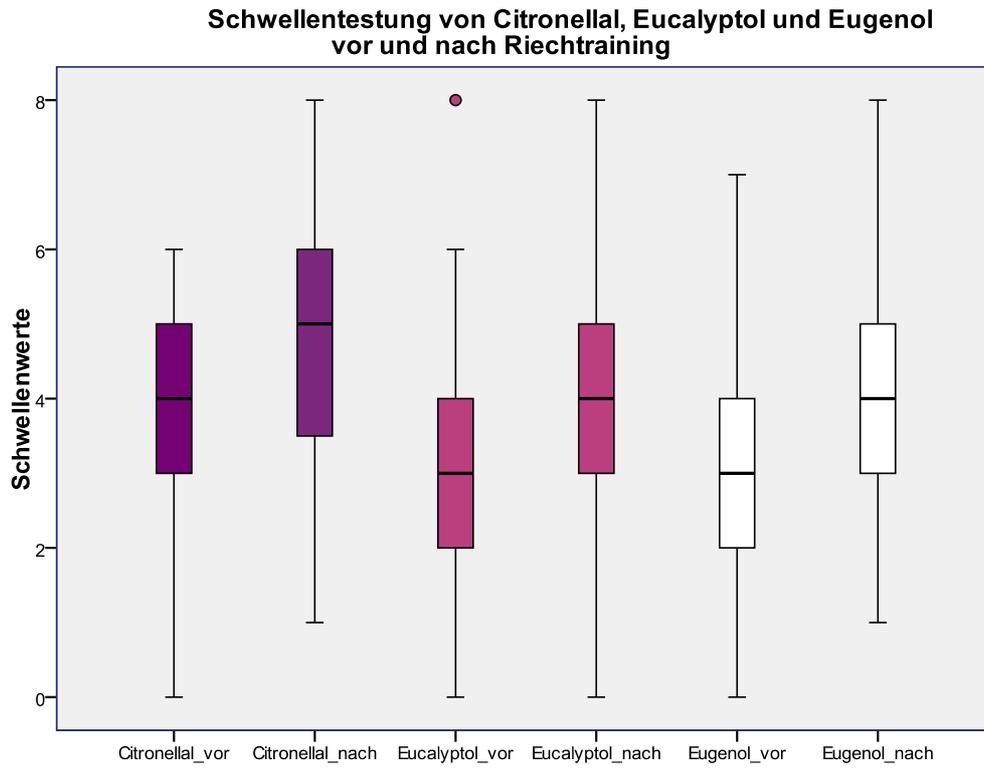


Abb. 22: Schwellen-Test-Ergebnisse der Trainings-Duftstoffe Citronellal, Eugenol und Eucalyptol vor und nach dem Riechtraining der Trainingsgruppe

4.3 Ergebnisse innerhalb der Subtypen

Mithilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten wurde der Zusammenhang zwischen der SDI-Differenz und den Subtypen der beiden Patientengruppen untersucht (siehe Tabelle 9). Es korrelierte signifikant die SDI-Differenz mit dem Subtyp in der Trainingsgruppe ($p=0,048$), aber nicht mit dem Subtyp der Kontrollgruppe ($p=0,130$).

Tabelle 9: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen der SDI-Differenz beider Gruppen und den Subtypen

(n= Anzahl, p= Signifikanz zum Niveau $p<0,05$)

	n	Subtyp Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman	Subtyp p (2-seitig)
SDI-Differenz in der Trainingsgruppe	35	-0,337	0,048
SDI-Differenz in der Kontrollgruppe	35	-0,261	0,130

Der Vergleich der Mittelwerte im „Sniffin’ Sticks“-Test vor und nach dem Riechtraining innerhalb der Subtypen der Trainingsgruppe zeigte eine deutliche Veränderung der olfaktorischen Funktion (siehe Abb. 23).

Bezüglich der SDI-Differenz war ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu verzeichnen ($p=0,020$). Die größte SDI-Mittelwert-Veränderung ($6,54 \pm 3,92$) wurde bei der Tremordominanz-Gruppe ermittelt (siehe Abb. 24), was auf ein bevorzugtes Ansprechen dieser Gruppe hindeutet.

Ergebnisse

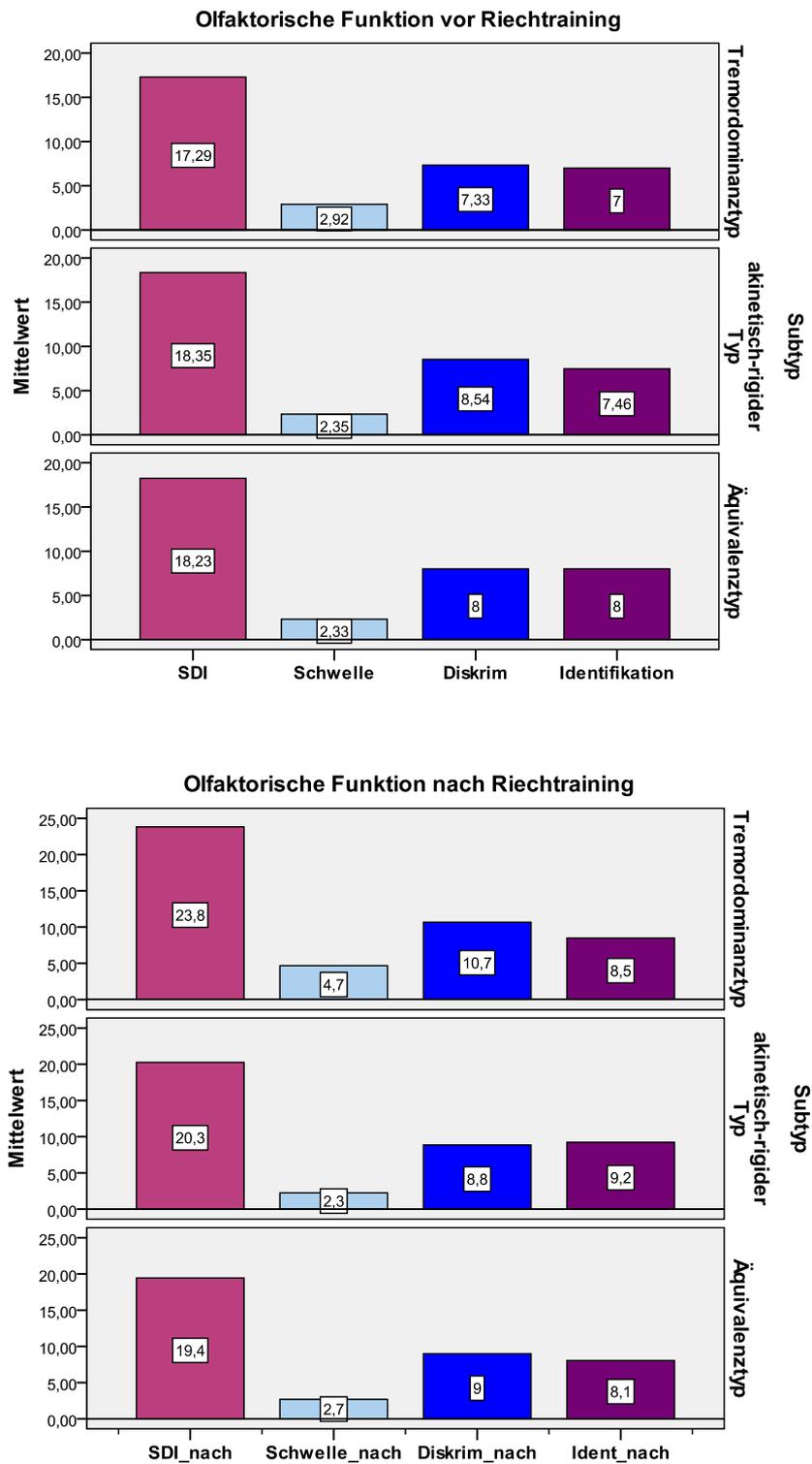


Abb. 23: Vergleich der olfaktorischen Funktion innerhalb der Subtypen vor und nach dem Riechtraining der Trainingsgruppe

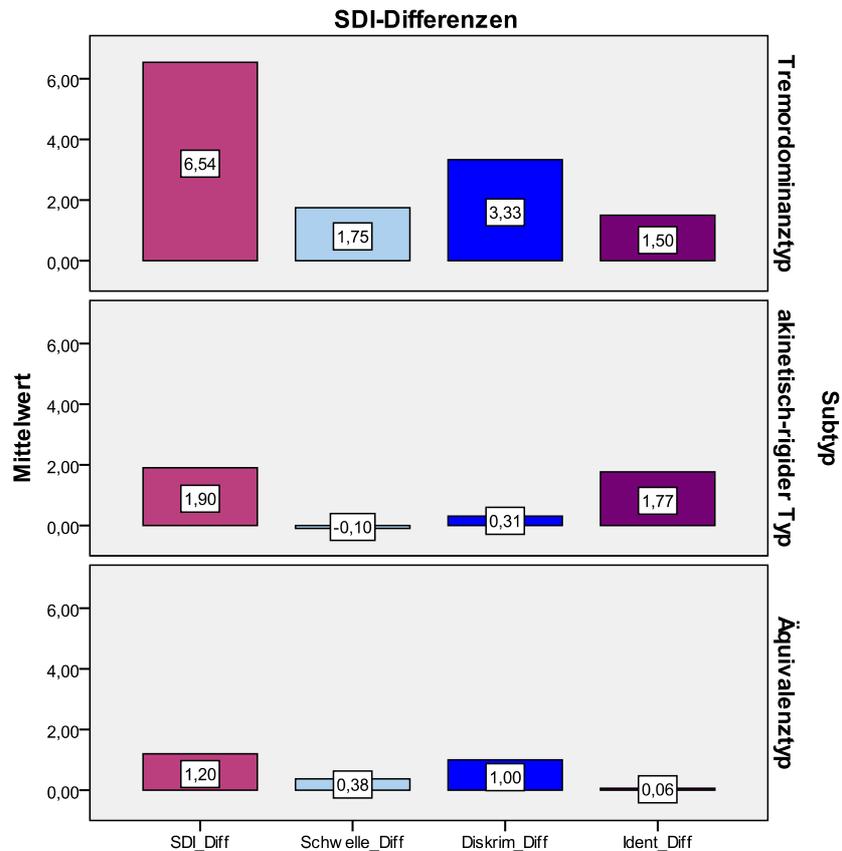


Abb. 24: Mittelwert-Vergleich der Differenzen im „Sniffin’ Sticks“-Test für die einzelnen Subtypen der Trainingsgruppe

4.4 Abhängigkeit der SDI-Änderung von anderen Faktoren

4.4.1 Alter

Das Alter der Patienten mit durchgeführtem Riechtraining korrelierte nicht mit der SDI-Differenz (siehe Tabelle 10). Folglich war ein Trainingseffekt weitgehend unabhängig vom Patientenalter.

Im Vergleich der Ausgangsbedingungen beider Gruppen war der Altersdurchschnitt der Kontrollgruppe (61,5 Jahre \pm 9,5) leicht unter dem der Trainingsgruppe (63,1 Jahre \pm 8,2). Dennoch weisen die Trainingspatienten nach erfolgtem Riechtraining bessere Ergebnisse der Änderung der Riechfunktion auf.

4.4.2 Geschlecht

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht der Trainingsgruppe und der SDI-Differenz festgestellt werden, d.h. das Riechtraining wirkt unabhängig vom jeweiligen Geschlecht (siehe Tabelle 10).

4.4.3 Dauer der Erkrankung

Auch die Dauer der IPS-Erkrankung korreliert nicht mit der Änderung des Riechvermögens (siehe Tabelle 10). Demzufolge beeinflusst die Erkrankungsdauer der Patienten nicht die Wirksamkeit eines Riechtrainings.

Beide Untersuchungsgruppen unterschieden sich bei dem Vergleich der Ausgangsbedingungen signifikant hinsichtlich der Dauer der IPS-Erkrankung. Obwohl die Kontrollgruppe durchschnittlich eine kürzere Erkrankungsdauer (3,8 Jahre \pm 3,1) aufweist, erzielte das Riechtraining bei der Trainingsgruppe trotz durchschnittlich längerer Erkrankung (7,6 Jahre \pm 4,9) bessere Ergebnisse.

4.4.4 Hoehn & Yahr- Stadium

In der Korrelationsanalyse nach Pearson konnte ebenso kein linearer Zusammenhang zwischen der SDI-Differenz und dem Hoehn & Yahr-Stadium der Patienten gefunden werden (siehe Tabelle 10). Infolgedessen ist der Trainingseffekt prinzipiell unabhängig vom Stadium der Erkrankung.

Tabelle 10: Abhängigkeit der SDI-Differenz der Trainingsgruppe von anderen Faktoren

(n= Anzahl, p= Signifikanz zum Niveau $p < 0,05$)

Einflussfaktoren in der Trainingsgruppe	n	SDI-Differenz Korrelationskoeffizient nach Pearson	SDI-Differenz p
Alter	35	-0,45	0,795
Geschlecht	35	0,015	0,933
Dauer	35	-0,07	0,968
Hoehn & Yahr-Stadium	35	0,070	0,688

4.5 UPDRS

Durch einen erfahrenen Neurologen wurde die Motorik der Trainingspatienten vor und nach dem Riechtraining mittels der Unified Parkinson's Disease Rating Scale untersucht. Es konnten die Ergebnisse von 26 Teilnehmern ausgewertet werden, wobei keine signifikanten Veränderungen der UPDRS nach erfolgtem Riechtraining nachweisbar waren (siehe Tabelle 11). Bezüglich der Ergebnisse kann man insgesamt von keiner wesentlichen Beeinflussung der Motorik von IPS-Patienten durch ein Riechtraining ausgehen.

Tabelle 11: UPDRS vor und nach dem Riechtraining der Trainingsgruppe

(UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale, n= Anzahl, $t=0$ = vor dem Riechtraining, $t=3-5$ Monate = nach dem Riechtraining, SD= Standardabweichung, p= Signifikanz zum Niveau $p < 0,05$)

	n	Mittelwert $t=0$	Änderung	Mittelwert $t=3-5$ Monate	SD	p
UPDRS	26	14,77	-0,73	14,04	3,81	0,337

Es konnte darüber hinaus auch keine signifikante Korrelation zwischen der UPDRS-Differenz (UPDRS nach dem Riechtraining minus vor dem Riechtraining) und der SDI-Differenz der Trainingsgruppe analysiert werden (siehe Tabelle 12). Demnach besteht kein linearer Zusammenhang zwischen den SDI-Änderungen nach dem Riechtraining und den motorischen Fähigkeiten der Patienten nach dem Trainingszeitraum.

Tabelle 12: Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der UPDRS-Differenz und der SDI-Differenz

(n= Anzahl, p= Signifikanz zum Niveau $p < 0,05$)

	n	SDI-Differenz Korrelation nach Pearson	SDI-Differenz p
UPDRS	26	-0,064	0,755

4.6 Hyposmiker

Die bisher dargestellten Ergebnisse schließen sowohl hyposmische als auch funktionell anosmische Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom ein. Aus der Trainingsgruppe wurden zusätzlich alle Anosmiker ($SDI < 16$) ausgeschlossen und nur die Hyposmiker ($SDI \geq 16$) bezüglich des therapeutischen Effektes eines Riechtrainings untersucht. Dabei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausgangs-SDI-Wert und den SDI-Differenzen unter Riechtraining festgestellt werden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen Ausgangs-SDI-Werten der Hyposmiker und den SDI-Differenzen nach dem Training

(n= Anzahl, p= Signifikanz zum Niveau $p < 0,05$)

Trainingsgruppe	n	Hyposmie Korrelation nach Pearson	Hyposmie p
SDI_Diff	35	-0,245	0,157
Schwelle_Diff	35	-0,145	0,407
Diskrim_Diff	35	-0,033	0,849
Ident_Diff	35	-0,313	0,067

4.6.1 Abhängigkeit der SDI-Änderung der Hyposmiker von anderen Faktoren

4.6.1.1 Dauer der Erkrankung

Es konnte nach Ausschluss der Anosmiker keine signifikante Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und der Änderung des Riechvermögens festgestellt werden ($r = -0,194$; $p = 0,353$).

4.6.1.2 Hoehn & Yahr- Stadium

Außerdem war kein linearer Zusammenhang zwischen der SDI-Differenz und dem Hoehn & Yahr-Stadium der Hyposmiker nachweisbar, weshalb man davon ausgehen kann, dass die SDI-Änderung nach dem Riechtraining auch bei Ausschluss der Anosmiker nicht wesentlich von dem Stadium der IPS-Erkrankung beeinflusst wird ($r = 0,017$; $p = 0,937$).

4.6.1.3 UPDRS

Es wurde kein linearer Zusammenhang zwischen der Ausgangs-SDI der Hyposmiker und der UPDRS-Differenz ermittelt ($r = -0,142$; $p = 0,489$). Außerdem gab es keine signifikante Korrelation zwischen der UPDRS-Differenz und der SDI-Änderung nach dem Riechtraining bezogen auf die Hyposmiker ($r = -0,103$; $p = 0,623$).

4.7 Individuelle Trainingsergebnisse

In einer Studie von Gudziol und Mitarbeitern wurde nachgewiesen, dass Patienten eine Verbesserung ihrer Geruchsfunktion erst ab einer SDI-Wert-Änderung von 5,5 Punkten selbst wahrnehmen (Gudziol et al. 2006), was damit als Kriterium für die klinische Relevanz angesehen wird.

In der Trainingsgruppe unserer Studie konnten 7 von 35 Patienten eine individuelle Verbesserung von mehr als 5,5 Punkten auf der SDI-Skala erzielen (20%). Darüber hinaus verschlechterten sich 2 Patienten in dieser Gruppe nach dem Riechtraining um mehr als 5,5 Punkte (6%).

In der Kontrollgruppe hingegen erreichten nur 3 von 35 Patienten diese wahrnehmbare Verbesserung der Geruchsfunktion (9%) und bei 4 Patienten wurde eine Verschlechterung um 5,5 Punkte nachgewiesen (11%) (siehe Abb. 25).

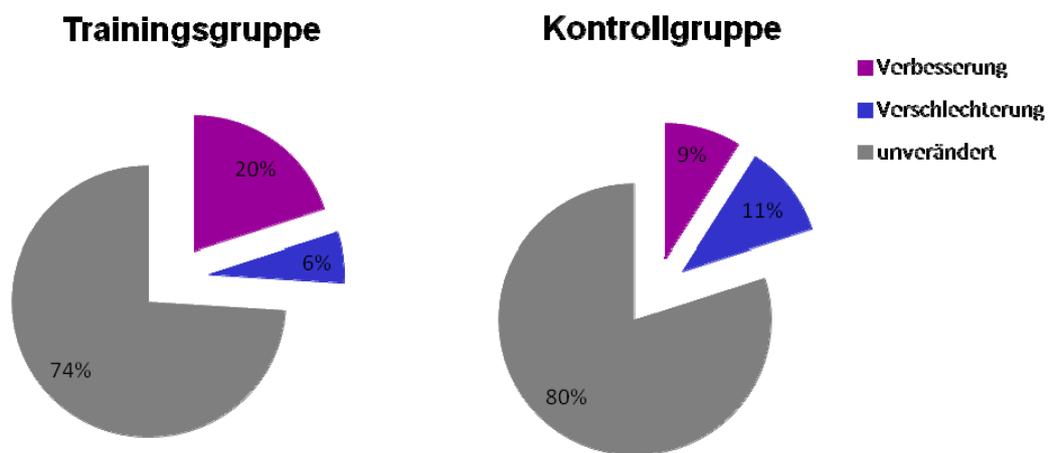


Abb. 25: Vergleich der klinisch relevanten Testergebnisse beider Gruppen nach 3 - 5 Monaten

(Verbesserung= um > 5,5 P. auf der SDI-Skala, Verschlechterung= um > 5,5 P. auf der SDI-Skala)

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde das Riechvermögen von hyposmischen bzw. funktionell anosmischen Patienten mit IPS unterschiedlicher Subtypen und Hoehn & Yahr-Stadien vor und nach Durchführung eines Riechtrainings untersucht. Dafür trainierten diese Patienten zweimal täglich in einem Zeitraum von 3 - 5 Monaten mit Phenylethylalkohol, Citronellal, Eugenol und Eucalyptol. Die Ergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe aus hyposmischen bzw. funktionell anosmischen IPS-Patienten ohne Teilnahme an einem Riechtraining verglichen. Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse hinsichtlich der Hypothese diskutiert, inwieweit auch beim IPS ein konsequent durchgeführtes Riechtraining zu einer verbesserten Wahrnehmung der angewandten Duftstoffe sowie zu einer allgemeinen Steigerung des Riechvermögens führt.

5.1 Olfaktorische Störungen bei Patienten mit IPS

Über 95% der Patienten mit IPS leiden an Hyposmie oder gar funktioneller Anosmie (Hähner, 2009). Der Verlust der Geruchsfunktion beeinflusst das tägliche Leben beträchtlich (Frasnelli & Hummel 2005) und führt zu Unsicherheit, vermindertem Selbstwertgefühl und sozialen Einschränkungen (Hummel & Nordin 2005). Das Riechdefizit von IPS-Patienten wird inzwischen häufig als 5. Kardinalsymptom angesehen und gehört gemäß einer Studie von Politis et al. zu den fünf häufigsten motorischen und nicht-motorischen Symptomen in der frühen Phase der IPS-Erkrankung, welche die Lebensqualität der Patienten am stärksten beeinflussen. Unter den nicht-motorischen Beschwerden wurde nur noch der Schmerz als größere Belastung empfunden (Politis et al. 2010). Zudem entwickeln Patienten mit Störungen der Geruchsfunktion häufiger Depressionen infolge eingeschränkter Lebensqualität und verminderter Genussfähigkeit (Gopinath et al. 2011). Dabei ist die Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit IPS ohnehin größer, im Laufe der Erkrankung depressive Symptome zu entwickeln (Schrag, 2006), welche neben den motorischen und anderen nicht-motorischen Störungen vermutlich durch eine verminderte Geruchsfunktion noch verstärkt werden könnte. Es wurde zumindest in neueren Untersuchungen erkannt, dass die Bedeutung der nicht-motorischen Symptome auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten mit IPS, die der motorischen Symptome durchaus übersteigt (Löhle et al. 2009).

5.1.1 Therapieansätze

Trotz der hohen Prävalenz von Riechstörungen bei IPS-Patienten existiert bisher keine spezifische Therapie für diese Patientengruppe. Studien demonstrierten, dass eine pharmakologische Behandlung zur Wiederherstellung der Geruchsfunktion von IPS-Patienten keinen Effekt zeigt (Doty et al. 1988; Rösser et al. 2008). Während entsprechende Untersuchungen größerer Gruppen von IPS-Patienten mit Störungen der Geruchsfunktion fehlen, konnten bisher keine signifikanten Effekte von Dopamin-Agonisten auf die olfaktorische Funktion von IPS-Patienten nachgewiesen werden (Roth et al. 1998). Eine therapeutische Wirkung konnte lediglich mithilfe der tiefen Hirnstimulation erzielt werden. Die Studie von Hummel und Mitarbeitern zeigte dabei zwar verbesserte Ergebnisse der Diskriminationsfähigkeit der betroffenen IPS-Patienten, aber keine Wirksamkeit auf deren Geruchsschwellen (Hummel et al. 2005). Die therapeutische Bedeutung der Tiefenhirnstimulation wird durch frühere Untersuchungen gestützt, in denen Verbesserungen der Identifikationsfähigkeit in ON-Phasen dieser Patientengruppe beschrieben wurden (Guo et al. 2008; Fonoff et al. 2010). Allerdings müssen die Fallzahlen der Studien von Hummel und Mitarbeitern mit 11 IPS-Patienten und von Guo und Mitarbeitern mit 15 IPS-Patienten kritisch betrachtet werden und erfordern weitere Untersuchungen.

Darüber hinaus haben sich bisher keine weiteren Therapieansätze als wirksam erwiesen.

5.2 Diskussion der Testmethodik

5.2.1 Untersuchung des Riechvermögens

Die psychophysische Untersuchung des Riechvermögens erfolgte in dieser Studie mithilfe der „Sniffin’ Sticks“. Dieser Test hat sich in der klinischen Diagnostik als Screeningmethode für olfaktorische Störungen hinsichtlich Validität und Reproduzierbarkeit bewährt und ist ein standardisiertes Verfahren zur Differenzierung von Norm-, Hyp- und funktioneller Anosmie (Kobal et al. 1996; Hummel et al. 1997). Kritisch muss allerdings die „Subjektivität“ der Testmethodik bezüglich Konzentrationsfähigkeit, Ausdauer und Mitarbeit des Patienten betrachtet werden. Die Grunderkrankung der Probanden dieser Studie stellte dabei zwar einen limitierenden Faktor dar, verursachte aber dennoch keine Untersuchungsabbrüche, wodurch alle Testergebnisse ausgewertet werden konnten.

Um die Geruchsschwellen der Trainingsduftstoffe zu testen, wurden neben der Schwelle von Phenylethylalkohol aus dem „Sniffin’ Stick“-Test noch zusätzlich die Geruchsschwellen für die drei Duftstoffe Eucalyptol, Citronellal und Eugenol untersucht. Dafür wurde mittels Verdünnungsreihe eine Testserie hergestellt, welche nach 3 Wochen erneuert werden musste, damit Intensitätsverluste und Qualitätsveränderungen der Duftstoffe keinen Einfluss auf die Testergebnisse haben.

5.2.2 Riechtraining

Die Patienten der Trainingsgruppe sollten zweimal täglich morgens und abends an 4 verschiedenen Trainingsduftstoffen riechen. Die Reihenfolge der 4 Duftproben war für die Patienten frei wählbar. Dennoch könnten mögliche Adaptationseffekte bei stets gleicher Reihenfolge Einfluss auf das Therapieergebnis haben. Dieser Effekt deutete sich zumindest in der Studie von Engen an, in der die Trainingsduftstoffe in stets der gleichen Reihenfolge angeboten wurden und schließlich der zuletzt gebotene Duftstoff am schlechtesten wahrgenommen wurde (Engen, 1960). Das Training war die Grundlage für diese Untersuchung und erforderte eine zuverlässige und konsequente Teilnahme der Probanden. Eine kritische Abschätzung der Mitarbeit war nötig, um aussagekräftige Ergebnisse zu gewähren. Um die Aufmerksamkeit der Probanden auf das Riechtraining zu fokussieren, erfolgte neben einer telefonischen Rücksprache während der Trainingsphase, eine subjektive Bewertung der Intensität der 4 Trainingsduftstoffe einmal pro Woche mittels Riechtagebuch (ohne Datenauswertung). Dennoch ist die konsequente Mitarbeit der Patienten als potentiell methodisches Problem anzusehen. Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass sich die Trainingsduftstoffe hinsichtlich Qualität und Intensität über den Untersuchungszeitraum von 3 - 5 Monaten verändert haben könnten.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Studie umfasst die Untersuchung von insgesamt 70 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom, wobei fünfunddreißig Patienten für 3 - 5 Monate ein Riechtraining erhielten.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass **(A)** ein konsequent durchgeführtes Riechtraining sowohl zu einer verbesserten Wahrnehmung der angewandten Trainingsduftstoffe führt, als auch zu einer allgemeinen Steigerung des Riechvermögens. Eine individuelle Verbesserung der Geruchsfunktion von mehr als 5,5 Punkten auf der SDI-Skala konnte bei 20% der Patienten nach einem Zeitraum von 3 - 5 Monaten verzeichnet werden im Vergleich zu 9% der Patienten, die kein Riechtraining erhielten. Dabei ist die Verbesserung der allgemeinen Riechfunktion vor allem auf die signifikante Zunahme der Diskriminationskomponente zurück zu führen ($t[35]=2,5$; $p=0,016$), wobei gleichzeitig die deutliche Zunahme der Identifikationsleistung das Signifikanzniveau nur knapp verfehlte ($t[35]=1,9$; $p=0,065$). Zugleich demonstrieren unsere Ergebnisse, dass **(B)** die Wirksamkeit eines Riechtrainings weitgehend unabhängig von Alter, Geschlecht, Dauer und Schweregrad der Erkrankung, sowie Schweregrad der Riechstörung ist. Daneben scheint **(C)** ein Riechtraining bevorzugt Patienten der Tremordominanz-Gruppe anzusprechen.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Ergebnissen früherer Studien, die darauf hinweisen, dass ein Riechtraining zu einer verbesserten Riechfunktion führen kann (Engen & Bosack 1969; Cain & Gent 1991; Möller et al. 1999) und der Geruchssinn in der Lage ist, sich zu verändern und zu genesen.

Diese Plastizität wurde in Tierversuchen, z.B. für den Duftstoff Androstenon (Wang et al. 1993), für 5 Duftstoffe eines Identifizierungsversuchs nach Duftexposition (Youngentob & Kent 1995), sowie beispielsweise in einer kürzlich veröffentlichten Studie von Czarnecki und Mitarbeitern gezeigt. In dieser Untersuchung konnte bei Mäusen mittels Kadmium eine Störung der Geruchsfunktion provoziert werden, welche nach 2-wöchiger Duftexposition über Plastizitätsvorgänge wieder hergestellt werden konnte (Czarnecki et al. 2012). An Menschen konnte in diesem Zusammenhang anhand von psychophysischen und elektrophysischen Techniken gezeigt werden, dass periphere Anpassungsprozesse nach Androstenon-Exposition im Sinne von gesteigertem Wachstum olfaktorischer Rezeptorneurone und/oder vermehrter Expression olfaktorischer Rezeptoren, als Antwort auf die Duftexposition ausgelöst werden konnten (Wang et al. 2004).

Ungeklärt ist dennoch, in welchem Ausmaß diese Plastizitätsvorgänge auf zentraler und/oder peripherer Ebene stattfinden. Unwidersprochen gilt als Voraussetzung für unseren Therapieansatz die Fähigkeit olfaktorischer Strukturen sich zu regenerieren (Hummel & Welge-Lüssen 2009). Diese Regeneration betrifft, neben dem olfaktorischen Epithel in der Peripherie, auch Zellen im ZNS, die mit dem Bulbus olfactorius assoziiert sind und zur Neurogenese befähigt sind (Curtis et al. 2007). Aus Gebieten der subventrikulären Zone wandern Zellen in den Bulbus olfactorius, wo sie zu lokalen Interneuronen differenzieren. Rochefort und Mitarbeiter zeigten an Mäusen, die 40 Tage verschiedenen natürlichen Duftstoffen ausgesetzt waren, mittels immunhistologischen Verfahren und Untersuchungen zum Lernverhalten, dass die Zahl an neu generierten Interneuronen im Bulbus olfactorius durch diesen „Trainingseffekt“ deutlich gesteigert war. Sie demonstrierten in ihren Ergebnissen in diesem Zusammenhang, dass die olfaktorischen Lern- und Gedächtnisleistungen unabhängig von einer Neurogenese im Hippocampus erfolgten (Rochefort et al. 2002). Diese adulte Neurogenesefähigkeit des Bulbus olfactorius scheint offensichtlich für Lernvorgänge der Riechfunktion von großer Bedeutung (Durand et al. 1998) und führte in weiteren Tierexperimenten zu der Annahme, dass olfaktorische Anpassungsprozesse die biologische Grundlage für den therapeutischen Effekt eines Riechtrainings darstellen könnten (Kato et al. 2012). Auch Mouret et al. sehen in der funktionellen Umstrukturierung im Riechkolben bezüglich veränderter Anzahl und räumlicher Verteilung neu generierter Zellen nach Duftexposition einen wichtigen Aspekt des olfaktorischen Lernens (Mouret et al. 2008).

In einer neuen Studie von Delon-Martin et al. konnte bei Parfümeuren sogar eine Anpassung olfaktorischer Hirnareale im Sinne einer strukturellen Reorganisation durch den berufsbedingten Trainingseffekt verzeichnet werden. Sie verglichen mittels voxel-basierter Morphometriemessung das Volumen der grauen Substanz orbitofrontaler Cortex-Bereiche von professionellen Parfümeuren und Anfängern, sowie von ungeschulten Kontrollprobanden und stellten eine Zunahme des Volumens der grauen Substanz des Gyrus rectus und Gyrus orbitalis medialis bei den „trainierten“ Berufsparfümeuren fest (Delon-Martin et al. 2013).

Speziell bei Patienten mit IPS gibt es gegenwärtig keine eindeutige Ursache für die frühen Störungen des Riechvermögens und demnach ist unklar, welche genauen Mechanismen zu einem positiven Therapieeffekt eines Riechtrainings führen könnten. Man geht heute beim Riechdefizit von IPS-Patienten von einer multifaktoriellen Genese aus (Doty, 2012). Es konnte weder eine Schädigung des olfaktorischen Epithels (Witt et al. 2009), noch eine wesentliche Volumenminderung des Bulbus olfactorius nachgewiesen werden (Müller et al. 2005).

Zentralnervöse Veränderungen scheinen spezifisch auf die Geruchsfunktion einzuwirken (Hummel et al. 2010). Berücksichtigt man die Ergebnisse bei postviralen, idiopathischen und posttraumatischen Riechstörungen aus der Untersuchung von Hummel und Mitarbeitern, so wird deutlich, dass ein Riechtraining unabhängig von der Ursache der Erkrankung - sowohl peripher als auch zentral - wirken kann (Hummel et al. 2009). Dieser Aspekt würde sich durch die Ergebnisse unserer Studie an IPS-Patienten bestätigen. Zudem könnte allein das Bewusstsein der Patienten, sich intensiver mit dem Riechen auseinander zu setzen, Gewohnheiten zu ändern und gezielter zu „schnüffeln“, eine veränderte Wahrnehmung implizieren.

5.3.1 Kognitive Verarbeitung der Geruchsfunktion

Interessanterweise demonstrieren unsere Ergebnisse, dass ein Riechtraining zu einer signifikanten Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit der Probanden führt, aber nicht mit einem verbesserten Schwellenwert (von PEA) im „Sniffin' Sticks“-Test einhergeht. Eine Erklärung könnte darin bestehen, dass Diskriminationsleistungen im Vergleich zu Geruchsschwellenbestimmungen mit höheren kognitiven Fähigkeiten assoziiert sind (Zatorre & Jones-Gotman 1991; Hedner et al. 2010), besonders wenn geruchsspezifische Gedächtnisleistungen mit non-verbale Diskriminationsleistungen verknüpft werden. Diese These wird von Erkenntnissen aus der Tierforschung unterstützt, wo man bei Ratten durch ein umfassendes Training mit komplexen Duftmischungen verbesserte Diskriminationsfähigkeiten von Verhaltensmustern induzieren konnte (Chapuis & Wilson 2011). Auch Rabin demonstrierte einen positiven Trainingseffekt bezüglich der Diskriminationsfähigkeiten der Teilnehmer (Rabin, 1988). Speziell bei Parkinson-Patienten betonten Baba und Mitarbeiter den Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Störungen der Riechfunktion. Sie zeigten, dass kognitive Störungen in der Geruchswahrnehmung durch den veränderten Gehirnmetabolismus in der Amygdala und dem piriformen Cortex verursacht werden könnten (Baba et al. 2011). Eine Reihe weiterer Autoren weist ebenfalls auf den Zusammenhang zwischen Riechstörungen und kognitiver Dysfunktion beim IPS hin. Bohnen et al. gehen von einer Beziehung zwischen der Störung der Geruchsfunktion und der cholinergen Denervierung des limbischen Archicortex aus und diskutieren einen möglichen Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen (Bohnen et al. 2010). Postuma und Gagnon knüpften an die Untersuchung von Bohnen und Mitarbeiter an und bestätigten mit ihren Untersuchungsergebnissen, dass die kognitiven Funktionsstörungen von Parkinson-Patienten in Zusammenhang mit den Riechstörungen stehen (Postuma & Gagnon 2010).

In beiden Studien korrelierten verschlechterte episodisch verbale Gedächtnisleistungen der IPS-Patienten mit Störungen der Geruchsidentifizierung, welche sie mittels UPSIT („University of Pennsylvania Smell Identification Test“) ermittelten. Morley et al. hingegen ziehen die anatomische Verteilung der Lewy-Pathologie als Ursache einer Beziehung zwischen Hyposmie und spezifischen kognitiven Beeinträchtigungen in Betracht (Morley et al. 2011).

Hinsichtlich unserer Ergebnisse könnte demnach die Hypothese aufgestellt werden, dass ein Riechtraining positive Effekte auf die kognitive Verarbeitung der Geruchsinformation hat. Dieser Zusammenhang müsste zukünftig anhand zusätzlicher kognitiver Untersuchungen bestätigt werden. Die motorische Funktion der Probanden, welche mittels der UPDRS motor score (Teil III) getestet wurde, zeigte sich in unserer Studie vom Riechtraining unbeeinflusst ($p=0,337$).

5.4 Einflussfaktoren

5.4.1 Alter und Geschlecht

In unserer Studie beobachteten wir eine alters- und geschlechtsunabhängige Wirkung des Riechtrainings.

Allgemein geht man von einer Abnahme der Riechleistung mit zunehmendem Alter aus (Murphy et al. 2002; Landis et al. 2004; Hummel et al. 2007). Dieser Aspekt muss auch bei unserer Studie berücksichtigt werden, denn die IPS-Erkrankung manifestiert sich häufig erst im höheren Alter, selten vor dem 40. Lebensjahr (Gerlach et al. 2007) und geht mit Strukturveränderungen des Riechepithels, des Bulbus olfactorius und zentralen olfaktorischen Cortex einher (Kovács, 2004; Welge-Lüssen, 2009). Dieser Einflussfaktor konnte hinsichtlich der annähernd gleichen Altersverteilung von Trainings- (63,1 Jahre \pm 8,2) und Kontrollgruppe (61,5 Jahre \pm 9,5) minimiert werden. Darüber hinaus war der Altersdurchschnitt der Kontrollgruppe leicht unter dem der Trainingsgruppe, wobei die signifikante Veränderung der Riechleistung nach dem Training für einen altersunabhängigen Effekt eines Riechtrainings sprechen würde.

Neben der Diskussion, dass das weibliche Geschlecht hinsichtlich olfaktorischer Leistungen dem männlichen geringfügig überlegen scheint (Hummel et al. 2007; Doty & Cameron 2009), beobachteten Dalton und Mitarbeiter nur bei Frauen im fortpflanzungsfähigem Alter eine verbesserte Empfindsamkeit nach Duftexposition im Sinne eines Riechtrainings (Dalton et al. 2002). In unserer Studie konnte demgegenüber kein linearer Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Trainingsgruppe und der SDI-Differenz festgestellt werden ($r=0,015$; $p=0,933$).

Auch Fleiner et al. konnten keine Korrelation zwischen der Riechfunktion und dem Alter bzw. dem Geschlecht ihrer Probanden nachweisen (Fleiner et al. 2012).

5.4.2 Erkrankungsdauer und Hoehn & Yahr-Stadium

Interessanterweise haben Dauer und Schweregrad der IPS-Erkrankung keinen Einfluss auf den Therapieeffekt.

Studien bestätigen die Unabhängigkeit von der Schwere olfaktorischer Störungen und dem Krankheitsstadium (gemessen anhand H&Y-Stadium bzw. UPDRS) bzw. der Dauer der IPS-Erkrankung (Doty et al. 1988; Louis et al. 2002; Hähner et al. 2009). Allerdings gibt es auch einige Untersuchungen, die eine Progression der Riechstörungen im Verlauf der IPS-Erkrankung diskutierten (Hummel, 1999; Tissingh et al. 2001; Herting et al. 2008). Von Pearce und Mitarbeitern wurde ein Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Neuronenverlust im Nucleus olfactorius anterior beschrieben (Pearce, 1995), wobei in einer neueren Studie demgegenüber keine Volumenabnahme des Bulbus olfactorius registriert werden konnte (Müller et al. 2005).

Die durchschnittlich kürzere Erkrankungsdauer der Kontrollgruppe (3,8 Jahre \pm 3,1 im Vgl. zu der Trainingsgruppe mit 7,6 Jahre \pm 4,9) war für die Wirksamkeit des Riechtrainings in dieser Studie nicht relevant. Dies entspricht auch den Ergebnissen von Hummel und Mitarbeitern, die ebenso positive Trainingsergebnisse zur Behandlung von Riechstörungen anderer Genese unabhängig von der Dauer der Dysosmie erzielten (Hummel et al. 2009). Fleiner et al. konnten diese Erkenntnis hingegen nicht bestätigen. In ihrer Studie registrierten sie eine Zunahme der olfaktorischen Leistung nur bei den Patienten, bei denen weniger als 2 Jahre eine Riechstörung bestand (Fleiner et al. 2012).

5.4.3 Schweregrad der Riechstörung

Die Ansprechbarkeit eines Riechtrainings auf das Riechvermögen von IPS-Patienten scheint weitestgehend unabhängig vom Schweregrad der Riechstörung.

Die altersabhängige Riechleistung gemäß entsprechendem SDI-Normwert (SDI<16 Punkte \triangleq funktionelle Anosmie, SDI \geq 16 Punkte \triangleq Hyposmie, siehe Tabelle 4 in Material und Methoden) zeigte keinen linearen Zusammenhang mit der Änderung des SDI-Wertes nach dem Riechtraining ($r=-0,245$; $p=0,157$). Diese Erkenntnis gewannen auch Hummel und Mitarbeiter bei Hyposmikern und Anosmikern anderer Genese und verzeichneten eine Verbesserung der allgemeinen Riechfunktion (Hummel et al. 2009).

Dieses Ergebnis ist relativ unerwartet, da frühere Studien das Ausmaß des Restriechvermögens als Indikator für die Prognose (London et al. 2008; Hummel & Lötsch 2010) und das therapeutische Ansprechen aufzeigen konnten. Überraschenderweise zeigte sich bei der Untersuchung von Fleiner und Mitarbeiter, dass nur Anosmiker eine Verbesserung nach 4 Monaten erfuhren, Hyposmiker hingegen nicht. Dabei sollte der Einfluss der Steroidbehandlung in dieser Studie auf die Gesamtauswertung berücksichtigt werden (Fleiner et al. 2012).

5.4.4 IPS-Subtypen

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Erkrankungs-Subtypen profitierten die Patienten der Tremordominanz-Gruppe in unserer Studie am meisten von einem Riechtraining. Katzen und Mitarbeiter, sowie Oh u.a. berichteten, dass IPS-Patienten vom tremordominanten Subtyp den besten kognitiven Funktionszustand und die besten Ergebnisse in kognitiven Funktionsaufgaben zeigten (Katzen et al. 2006; Oh et al. 2009). Hinsichtlich einer potentiellen Korrelation zwischen kognitiven und olfaktorischen Fähigkeiten könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass der kognitive Ausgangszustand das Trainingsergebnis von IPS-Patienten beeinflusst. Andererseits gibt es bezogen auf die allgemeine Geruchsfunktion keine wesentlichen Unterschiede zwischen IPS-Patienten vom Äquivalenztyp, Tremordominanztyp und Akinetisch-rigiden-Typ (Hähner et al. 2009).

Demzufolge qualifizieren sich IPS-Patienten gleichermaßen für ein Riechtraining.

5.5 Klinische Relevanz

Von Gudziol und Mitarbeitern wurde die klinische Bedeutung der SDI-Wert-Änderung in den Riechtestungen mittels subjektiver Bewertung des eigenen Riechvermögens der teilnehmenden Probanden untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei über 60% der Probanden eine selbstbewertete Verbesserung der Geruchsempfindung mit einer SDI-Wert-Änderung von über 5,5 Punkten korreliert (Gudziol et al. 2006). In unserer Studie erreichten 20% der IPS-Patienten mit Teilnahme an einem Riechtraining eine SDI-Wert-Änderung von 5,5 Punkten und mehr. Allerdings konnte anhand der Riechtagebücher keine subjektive Bewertung vollständig ausgewertet werden. Dennoch ist für einen möglichen Gewinn an Lebensqualität diese individuelle Verbesserung für einen spezifischen Therapieerfolg zu berücksichtigen.

5.6 Ausblick

In Anbetracht des demografischen Wandels der meisten Industriestaaten verändern sich die Altersstrukturen dahingegen, dass die Bevölkerung aufgrund steigender Lebenserwartung, sowie sinkender Sterbe- und Geburtenrate älter wird. Infolgedessen nimmt auch die Zahl von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom zu (Muangpaisan et al. 2011) und somit auch die Zahl der Patienten, die an Riechstörungen leiden. Dorsey und Mitarbeiter gehen von einer Verdopplung der Zahl an Parkinson erkrankter Patienten in den 15 größten Ländern der Erde bis zum Jahr 2030 aus (Dorsey et al. 2005). Da es bei mehr als 95% der IPS-Patienten gemäß aktueller Untersuchungen olfaktorische Störungen gibt und die klinische Relevanz des Riechverlustes im Sinne eines Prodromalsymptoms als diagnostischer Marker an Bedeutung gewinnt (Hähner et al. 2011), wird dieses nicht-motorische Symptom vermutlich in der Klinik des idiopathischen Parkinson-Syndroms einen hohen Stellenwert erlangen und demnach auch dessen Therapiebedürftigkeit.

Da gegenwärtig für diese Patientengruppe keine standardisierten Therapieverfahren existieren, scheint ein Riechtraining einen vielversprechenden Ansatz für eine nichtmedikamentöse Behandlung der olfaktorischen Störungen zu bieten. Trainingsduftstoffe könnten beispielsweise in Stiffform, entsprechend den „Sniffin’ Sticks“, kostengünstig und unkompliziert für die Patienten angeboten werden und gewährleisten somit eine einfache und patientenfreundliche Handhabung.

Obwohl die Ergebnisse unserer Untersuchung darauf hinweisen, dass ein Training des Geruchssinns bei IPS-Patienten mit Riechstörungen als mögliche Therapie in Betracht zu kommen scheint, werfen sie allerdings auch zahlreiche Fragen auf.

Zukünftige Studien müssen überprüfen, ob **(1)** die beobachtete Zunahme der olfaktorischen Sensitivität nur auf den Trainingszeitraum begrenzt wirksam ist oder auch über diesen Zeitraum hinaus. In der Literatur sind die Daten dazu kontrovers. Autoren gehen sowohl von einer langfristig erhöhten Sensitivität nach erfolgtem Training aus (Hudson & Distel 1998), als auch nur von kurzfristiger Dauer (Yee & Wysocki 2001).

Es muss zudem untersucht werden, ob **(2)** Patienten für die Wirksamkeit eines Riechtrainings mit Duftstoffen trainieren müssen oder ob das gezielte Schnüffeln allein zu denselben Ergebnissen führt. In diesem Zusammenhang muss die Untersuchung von Sobel et al. berücksichtigt werden, in der mittels lungenfunktionsdiagnostischen Parametern ein verschlechtertes „Schnüffel-Verhalten“ von Parkinson-Patienten ermittelt wurde (Sobel et al. 2001), welches als möglicher Faktor für eine reduzierte Geruchsfunktion auf die Therapie Einfluss nehmen könnte.

Außerdem gilt zu klären, ob **(3)** durch ein Riechtraining kognitive Funktionen von IPS-Patienten erhöht werden könnten und ob es **(4)** auf der Ebene des olfaktorischen Epithels möglicherweise zu einer erhöhten Ansprechbarkeit kommt (Hudson & Distel 1998; Wang et al. 2004) oder durch das Trainieren der Geruchsfunktion beim IPS eine Volumenzunahme des Bulbus olfactorius resultiert bzw. weitere Anpassungsvorgänge von zentralen olfaktorischen Strukturen (Vanderwolf & Zibrowski 2001, Delon-Martin et al. 2013) für den Therapieeffekt von Bedeutung sind.

Diese zukünftigen Untersuchungen erfordern, neben einer höheren Fallzahl, auch Probandengruppen, die im Verhältnis der Erkrankungs-Subtypen ausgewogener gewählt werden.

5.7 Zusammenfassung

Die Abnahme der Geruchsfunktion beim idiopathischen Parkinson-Syndrom wurde vielfach in der Vergangenheit belegt. Studien haben gezeigt, dass sich bisher keine pharmakologischen Therapieansätze zur Wiederherstellung der Geruchsfunktion von IPS-Patienten als wirksam erwiesen.

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, inwieweit beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ein konsequent durchgeführtes Training mit Duftstoffen zu einer allgemeinen Verbesserung der Geruchsfunktion führt. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein Riechtraining sowohl zu einer verbesserten Wahrnehmung der angewandten Duftstoffe führt, als auch zu einer allgemeinen Steigerung des Riechvermögens. Dafür wurden insgesamt 70 IPS-Patienten im Alter zwischen 43 und 76 Jahren untersucht, von denen fünfunddreißig Patienten für 3 - 5 Monate zweimal täglich ein Riechtraining mit den Duftstoffen Phenylethylalkohol, Citronellal, Eugenol und Eucalyptol erhielten. Vergleichend wurden fünfunddreißig Patienten mit IPS ohne Riechtraining untersucht. Die Untersuchungen des Riechvermögens erfolgten unmittelbar vor und direkt nach dem Riechtraining bzw. dem Zeitraum von 3 - 5 Monaten mithilfe der „Sniffin' Sticks“, einem psychophysischem Riechtestverfahren und einem eigens hergestellten Schwellentest für die zu trainierenden Duftstoffe der Trainingsgruppe.

Zusammenfassend zeigten unsere Ergebnisse, dass die Patientengruppe mit Teilnahme am Riechtraining, im Vergleich zu der Erstuntersuchung des Riechvermögens, eine bedeutende Zunahme ihrer Geruchsfunktion erfuhr. Es konnte eine Verbesserung des SDI-Mittelwertes im „Sniffin' Sticks“-Test, als auch verbesserte Riechleistungen im Schwellentest für die Trainingsduftstoffe verzeichnet werden. Dabei ist die Verbesserung der allgemeinen Riechfunktion vor allem auf die signifikante Zunahme der Diskriminationsleistung zurückzuführen, wobei gleichzeitig die deutliche Zunahme des Identifikationsvermögens das Signifikanzniveau nur knapp verfehlte. Die Geruchsfunktion der IPS-Kontrollgruppe ohne Teilnahme am Riechtraining blieb indessen unverändert.

Demzufolge scheint eine wiederholte, kurzzeitige Duftexposition die olfaktorische Sensitivität von IPS-Patienten zu erhöhen, weshalb ein Riechtraining zukünftig einen neuen nicht-medikamentösen Therapieansatz für diese Patientengruppe darstellen könnte. Mithilfe dieses nicht-invasiven und kostengünstigen Verfahrens könnte es für IPS-Patienten möglich sein, ihre Geruchsfunktion zu trainieren, um dadurch ein Stück Lebensqualität zurück zu gewinnen.

6 Zusammenfassung/ Summary

6.1 Sprache: Deutsch

Ziel: Die Abnahme der Geruchsfunktion beim idiopathischen Parkinson-Syndrom wurde vielfach in der Vergangenheit belegt. Studien haben gezeigt, dass sich bisher keine pharmakologischen Therapieansätze zur Wiederherstellung der Geruchsfunktion von IPS-Patienten als wirksam erwiesen. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, inwieweit beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ein konsequent durchgeführtes Training mit Duftstoffen zu einer allgemeinen Verbesserung der Geruchsfunktion führt. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein Riechtraining sowohl zu einer verbesserten Wahrnehmung der angewandten Duftstoffe führt, als auch zu einer allgemeinen Steigerung des Riechvermögens.

Methodik: Es wurden insgesamt 70 IPS-Patienten für diese prospektiv angelegte Studie untersucht, von denen fünfunddreißig Patienten für 3 - 5 Monate zweimal täglich ein Riechtraining mit 4 verschiedenen Duftstoffen erhielten (Phenylethylalkohol = Rosenduft, Eucalyptol = Eukalyptus, Citronellal = Zitrone, und Eugenol = Gewürznelke). Vergleichend wurden fünfunddreißig Patienten mit IPS ohne Riechtraining untersucht. Die Untersuchungen des Riechvermögens erfolgten unmittelbar vor und direkt nach dem Riechtraining mithilfe der „Sniffin’ Sticks“, einem psychophysischem Riechtestverfahren, welches sich in 3 Subtests gliedert (Geruchsschwellenbestimmung von Phenylethylalkohol, Diskriminations- und Identifikationstest) und zusätzlich einem eigens hergestellten Schwellentest für die zu trainierenden Duftstoffe der Trainingsgruppe.

Ergebnisse: Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass die Patientengruppe mit Teilnahme am Riechtraining im Vergleich zu der Erstuntersuchung des Riechvermögens, eine bedeutende Zunahme ihrer Geruchsfunktion erfuhr. Es konnte eine Verbesserung des SDI-Mittelwertes im „Sniffin’ Sticks“-Test, als auch verbesserte Riechleistungen im Schwellentest für die Trainingsduftstoffe verzeichnet werden. Dabei ist die Verbesserung der allgemeinen Riechfunktion vor allem auf die signifikante Zunahme der Diskriminationsleistung zurück zu führen, wobei gleichzeitig die deutliche Zunahme des Identifikationsvermögens das Signifikanzniveau nur knapp verfehlte. Die Geruchsfunktion der IPS-Kontrollgruppe ohne Teilnahme am Riechtraining blieb indessen unverändert.

Es konnte eine individuelle Verbesserung von mehr als 5,5 Punkten auf der SDI-Skala bei 7 von 35 Patienten (20%) nach einem Trainingszeitraum von 3 - 5 Monaten verzeichnet werden im Vergleich zu 3 von 35 Patienten (9%) der Kontrollgruppe. Zugleich demonstrieren unsere Ergebnisse, dass die Wirksamkeit eines Riechtrainings weitgehend unabhängig von Alter, Geschlecht, Dauer und Schweregrad der Erkrankung, sowie Schweregrad der Riechstörung ist. Daneben scheint ein Riechtraining bevorzugt Patienten der Tremordominanz-Gruppe anzusprechen.

Schlussfolgerung: Demzufolge scheint eine wiederholte, kurzzeitige Duftexposition die olfaktorische Sensitivität von IPS-Patienten zu erhöhen, weshalb ein Riechtraining zukünftig einen neuen nicht-medikamentösen Therapieansatz für diese Patientengruppe darstellen könnte.

6.2 Sprache: Englisch

Objective: Decrease of olfactory function in Parkinson's disease (PD) is a well-investigated fact. Studies indicate that pharmacological treatment of PD fails to restore olfactory function in PD patients. The aim of this investigation was whether patients with PD would benefit from "training" with odors in terms of an improvement of their general olfactory function. It has been hypothesized that olfactory training should produce both an improved sensitivity towards the odors used in the training process and an overall increase of olfactory function.

Methods: We recruited 70 subjects with PD and olfactory loss into this single-center, prospective, controlled non-blinded study. Thirty-five patients were randomized to the olfactory training group and 35 subjects to the control group (no training). Olfactory training was performed over a period of 3 - 5 month while patients exposed themselves twice daily to four odors (phenyl ethyl alcohol = rose, eucalyptol = eucalyptus, citronellal = lemon, and eugenol = cloves). Olfactory testing was performed before and after training using the "Sniffin' Sticks" (thresholds for phenyl ethyl alcohol, tests for odor discrimination, and odor identification) in addition to threshold tests for the odors used in the training process.

Results: Compared to baseline, trained PD patients experienced a significant increase in their olfactory function, which was observed for the Sniffin' Sticks test score and for thresholds for the odors used in the training process. Olfactory function was unchanged in PD patients who did not perform olfactory training. With regard to improvement on an individual level seven of 35 subjects from the training group (20%) exhibited improvement of more than 5.5 points in the TDI score, whereas only 3 of 35 subjects exhibited improvement in the control group (9%). Furthermore, with regard to individual subtests of the Sniffin' Sticks test score only odor discrimination was significantly different between the two groups, but not odor threshold and odor identification. Our results indicated that olfactory training proves to be useful independently from age, sex, duration and severity of the disease, and severity of olfactory dysfunction. Furthermore in terms of the different disease subtypes, the training effect appears to be more pronounced in patients with tremor dominant type of PD.

Conclusion: Our results indicate that the structured, short-term exposure to odors may increase olfactory sensitivity in PD patients and may in future be considered as a useful therapy in PD related olfactory loss.

7 Literaturverzeichnis

Aarsland D, Pålhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P (2011) Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 8(1):35-47

Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13(7): 266-271

Amoore JE (1977) Specific anosmia and the concept of primary odors. *Chem Sens Flav* 2:267-281

Ansari KA, Johnson A (1975) Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chron Dis* 28:493-497

Assouline S, Shevell MI, Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Schloss MD, Oudjhane K (1998) Children who can't smell the coffee: Isolated congenital anosmia. *J Child Neurol* 13:168-172

AWMF (2007) Riechstörungen (Leitlinien der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie) [Aktualisiert am 12.10.2010, Aufruf am 01.11. 2012] URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050_S2_Riechstoeerungen__mit_Algorithmus__05-2007_05-2011_01.pdf

AWMF (2012) Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie [Aktualisiert am 30.09.2012, Aufruf am 17.03.2013] URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010I_S2k_Parkinson_Syndrome_Diagnostik_Therapie_2012-09.pdf

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(4):621-628

Bachert C, Hörmann K, Mösges R, Rasp G, Riechelmann H, Müller R, Luckhaupt H, Stuck BA, Rudack C (2003) Diagnose und Therapie der Sinusitis und Polyposis nasi. *Allergologie* 26:52-71

Bachmann G, Hommel G, Michel O (2000) Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257:537-541

- Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T (2009) Kurzlehrbuch Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Thieme, Stuttgart, S. 72-73
- Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, Marple BF, Leopold DA, Derebery MJ, Hannley M (2004) Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngol Head Neck Surg* 130:5-24
- Berendse HW, Booij J, Francot CM, Bergmans PL, Hijman R, Stoof JC, Wolters EC (2001) Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 50:34-41
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington: Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20:415-455
- Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjerne P (2003) Placebocontrolled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia. *Acta Otolaryngol* 123: 862–868
- Bohnen NI, Müller ML, 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
- Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malinvaud D (2005) Distorted odorant perception: analysis of a series of 56 patients with parosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131(2):107-112
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, Schultz C, de Vos RA, Jansen EN (1995) Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 46:15-31
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U (2002) Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 249 Suppl 3:III/1-5
- Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos RA, Del Tredici K (2006) Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end? *J Neural Transm Suppl* (70):89-97
- Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M (2004) Prevalence of olfactory dysfunction: The Skövde population-based study. *Laryngoscope* 114:733-737
- Bremner EA, Mainland JD, Khan RM, Sobel N (2003) The prevalence of androstenone anosmia. *Chem Senses* 28(5):423-432

- Bruel-Jungerman E, Rampon C, Laroche S (2007) Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory: facts and hypotheses. *Rev Neurosci* 18(2):93-114
- Burbach JP (2004) [The 2004 Nobel Prize for Physiology or Medicine for research into smell receptors and the organization of the olfactory system]. *Ned Tijdschr Geneesk* 148(52):2576-2579
- Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ (1983) A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc. Natl. Acad. Sci* 80(14):4546-4550
- Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T (2008) Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*. 42(2):498-502
- Cain WS (1974) Contribution of the trigeminal nerve to perceived odor magnitude. *Ann NY Acad Sci* 237:28-34
- Cain WS, Gent JF (1991) Olfactory sensitivity: reliability, generality and association with aging. *J Exp Psychol* 17:382–391
- Chade AR, Kasten M, Tanner CM (2006) Nongenetic causes of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* (70):147-151
- Chapuis J, Wilson DA (2011) Bidirectional plasticity of cortical pattern recognition and behavioral sensory acuity. *Nat Neurosci* 15 (1):155-61
- Coppedè F (2012) Genetics and epigenetics of Parkinson's disease. *ScientificWorldJournal* 2012:489830
- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtås S, van Roon-Mom WM, Björk-Eriksson T, Nordborg C, Frisé J, Dragunow M, Faull RL, Eriksson PS (2007) Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 315:1243-1249
- Czarnecki LA, Moberly AH, Turkel DJ, Rubinstein T, Pottackal J, Rosenthal MC, McCandlish EF, Buckley B, McGann JP (2012) Functional rehabilitation of cadmium-induced neurotoxicity despite persistent peripheral pathophysiology in the olfactory system. *Toxicol Sci* 126(2):534-544

- Dalton P, Doolittle N, Breslin PA (2002) Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nat Neurosci* 5(3):199-200
- Damm M (2006) Idiopathische Rhinitis. *Laryngorhinotologie* 85:361-377
- Damm M (2009) Sinunasale Dysosmien. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) Riech- und Schmeckstörungen; Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 61-76
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klusmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004) Epidemiologie und Therapie von Riechstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO* 52:112-120
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr. (1991) Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117(5):519-528
- Delank KW, Fechner G (1996) [Pathophysiology of post-traumatic anosmia]. *Laryngorhinotologie* 75(3):154-159
- Delon-Martin C, Plailly J, Fonlupt P, Veyrac A, Royet JP (2013) Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *Neuroimage* 68:55-62
- Dodd J, Castellucci VF (1991) Smell and taste: The chemical senses. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds) *Principles of neural sciences*. Elsevier Science Publishing Co, New York, S. 512-529
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM (2007) Projekted number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68:384-386
- Doty RL (2012) Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis* 46(3):527-552
- Doty RL, Brugger WPE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD (1978) Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav* 20:175-185
- Doty RL, Cameron EL (2009) Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol Behav* 25; 97(2):213-228

- Doty RL, Deems D, Steller S (1988) Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 38:1237-1244
- Doty RL, Hastings L (2001) Neurotoxic exposure and olfactory impairment. *Neurotoxicology* 1:547-575
- Doty RL, Li C, Mannon LJ, Yousem DM (1999) Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology* 53:880-882
- Doty RL, Philip S, Reddy K, Kerr KL (2003) Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. *J Hypertens* 21:1805-1813
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L (1984) Smell identification ability: Changes with age. *Science* 226:1441-1443
- Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW (1997) Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* 54:1131-1140
- Duffy PO, Tennyson VM (1965) Phase and electron microscopic observations of Lewy bodies and melanin granules in the substantia nigra and locus coeruleus in Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 24:398-414
- Durand M, Coronas V, Jourdan F, Quirion R (1998) Developmental and aging aspects of the cholinergic innervation of the olfactory bulb. *Int J Dev Neurosci* 16(7-8):777-785
- el Naggar M, Kale S, Aldren C, Martin F (1995) Effect of Beconase nasal spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial. *J Laryngol Otol* 109:941-944
- Engen T (1960) Effect of practice and instruction on olfactory thresholds. *Perceptual and Motor Skills* 10:195-198
- Engen T, Bosack TN (1969) Facilitation in olfactory detection. *J Comp Physiol Psychol* 68:320-326
- Fleiner F, Lau L, Göktas Ö (2012) Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear Nose Throat J* 91(5):198-203, 215
- Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink KB, Just T, Muttray A, Seeber H, Temmel A, Welge-Lüssen A (2004) Riechstörungen: Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO* 52(8):679-684

- Fonoff ET, de Oliveira YS, Driollet S, Garrido GJ, de Andrade DC, Sallem F, Barbosa ER, Teixeira MJ (2010) Pet findings in reversible improvement of olfactory dysfunction after STN stimulation in a Parkinson's disease patient. *Mov Disord* 25(14):2466-8
- Frasnelli J, Hummel T (2005) Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262(3):231-5
- Gasser T, Wszolek ZK, Trofatter J, Ozelius L, Uitti RJ, Lee CS, Gusella J, Pfeiffer RF, Calne DB, Breakefield XO (1994) Genetic studies in autosomal dominant parkinsonism: evaluation of seven candidate genes. *Ann Neurol* 36:387-396
- Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (2007) *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie*, 4. erw. Aufl. Springer-Verlag, Wien
- Goetz CG, Koller WC, Poewe KW, Rascol O, Sampaio C (2002) Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 17:1-166
- Gopinath B, Anstey KJ, Sue CM, Kifley A, Mitchell P (2011) Olfactory impairment in older adults is associated with depressive symptoms and poorer quality of life scores. *Am J Geriatr Psychiatry* 19(9):830-834
- Grus WE, Shi P, Zhang YP, Zhang J (2005) Dramatic variation of the vomeronasal pheromone receptor gene repertoire among five orders of placental and marsupial mammals. *Proc Natl Acad Sci* 102/16:5767-5772
- Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T (2006) Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope* 116(10):1858-1863
- Guo X, Gao G, Wang X, Li L, Li W, Liang Q, Zhang H (2008) Effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on olfactory function in Parkinson's disease patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 86(4):237-244
- Hacke W (2010) *Neurologie*. 13. Aufl. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 530-544
- Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ (2004) Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 37(6):1115-1126
- Hähner A, Boesveldt S, Berendse HW, MackaySim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T (2009) 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(6):839–842

- Hähner A, Hummel T, Reichmann H (2011) Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011:450939
- Harris R, Davidson TM, Murphy C, Gilbert PE, Chen M (2006) Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: one thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego. *Am J Rhinol* 20(1):101-108
- Hastings L, Miller ML (1997) Olfactory loss to toxic exposure. In: Seiden AM (ed) *Taste and smell disorders*. Thieme, New York, S. 88-106
- Hatt H (2006) Geruch IN: Schmidt F, Schaible H-G (Hrsg) *Neuro- und Sinnesphysiologie*, 5. Aufl. Springer Verlag, Berlin, S. 340-353
- Havlicek J, Murray AK, Saxton TK, Roberts SC (2010) Current issues in the study of androstenes in human chemosignaling In: Litwack G (ed) *Vitamines and Hormones: Pheromones* 83, Academic Press, London, S. 47-81
- 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(10):1062-7
- Heikkinen T, Jarvinen A (2003) The common cold. *Lancet* 361:51-59
- Heilmann S, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004a) Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 18:29-33
- Heilmann S, Just T, Göktas O, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004b) Untersuchung der Wirksamkeit von systemischen bzw. topischen Kortikoiden und Vitamin B bei Riechstörungen *Laryngorhinootologie* 83:729-734
- Hendriks APJ (1988) Olfactory dysfunction. *Rhinology* 26:229-251
- Henkin RI, Schechter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M (1976) A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci* 272:285-299
- Henning H (1916) *Der Geruch*. Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig
- 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(3):367-370

- Hosemann W, Kühnel T (2010) Untersuchung der Nase und des Pharynx. In: Strutz J, Wolf M (Hrsg) Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 2. erw. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 70-81
- Hoy SM, Keating GM (2012) Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Drugs* 72(5):643-669
- Hudson R, Distel H (1998) Induced peripheral sensitivity in the developing vertebrate olfactory system. *Ann N Y Acad Sci* 855:109-15
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(3):181-184
- Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV (2004) A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in parkinson's disease. *Mov Disord* 19(6):687-692
- Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV (2008) Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 23(10):1407-13
- Hummel T (1999) Olfactory evoked potentials as a tool to measure progression of Parkinson's disease. In: Chase T, Bedard P (eds) Focus on Medicine Vol. 14—New Developments in the Drug Therapy of Parkinson's Disease. Blackwell Science, Oxford, UK, S. 47-53
- Hummel T (2003) Therapie von Riechstörungen. *Laryngorhinootologie* 82:552-554
- Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink KB (2002) Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 112:2076-2080
- 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, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A (2007) 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(3):237-243
- Hummel T, Livermore A (2002) Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occ Env Health* 75:305-313

- Hummel T, Lötsch J (2010) Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136(4):347-351
- Hummel T, Nordin S (2005) Olfactory disorders and their consequences for quality of life—a review. *Acta Oto-Laryngol* 125:116–121
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB (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(1):39-52
- Hummel T, Smitka M, Puschmann S, Gerber J, Schaal B, Buschhüter D (2011) Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Exp Brain Res* 214:285-291
- Hummel T, Witt M, Reichmann H, Welge-Lüssen A, Hähner A (2010) Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 15; 289(1-2):119-122
- Ikeda K, Sakurada T, Suzaki Y, Takasaka T (1995) Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology* 33:162-165
- Jenner P (2001) Parkinson's disease, pesticides and mitochondrial dysfunction. *Trends Neurosci* 24(5):245-247
- Jenner P, Olanow CW (2006) The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology* 66(4):24-36
- Kato Y, Kaneko N, Sawada M, Ito K, Arakawa S, Murakami S, Sawamoto K (2012) A subtype-specific critical period for neurogenesis in the postnatal development of mouse olfactory glomeruli. *PLoS One* 7(11):e48431
- Katzen HL, Levin BE, Weiner W (2006) Side and type of motor symptom influence cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21:1947-53
- Kharoubi S (2003) Anosmie toxi-médicamenteuse à la nifédipine. *Presse Med* 32:1269-1272
- Klimek L, Moll B, Amedee RG, Mann WJ (1997) Olfactory function after microscopic endonasal surgery in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* 11:251-255

- Klossek JM, Chidiac C, Serrano E, Gehanno P, Naude P, Amsellem J, Dubreuil C, Ferrand PA, Jankowski R, May T, Bebear C, Dubreuil L (2005) [Community-acquired acute maxillary sinusitis or rhinosinusitis in adults in France: current management]. *Presse Med* 34:1755-1763
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S (1996) "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 34(4):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(2):215-32
- Landis BN, Burkhard PR (2008) Phantosmias and Parkinson disease. *Arch Neurol*. 65(9):1237-9
- Landis, BN, Hummel T, Lacroix JS (2005) Basic and clinical aspects of olfaction. *Adv Tech Stand Neurosurg* 30:69-105
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T (2004) A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114(10):1764-1769
- Lang CJ, Leuschner T, Ulrich K, Stossel C, Heckmann JG, Hummel T (2006) Taste in dementing diseases and parkinsonism. *J Neurol Sci* 248:177-184
- Legrum W (2011) *Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft*. Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, S. 5-31
- Levenson JL, Kennedy K (1985) Dysosmia, dysgeusia, and nifedipine. *Ann Intern Med* 102:135-136
- Lill K (2007) *Therapie von postviralen und posttraumatischen Riechstörungen durch Vitamin A*, Dresden, Dissertationsschrift
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL (1995) Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345(8942):91-95

- Livermore A, Hummel T (2004) The influence of training on chemosensory event-related potentials and interactions between the olfactory and trigeminal systems. *Chem Senses* 29(1):41-51
- Livermore A, Laing DG (1996) Influence of training and experience on the perception of multicomponent odor mixtures. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 22(2):267-277
- Lledo PM, Alonso M, Grubb MS (2006) Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat rev Neurosci* 7(3):179-193
- Löhle M, Storch A, Reichmann H (2009) Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 116(11):1483-1492
- London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL (2008) Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol* 63(2):159-166
- Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, Watner D (2002) Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 26; 59(10):1631-1633
- Luhmann HJ (2010) Sensomotorische Systeme: Körperhaltung und Bewegung. In: Klinker R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg) *Physiologie*. 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 758-799
- Marazziti D, Torri P, Baroni S, Catena Dell'Osso M, Consoli G, Boncinelli V(2011) Is Androstadienone a putative human pheromone? *Curr Med Chem* 18(8):1213-1219
- Masuhr K, Neumann M (2007) *Duale Reihe – Neurologie*. 6. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 199-207
- Mellick CD (2006) CYP450, genetics and Parkinson's disease: gene x environment interactions hold the key. *J Neural Transm (Suppl)* 70:159-165
- Merker R, Hartmann J (2006) Chemische Sinne: Geruch und Geschmack In: Hick C, Hick A (Hrsg) *Intensivkurs Physiologie*. 5. Aufl. Urban & Fischer Verlag, München, S. 359-361
- Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL (1998) Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 55:84-90
- Michael W (2003): Anosmia treated with acupuncture. *Acupunct Med* 21(4):153-154
- Möller R, Pause BM, Ferstl R (1999): Induzierbarkeit geruchlicher Sensitivität durch Duft-Exposition bei Personen mit spezifischer Anosmie. *Z Exp Psychol* 46(1):53-71

- Mori K, Nagao H, Yoshihara Y (1999) The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 286(5440):711-155
- Morley JF, Weintraub D, Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf AD, Duda JE (2011) Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26(11):2051-2057
- Mott AE, Cain WS, Lafreniere D, Leonard G, Gent JF, Frank ME (1997) Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:367-372
- Mott AE, Leopold DA (1991) Disorders in taste and smell. *Med Clin North Am* 75:1321-1353
- Mouret A, Gheusi G, Gabellec MM, de Chaumont F, Olivo-Marin JC, Lledo PM (2008) Learning and survival of newly generated neurons: when time matters. *J Neurosci* 28(45):11511-6
- Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, Seidel D (2011) A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *J Med Assoc Thai* 94(6):749-755
- Müller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, 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(10):1363-1370
- Müller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T (2002) Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm* 109:805-811
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama* 288:2307-2312
- Niimura Y, Nei M (2003) Evolution of olfactory receptor genes in the human genome. *Proc Natl Acad Sci* 100/21: 12235-12240
- Niimura Y, Nei M (2005a) Comparative evolutionary analysis of olfactory receptor gene clusters between humans and mice. *Gene* 346:13-21
- Niimura Y, Nei M (2005b) Evolutionary changes of the number of olfactory receptor genes in the human and mouse lineages. *Gene* 346:23-28
- Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quiñonez C, Jallowayski AA, Ellison DW (1996) Prevalence an assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups, *Laryngoscope* 106:739-742

- Oh JY, Kim YS, Choi BH, Sohn EH, Lee AY (2009) Relationship between clinical phenotypes and cognitive impairment in Parkinson's disease (PD). *Arch Gerontol Geriatr* 49(3):351-354
- Pade J, Hummel T (2008) Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope* 118:1260-1264
- Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, Knels L, Pursche S, Jung R, Jackson S, Gille G, Spillantini MG, Reichmann H, Funk RH (2010) Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS One* 5(1):e8762
- Parkinson J (1817) *An Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood, Neely, and Jones, London
- Parnes SM, Chuma AV (2000) Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J* 79:18-20, 24-25
- Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE (1995) The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 10(3):283-287
- Politis M, Wu K, Molloy S, Bain PG, Chaudhuri R, Piccini P (2010) Parkinson's Disease Symptoms: The Patient's Perspective. *Mov Disord* 25(11):1646-1651
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW (2004) Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 56(2):173-181
- Ponsen MM, Stoffers D, Twisk JW, Wolters ECh, Berendse HW (2009) Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 24(7):1060-1065
- Postuma J, Gagnon JF (2010) Cognition and olfaction in Parkinson's disease. *Brain* 133(Pt 12):e160
- Quint C, Temmel AFP, 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
- Rabin MD (1988) Experience facilitates olfactory quality discrimination. *Percept Psychophys* 44:532-540
- Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ (2002) Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17(5):867-876

- Reden JC, Herting B, Lill K, Kern R, Hummel T (2011) Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: A double-blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope* 121(3):679-82
- Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T, Hummel T (2007) A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264(2):139-144
- Reden J, Müller A, Müller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T (2006) Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132(3):265-9
- Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM (2004) Effects of head injury on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 37(6):1167-1184
- Riederer P, Wuketich S (1976) Time course of nigro-striatal degeneration in Parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. *J Neural Transm* 38:277-301
- Rocheffort C, Gheusi G, Vincent JD, Lledo PM (2002) Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *J Neurosci* 22(7):2679-2689
- Rösser N, Berger K, Vomhof P, Knecht S, Breitenstein C, Flöel A (2008) Lack of improvement in odor identification by levodopa in humans. *Physiol Behav* (4-5):1024-1029
- Rohen JW (2001) Funktionelle Neuroanatomie. 6. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S.157
- Rombaux P, Duprez T, Hummel T (2009) Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*. 47(1):3-9
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T (2006a) Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with post-traumatic loss of smell. *Laryngoscope* 116(6):901-905
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T (2006b) Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 116(3):436-439
- 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(2):167-173

- Roth J, Radil T, Růzicka E, Jech R, Tichý J (1998) Apomorphine does not influence olfactory thresholds in Parkinson's disease. *Funct Neurol* 13:99-103
- Schapira AH (2005) Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 76:1472-1478
- Scheibe M, Bethge C, Witt M, Hummel T (2008) Intranasal administration of drugs. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:643-646
- Schrag A (2006) Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 248(1-2):151-157
- Schünke M, Schulte E, Schuhmacher U (2006) Prometheus - Kopf und Neuroanatomie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 392-400
- Schwartz GA, Kostek C, Ahmad N, Dibble C, Pays L, Püschel AW (2000) Semaphorin 3A is required for guidance of olfactory axons in mice. *J Neurosci* 20/20:7691-7697
- Schwob JE (2002) Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 269:33-49
- Schwob JE (2005) Restoring olfaction: a view from the olfactory epithelium. *Chem Sens* 30 (suppl 1): i131-i132
- Seiden AM (1997) The initial assessment of patients with taste and smell disorders. In: Seiden AM (ed) *Taste and smell disorders*. Thieme, New York, S. 4-19
- Seiden AM (2004) Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am* 37:1159-1166
- Seiden AM, Duncan HJ (2001) The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope* 111:9-14
- Seo BS, Lee HJ, Mo JH, Lee CH, Rhee CS, Kim JW (2009) Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids, Ginkgo biloba, and mometasone nasal spray. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135(10):1000-1004
- Sobel N, Thomason ME, Stappen I, Tanner CM, Tetrud JW, Bower JM, Sullivan EV, Gabrieli JD (2001) An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci* 98:4154-4159
- Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H (2004) Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combination of olfactory tests, transcranial sonography, and 123 I-FP-CIT-SPECT. *Mov Disord* 19:1196-1202

- Stenner M, Vent J, Hüttenbrink KB, Hummel T, Damm M (2008) Topical therapy in anosmia: relevance of steroid-responsiveness. *Laryngoscope* 118:1681-1686
- Sugiura M, Aiba T, Mori J, Nakai Y (1998) An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Otolaryngol Suppl* 538:191-196
- Sumner D (1964) Post-Traumatic Anosmia. *Brain* 87:107-120
- Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami (2007) Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 117:272-277
- Tanaka O, Mukaino Y (1999) The effect of auricular acupuncture on olfactory acuity. *Am J Chin Med* 27:19-24
- Tempere S, Cuzange E, Bougeant JC, de Revel G, Sicard G (2012) Explicit Sensory Training Improves the Olfactory Sensitivity of Wine Experts. *Chem Percept* 5(2):205-213
- Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, Wolters EC (2001) Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 16:41-46
- Uchida N, Takahashi YK, Tanifuji M, Mori K (2000) Odor maps in the mammalian olfactory bulb: domain organization and odorant structural features. *Nat Neurosci* 3:1035-1043
- University of Rochester Medical Center. Edward G. Miner Library. Parkinson disease, depigmentation of substantia nigra [Aktualisiert am: 19.08.2011; Aufruf am 26.01.2013] URL: <http://www.urmc.rochester.edu/hslt/courses/neuroslides/lab5b/slide199.cfm>
- Vanderwolf CH, Zibrowski EM (2001) Piriform cortex β - waves: odor- specific sensitization following repeated olfactory stimulation. *Brain Res* 892:301-308
- Wang L, Chen L, Jacob T (2004) Evidence for peripheral plasticity in human odour response *J Physiol* 554:236-244
- Wang HW, Wysocki CJ, Gold GH (1993) Induction of olfactory receptor sensitivity in mice. *Science* 260(5110):998-1000
- Welge-Lüssen A (2009) Ageing, neurodegeneration, and olfactory and gustatory loss. *B-ENT*. 5 Suppl 13:129-132

- Welge-Lüssen A, Hummel T (2009) Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer, medikamentöser, toxischer, postoperativer und anderer Ätiologien. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) Riech- und Schmeckstörungen; Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 77-94
- Welge-Lüssen A, Wolfensberger M (2003) Reversible anosmia after amikacin therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129:1331-1333
- Witt M, Bormann K, Gudziol V, Pehlke K, Barth K, Minovi A, Hähner A, Reichmann H, Hummel T (2009) Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 24(6):906-914
- 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
- Wrobel BB, Leopold DA (2004) Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. Otolaryngol Clin North Am 37:1127-1142
- Wysocki CJ, Dorries KM, Beauchamp GK (1989): Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. Proc Natl Acad Sci 86:7976-7978
- Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H (1994) Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. Rhinology 32:113-118
- Yee KK, Wysocki CJ (2001) Odorant exposure increases olfactory sensitivity: olfactory epithelium is implicated. Physiol Behav 72:705-711
- Yoshihara Y, Katoh K, Mori K (1993) Odour stimulation causes disappearance of R4B12 epitope on axonal surface molecule of olfactory sensory neurones. Neuroscience 53:101-110
- Youngentob SL, Kent PF (1995) Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. Brain Res 670:82-88
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Kroger H, Doty RL, 1999 Posttraumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. Acad Radiol 6(5):264-272

Zatorre RJ, Jones-Gotman M (1991) Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy. *Brain* 14:71-84

Zilles K, Tillmann BN (2010) *Anatomie*, Springer Verlag, Heidelberg, S. 742

Zusho H (1982) Posttraumatic anosmia. *Arch Otolaryngol* 108(2):90-92

8 Publikationsverzeichnis

Hähner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhöfer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H, Hummel T (2013) Effects of olfactory training in patients with Parkinson's disease. PLoS ONE 8(4): e61680. doi:10.1371/journal.pone.0061680

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Lokalisation der Regio olfactoria	2
Abb. 2	Schematische Darstellung der Anatomie der Riechbahn	5
Abb. 3	Einteilung und Terminologie von Riechstörungen	6
Abb. 4	Übersicht der ursachenbezogenen Gliederung von Riechstörungen	8
Abb. 5	Klassifikation der Parkinson-Syndrome	12
Abb. 6	Modell des Basalganglienregelkreises	14
Abb. 7	Modell des Basalganglienregelkreises bei der Parkinson-Krankheit	15
Abb. 8	Depigmentierung der Substantia nigra	16
Abb. 9	Schematische Darstellung des Versuchsablaufs für Patienten mit Riechtraining	32
Abb. 10	Testbatterie des „Sniffin’ Sticks“-Tests	34
Abb. 11	Riechstifte der „Sniffin’ Sticks“-Testbatterie	34
Abb. 12	Schwellentest- Beispiel mit Markierung im Protokoll:	36
Abb. 13	Schwellentest der Trainingsduftstoffe am Bsp. von Eucalyptol (= Eukalyptus)	40
Abb. 14	Beispiel eines Schwellentests von Citronellal	41
Abb. 15	Schraubgläser der ausgewählten vier Trainingsduftstoffe	42
Abb. 16	Geschlechtsverteilung beider Gruppen	46
Abb. 17	Vergleich der Subtypen	47
Abb. 18	Verteilung von hyp- bzw. funktionell anosmischen Patienten in beiden Gruppen	48
Abb. 19	Testergebnisse der Trainingsgruppe im „Sniffin’ Sticks“-Test vor und nach dem Riechtraining	51

Abbildungsverzeichnis

Abb. 20	Testergebnisse der Kontrollgruppe im „Sniffin' Sticks“-Test vor und nach dem Beobachtungszeitraum	53
Abb. 21	Mittelwert-Vergleich der Differenzen im „Sniffin' Sticks“-Test der Trainings- und Kontrollgruppe	54
Abb. 22	Schwellen-Test-Ergebnisse der Trainings-Duftstoffe Citronellal, Eugenol und Eucalyptol vor und nach dem Riechtraining der Trainingsgruppe	56
Abb. 23	Vergleich der olfaktorischen Funktion innerhalb der Subtypen vor und nach dem Riechtraining der Trainingsgruppe	58
Abb. 24	Mittelwert-Vergleich der Differenzen im „Sniffin' Sticks“-Test für die einzelnen Subtypen der Trainingsgruppe	59
Abb. 25	Vergleich der klinisch relevanten Testergebnisse beider Gruppen nach 3 - 5 Monaten	64

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Neuropathologische Stadieneinteilung der Parkinson-Erkrankung nach Braak et al. 2006	17
Tabelle 2	Inhaltsstoffe der farbigen Stifte im Diskriminationstest (Quelle: Burghart Medizintechnik)	37
Tabelle 3	Auswahlprotokoll des Identifikationstest (fett: richtige Antwort)	38
Tabelle 4	Altersabhängige Riechleistung gemäß entsprechendem SDI-Normwert	39
Tabelle 5	Deskriptive Statistik der Patientengruppen vor (t=0) und nach dem Riechtraining (t=3 - 5 Monate)	49
Tabelle 6	Ergebnisse der Trainingsgruppe im „Sniffin’ Sticks“-Test vor und nach dem Riechtraining	51
Tabelle 7	Ergebnisse der Kontrollgruppe im „Sniffin’ Sticks“-Test vor und nach dem Beobachtungszeitraum	52
Tabelle 8	Schwellen-Test-Ergebnisse der Trainings-Duftstoffe Citronellal, Eugenol und Eucalyptol vor und nach dem Riechtraining der Trainingsgruppe	55
Tabelle 9	Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen der SDI-Differenz beider Gruppen und den Subtypen	57
Tabelle 10	Abhängigkeit der SDI-Differenz der Trainingsgruppe von anderen Faktoren	61
Tabelle 11	UPDRS vor und nach dem Riechtraining der Trainingsgruppe	61
Tabelle 12	Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der UPDRS-Differenz und der SDI-Differenz	62
Tabelle 13	Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen Ausgangs-SDI-Werten der Hyposmiker und den SDI-Differenzen nach dem Training	63

11 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
bzw.	beziehungsweise
Bsp.	Beispiel
ca.	circa
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
d.h.	das heißt
Diff.	Differenz
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	γ -Aminobuttersäure
G-Protein	Guaninnucleotid-bindendes-Protein
HNO	Hals-Nasen-Ohren
H&Y	Hoehn & Yahr
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
L-Dopa	Levodopa = L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
MAO-B	Monoaminoxidase-B
ml	Milliliter
mod.	modifiziert
MW	Mittelwert (= arithmetisches Mittel)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
n	Anzahl

Abkürzungsverzeichnis

ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
PEA	Phenylethylalkohol
p	Signifikanzniveau
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SDI	Schwelle- Diskrimination- Identifikation
sog.	Sogenannt
t	Zeit (time)
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Vgl.	Vergleich
z.B.	zum Beispiel
‰	Promille