

**Zum Zusammenhang motorischer Auffälligkeiten
(Bewegungsstörungen) mit der olfaktorischen Funktionsfähigkeit
bei depressiven Patienten mit Neuroleptika-Therapie**

DISSERTATIONSSCHRIFT

zur
Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von
Claudia Thiem
aus Dresden

Dresden 2009

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Stephanie Krüger
2. Gutachter:

Tag der Einreichung: 23.12.2009

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: _____

Vorsitzender der Prüfungskommission

Abstract

-deutsch-

Fragestellung Obwohl es bereits zahlreiche Untersuchungen zu olfaktorischen Defiziten bei Patienten mit extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) gab, ist die Datenlage über das Riechvermögen bei Patienten mit medikamentös-induzierten EPS jedoch sehr spärlich. Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der olfaktorischen Funktion depressiver Patienten mit einem medikamentös-induziertem Parkinson-Syndrom (PS) unter Neuroleptika-Therapie („PS-Gruppe“), verglichen mit depressiven Patienten unter NL-Therapie ohne PS („kein PS-Gruppe“) sowie depressiven Patienten ohne NL-Therapie („keine NL-Gruppe“). *Methoden* 79 depressive Patienten mit (N = 59) und ohne psychotische Symptome (N = 20) wurden mittels des psychophysischen Riechtestverfahrens „Sniffin’ Sticks“ und einer neurologischen Untersuchung der Schwere des PS mithilfe der Skala III der Unified Parkinson’s Disease Rating Scale untersucht. Patienten mit psychotischen Symptomen wurden mit D₂-Rezeptor-blockierenden Neuroleptika (NL) therapiert, von denen 15 ein PS entwickelten. *Ergebnisse* Patienten der „PS-Gruppe“ zeigten ein signifikant schlechteres Riechvermögen als Patienten der „kein PS-“ und der „keine NL-Gruppe“. Die olfaktorische Leistung der Patienten der „kein PS-“ und „keine NL-Gruppe“ unterschieden sich untereinander nicht signifikant. Unter Einbeziehung des Alters als Einflussfaktor des Riechvermögens korrelierte der Riechverlust positiv mit der Schwere des PS. Dies bestätigte sich jedoch ausschließlich für die Riechschwelle und das Identifikations-, nicht aber das Diskriminationsvermögen. *Diskussion* Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung deuten auf einen Zusammenhang zwischen dem medikamentös-induzierten PS und den olfaktorischen Störungen bei depressiven Patienten mit psychotischen Symptomen unter D₂-Rezeptor-blockierender neuroleptischer Therapie hin. Mit zunehmender Schwere des PS entwickelte sich eine progrediente Riechstörung.

Schlagworte: Riechen, Parkinson-Syndrom, Neuroleptika.

Abstract

-english-

Objective There is increasing evidence for olfactory deficits in patients with extrapyramidal disorders, but little is known about their occurrence in patients with drug-induced extrapyramidal symptoms (EPS). The present study was performed to examine olfactory function in depressed patients with a drug-induced Parkinson-syndrome (PS) under treatment with D₂-blocking neuroleptic drugs compared to depressed controls on similar neuroleptic dose without PS ("no PS-group"), and neuroleptic-naive depressed controls ("no NL-group"). *Methods* A total of 79 depressed patients with (N = 59) and without psychotic features (N = 20) were included in the study. Psychotic patients were treated with D₂-blocking neuroleptic drugs. Of the neuroleptic-treated patients, 15 developed a PS. In all patients psychophysical olfactory testing and a neurological examination of the motor function was performed using "Sniffin' Sticks" and scale III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Results* Patients in the "PS-group" had significantly lower olfactory scores than patients in the "no PS-" or "no NL-groups". Patients in the "no NL-" and "no PS-groups" were not significantly different from each other in terms of olfactory function. Using partial correlations controlling for the patients' age, significant correlations were observed for PS patients between severity of PS and odor thresholds and odor identification, but not for odor discrimination. *Conclusions* Our data show that olfactory deficits are associated with drug-induced PS in depressed patients under D₂-blocking neuroleptic treatment. Olfactory function decreases with an increasing severity of PS.

Keywords: Olfaction, Parkinson's disease, neuroleptics.

Inhaltsverzeichnis

Abstract – deutsch	I
Abstract – english	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
I Theoretische Grundlagen	1
<i>I.1 Fragestellung und Ziele der Untersuchung</i>	1
<i>I.2 Affektive Störungen</i>	2
I.2.1 Epidemiologie.....	2
I.2.2 Ätiopathogenese.....	4
1.2.2.1 Genetische Faktoren.....	5
1.2.2.2 Neurobiologie.....	6
I.2.3 Therapie.....	10
<i>I.3 Neuroleptika</i>	18
I.3.1 Klassifikation der Substanztypen.....	18
I.3.2. Grundlagen neuroleptischer Wirkung.....	23
1.3.2.1 Dopaminerge Wirkmechanismen.....	23
1.3.2.2 Rezeptorprofile als Basis neuroleptischer Wirkeigenschaften.....	26
I.3.3 Unerwünschte Wirkungen.....	27
I.3.3.1 Nebenwirkungsspektrum.....	27
I.3.3.2 Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen.....	29
<i>I.4 Parkinson-Syndrom</i>	33
I.4.1 Symptomatik.....	33
I.4.2 Auslösende Substanzen.....	35
I.4.3 Pathogenese.....	37
I.4.4 Risikofaktoren.....	38
I.4.5 Therapie.....	39
<i>I.5 Das olfaktorische System</i>	40
I.5.1 Anatomie und Physiologie des Riechens.....	40
I.5.1.1 Lage und Struktur des olfaktorischen Epithels.....	40
I.5.1.2 Intrazelluläre Signaltransduktion.....	42
I.5.1.3 Bulbus olfactorius.....	42
I.5.1.4 Tractus olfactorius & Cortex olfactorius.....	44
I.5.2 Erfassen der Riechfunktion.....	46

I.5.3 Störungen des olfaktorischen Systems.....	49
I.5.3.1 Klassifikation von Riechstörungen.....	49
I.5.3.2 Einflussfaktoren des Riechens.....	55
II Patienten und Methoden.....	56
II.1 Versuchsaufbau.....	56
II.2 Patienten.....	57
II.2.1 Einschlusskriterien.....	58
II.2.2 Ausschlusskriterien.....	58
II.2.3 Diagnosen.....	59
II.2.4 Medikation.....	60
II.3 Methoden.....	60
II.3.1 Riechtestung mittels „Sniffin’ Sticks“.....	60
II.3.2 Prüfung der extrapyramidalen Motorik.....	65
II.4 Datenanalyse und Statistik.....	66
III Ergebnisse.....	68
III.1 Patienten.....	68
III.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	68
III.1.2 HAMD-Werte.....	70
III.1.3 Erkrankungsdauer.....	71
III.2 Medikation.....	71
III.3 Riechvermögen.....	72
III.3.1 Riechvermögen – Alter.....	72
III.3.2 Riechvermögen - Geschlecht.....	73
III.3.3 Riechvermögen – HAMD.....	75
III.3.4 Riechvermögen – Gruppe.....	75
III.3.5 Riechvermögen – UPDRS.....	79
III.3.6 Analyse der Subtests.....	84
IV Diskussion.....	85
IV.1 Diskussion der Testmethoden.....	85
IV.2 Diskussion der Studienergebnisse.....	86
IV.2.1 Riechstörungen bei depressiven Patienten.....	86
IV.2.2 Neuroleptika können Riechstörungen induzieren.....	87
IV.2.3 Rolle des dopaminergen Systems.....	92
IV.2.4 Prädisposition der Patienten für ein idiop. Parkinson-Syndroms.....	99

IV.2.5 Klinische Relevanz und Anwendbarkeit.....	100
V Zusammenfassung.....	101
Literaturverzeichnis	103
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	127
Eidesstattliche Erklärung.....	129
Dank.....	130
Thesen & Hypothesen.....	131

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	Serotoninrezeptor
α	alpha
ATP	Adenosintriphosphat
β	beta
cAMP	cyclo-Adenosinmonophosphat
D ₁₋₅	Dopaminrezeptor-Subtypen
DRD2-Gene	Dopamin D ₂ Rezeptor-Gene
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
D-Wert	Diskriminationswert
EPS	Extrapyramidal-motorische Störungen
HAMD	Hamilton rating scale for depression
μ	Mittelwert
ICD	International classification of diseases
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
I-Wert	Identifikationswert
MAOI	Monoamin Oxidase Inhibitor
Ncl	Nucleus
NL	Neuroleptika
OR	olfaktorische Rezeptoren
ORN	olfaktorische Rezeptorneurone
p	Signifikanz
PEA	Phenyl-Ethyl-Alkohol
PS	Parkinson-Syndrom
S-Wert	Schwellenwert
SDI-Wert	Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert
SNRI	Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor
SSNRI	Selective Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
Str	Striatum
TZA	trizyklische Antidepressiva
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

I Theoretische Grundlagen

I.1 Fragestellung und Ziele der Untersuchung

Zahlreiche Studien haben den Zusammenhang neurodegenerativer Erkrankungen und sensorischer Störungen untersucht.^{134,239} Am eindrucksvollsten zeigt sich dieser bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom, von denen mehr als 90 % Riechstörungen entwickeln.^{125,239,240} In geringerer Prävalenz wurden Riechstörungen auch bei Patienten mit der Demenz vom Alzheimer-Typ,²⁹⁷ der Lewy-Body Demenz²⁷⁹ sowie Patienten mit Chorea Huntington⁷⁶ beschrieben.

Es stellt sich die Frage, ob dieser Zusammenhang sich auch bei vorübergehenden extrapyramidal-motorischen Störungen bestätigt, wie sie medikamentös bedingt auftreten können.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Riechfunktion depressiver Patienten mit einem medikamentös-induzierten Parkinson-Syndrom unter der Therapie mit D₂-Rezeptorblockierenden Antipsychotika. Vergleichend wurden Patienten mit gleicher Therapie ohne PS und depressive Patienten ohne antipsychotische Therapie untersucht.

I.2 Affektive Störungen

Affektive Erkrankungen wurden bereits in der Antike präzise beschrieben und von *Hippokrates* (460-377 vor Christus) im 4. Jahrhundert vor Christus als Melancholie und Manie bezeichnet. Mitte des 19. Jahrhunderts formulierte *Jules Falret* unter dem Terminus „folie circulaire“ den Wechsel zwischen gehobenen und depressiven Stimmungslagen von Patienten. *Kahlbaum* führte 1880 den Begriff der Zylothymie ein, durch welchen die Manie und Melancholie als zwei unterschiedliche Zustände nur eines Krankheitsbildes dargestellt worden. Diese Sichtweise wurde Ende des 19. Jahrhunderts von *Kraepelin* (1856-1926) mit der Einführung des Begriffes des „manisch-depressiven Irreseins“ akzentuiert. Erst im zweiten Teil des 20. Jahrhunderts konnte das Einheitskonzept widerlegt werden und die Depression wie auch die Manie als zwei unterschiedliche Krankheiten gelten. Der Begriff der mono- und bipolaren Verlaufsform wurde geprägt. Die heutige nach DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen) und ICD-10 (International classification of diseases) gebräuchliche Einteilung ordnet die Depression den affektiven Störungen zu. Ebenfalls den affektiven Störungen untergeordnet werden die Manie, die manisch-depressive Erkrankung (bipolar), die Dysthymie (monopolar) und die Zylothymie. Affektive Erkrankungen verlaufen in etwa 65 % der Fälle unipolar, in circa 30 % bipolar und nur etwa 5 % der Patienten entwickeln rein manische Episoden.²³²

I.2.1 Epidemiologie

Unipolare Depressionen sind mit knapp 9 % die häufigsten psychischen Störungen nach den Phobien und den somatoformen Störungen.¹⁵⁵ Rund vier Millionen Deutsche leiden an depressiven Störungen. 8,6 % der Patienten, die eine Allgemeinarztpraxis aufsuchen, erfüllen die Kriterien einer depressiven Episode.²⁰⁵

Prävalenz

- der unipolaren Depression:	Punktprävalenz:	10,4 % ³⁴⁷
	Lebenszeitprävalenz:	12-17 % ³⁴⁷
- der bipolaren Störung:	Punktprävalenz:	0,1–0,9 % ⁷⁹
	Lebenszeitprävalenz:	0,1-5,1 % ⁷⁹
- der Dysthymie:	Punktprävalenz:	3 % ²⁸⁷
	Lebenszeitprävalenz:	6 % ²⁸⁷
- der Zykllothymie:	Punktprävalenz:	0,4 % ⁷⁹
	Lebenszeitprävalenz:	1 % ⁷⁹

Zahlreiche Untersuchungen erbrachten eine deutliche Dominanz des weiblichen Geschlechts für affektive Störungen.²⁷⁰ Die Lebenszeitprävalenz bei Frauen beträgt für unipolare Störungen zwischen 15 und 25 %, bei Männern zwischen 8 und 12 %.^{155,347} Im Gegensatz zu den unipolaren Erkrankungen zeigen sich bei den bipolaren Störungen keine Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit zwischen den Geschlechtern.

Während Kinder sehr selten erkranken, steigt die Prävalenz depressiver Störungen ab der Pubertät beständig an.²⁵³ Der Großteil depressiv Erkrankter findet sich im mittleren Erwachsenenalter. Der erste Erkrankungsgipfel liegt meist zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Bis zu ihrem 65. Lebensjahr erkranken in Deutschland etwa 25 % der Frauen und 12 % der Männer an einer klinisch relevanten Depression.³⁴⁵ Eine Analyse von Krankenkassendaten zeigte einen zweiten Gipfel bei Personen über 65 Jahren (late-onset depression)³⁴⁷ mit einer Prävalenz von 15 bis 25 %. Bipolare Erkrankungen beginnen früher als unipolare Verläufe, d. h. in der Adoleszenz oder den ersten Jahren des dritten Jahrzehnts.

Depressive Störungen weisen eine hohe Komorbidität auf. In der US National Comorbidity Study erfüllten 56 % der Patienten mit einer depressiven Episode die Kriterien für mindestens eine weitere psychiatrische Störung.³⁷ Häufige Zusatzdiagnosen sind Persönlichkeitsstörungen, Substanzmissbrauch, Alkoholismus und Essstörungen.^{198,312} Auch Patienten mit bipolaren Erkrankungen leiden zu etwa 40 % zusätzlich an wenigstens einer weiteren Angsterkrankung.¹⁰⁵ Dabei treten Panikerkrankungen, generalisierte Angststörungen und soziale Phobien mit etwa gleicher Häufigkeit auf.

Umgekehrt leiden Patienten mit psychosomatischen oder chronisch körperlichen Erkrankungen in über 10 % der Fälle zusätzlich an einer Depression (siehe Tabelle 1). Bei circa 15 % der internistischen und chirurgischen Patienten liegt eine aktuelle depressive Störung vor, Patienten mit neurologischen Erkrankungen leiden sogar in 30 bis 35 % der Fälle zusätzlich an einer depressiven Störung.

Morbus Parkinson	30 – 50 %
Maligne Erkrankungen	25 – 40 %
Apoplex	25 – 35 %
Epilepsie	20 – 30 %
Myocardinfarkt	20 %
Dialysepatienten	10 – 20 %
Diabetes mellitus	10 %

Tabelle 1 Prävalenz der Depression bei körperlichen Erkrankungen^{275,347}

I.2.2 Ätiopathogenese

Das Wissen um die Ätiopathogenese ist lückenhaft.

Die Entstehung affektiver Störungen ist als multifaktoriell anzusehen.

Es existieren viele plausible Modelle, aber keine empirischen Belege.

Affektive Erkrankungen können durch eine Vielzahl von Faktoren mitbedingt und ausgelöst werden. Bei der Verursachung, Auslösung und Unterhaltung affektiver Störungen handelt es sich um ein komplexes Wechselspiel zwischen biologischer Veranlagung, Entwicklungsfaktoren, Lebensereignissen sowie genetischer, biologischer und psychosozialer Faktoren.

Als eindeutig nachgewiesen kann gelten, dass die *genetische Belastung* einen entscheidenden ätiologischen Aspekt darstellt. Sicher ist jedoch, dass lediglich Vulnerabilität vererbt wird, die im Zusammenspiel mit Auslösefaktoren das Auftreten der affektiven Erkrankungen bedingt. Als Auslöser kommen sowohl *somatische Faktoren* (Hormone und körperliche Erkrankungen), als auch *psychosoziale Faktoren* (Verlust, Trennung und Enttäuschung) in Frage. Welche *neurologischen Faktoren* eine Rolle spielen und ob z. B. ein Enzym defizient, ein Rezeptor supersensitiv oder ein Second-messenger-System hyperaktiv ist und bei Stresssituationen zur neurobiologischen Dekompensation führt, ist bisher ungeklärt.

Ziel dieser Arbeit ist es, vor dem Hintergrund möglicher neurobiologischer Modelle über die Entstehung von affektiven Störungen, den Zusammenhang zwischen affektiven Störungen und dem extrapyramidal-motorischen sowie dem olfaktorischen System herauszuarbeiten, wobei ein Zusammenhang zwischen dem dopaminergen System im mesokortikalen/ mesolimbischen sowie nigrostriatalen System und dem Nachlassen der Riechfunktion vermutet wird.

I.2.2.1 Genetische Faktoren

Die genetischen Faktoren bei der Verursachung von Depressionen lassen sich mit Hilfe von Familien-, Zwillings- und Adoptivstudien sowie mit molekulargenetischen Untersuchungen indirekt untersuchen.

Geht man von einem Risiko der Gesamtbevölkerung für *Major Depressionen* von 6 % aus, so ist das Risiko für Angehörige ersten Grades von unipolar Erkrankten auf circa 11,8 % für die Kinder und 12,9 % für die Geschwister des Betroffenen gesteigert. Monozygote Zwillinge des unipolar Erkrankten haben ein Risiko von 43 %, ebenfalls zu erkranken.

Die genetische Disposition bei bipolar Erkrankten ist vergleichsweise größer: Bei einem durchschnittlichen Risiko der Gesamtbevölkerung für *bipolar-affektive Störungen* von 0,8 % haben Kinder von bipolar erkrankten Patienten ein Morbiditätsrisiko von 11 %, affektiv zu erkranken. Das Risiko für Kinder zweier bipolar erkrankter Eltern steigt auf 61 % an. Geschwister haben ein Morbiditätsrisiko von 9,4 %, und monozygote Zwillinge von bipolar Erkrankten tragen ein Risiko von 73 % bipolar affektiv zu erkranken.²⁹²

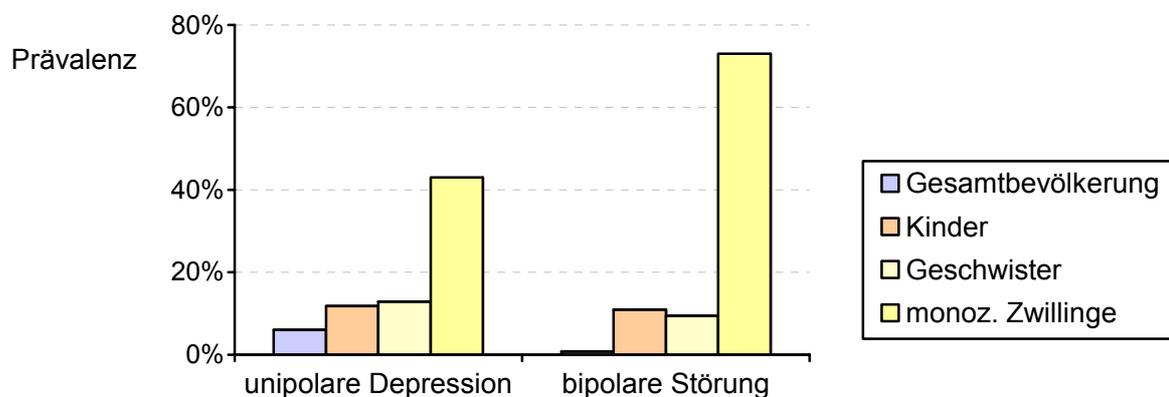


Abbildung 1 Risiko für unipolare und bipolare Störungen bei Verwandten affektiv erkrankter Patienten

Die Beteiligung multipler Gene und deren Interaktion mit Umweltfaktoren gilt heute als gesichert. Es handelt sich dabei um „Vulnerabilitätsgene“, welche das Risiko für die Erkrankung vermitteln. Zu deren Identifikation kommen molekulargenetische Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen zur Anwendung. Eine direkte Verantwortlichkeit bestimmter Gene ließ sich bisher jedoch nicht nachweisen.¹⁶⁶ Smith und Mitarbeiter³⁰⁷ beschrieben eine chromosomale Translokation auf Chromosom 11 in der Nähe der DRD2-Gene (Gene des D₂-Rezeptors) in Verbindung mit bipolaren Störungen. In zwei voneinander unabhängigen Studien wurde eine direkte Assoziation zwischen bipolaren Störungen und den Pathologien der DRD2-Gene nachgewiesen.^{219,262} Andere Arbeiten hingegen berichteten von einer negativen Assoziation.^{136,311} Die verfügbaren Studienergebnisse sind widersprüchlich und in diesem Rahmen nicht verwertbar.

I.2.2.2 Neurobiologie

Seitdem Everett und Toman⁹⁸ erstmalig hypothetisch auf die Bedeutung der Katecholamine in Beziehung zur Depression hinwiesen, stehen die Neurohormone neben dem Serotonin bis zum heutigen Zeitpunkt im Mittelpunkt der Depressionsforschung. Jahrelange Forschung hat die Hypothesen erhärtet, dass neurochemischen Störungen der Reizübertragung und Weiterleitung im Zentralnervensystem eine entscheidende Bedeutung für die Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen zukommt.

In der ersten konkreten Formulierung durch Bunney, Davis⁵² und Schildkraut²⁸⁹ handelte es sich um eine reine **Katecholaminmangelhypothese**. Es wurde angenommen, dass zumindest einige Depressionen Folge eines Noradrenalinmangels sind, während ein Noradrenalinüberschuss zu einer gehobenen Stimmungslage führt.

Durch Einbeziehung von Serotonin und Dopamin erweiterte sich das Modell zur **Monoaminmangelhypothese**. Dieses Modell basierte vor allem auf Beobachtungen von Substanzen, die den Gehalt aminergere Neurotransmitter im synaptischen Spalt steuern und Affekte modulieren. Gestützt wurde dieser Ansatz durch die Aufklärung der Wirkungsmechanismen einiger antidepressiver Substanzen, die durch Verminderung der Rückresorption bzw. der Blockade des oxidativen Abbaus der genannten Neurotransmitter im synaptischen Spalt dort zu ihrer Anreicherung führen. Die Monoaminmangelhypothese der Depression spielte und spielt noch heute als Ausgangspunkt für weitere Forschungen sowie für die Entwicklung moderner Antidepressiva eine wichtige Rolle.

Präklinische und klinische Untersuchungen geben vielfältige Hinweise auf die Bedeutung des **Dopamins** bei der Entstehung und Therapie depressiver Störungen.¹⁹³ Es ließ sich in verschiedenen Studien eine erniedrigte Konzentration von *Homovanillin*, dem Hauptmetabolit des Dopamins, im Liquor von depressiv erkrankten Patienten nachweisen.^{163,268} Eine weitere Assoziation zeigte sich bei der pharmakologischen Intervention durch *α-Methyldopa* und *Amphetamine*, welche zu einer Erniedrigung der Dopaminkonzentration führen und infolge dessen eine Depression induzierten.^{163,255} Die Aufklärung der Wirkmechanismen neuerer Antidepressiva wie *Bupropion*, *Sertralin* und *Venlafaxin* zeigte eine partielle Inhibition der präsynaptischen Dopaminaufnahme. Untersuchungen bei Patienten mit Morbus Parkinson und Depression zeigten, dass der Dopaminagonist *Pramipexol* mit seiner spezifischen Wirkung auf mesolimbische und orbitofrontale D₂- /D₃-Rezeptoren neben der Reduktion motorischer Symptome auch eine Verbesserung im Hinblick auf Depression, Anhedonie und subjektive Befindlichkeit bewirkt.¹⁹³

Das mesolimbisch dopaminerge Belohnungssystem spielt eine wichtige Rolle in der Ätiologie der Depression.⁹⁵ Hierbei handelt es sich um dopaminerge Neurone, die vom ventralen Tegmentum im Mittelhirn zum Großhirn aufsteigen und im Corpus striatum (Nucleus accumbens) enden. Des Weiteren projizieren die Neurone über mesokortikale Bahnen auch auf kortikale Areale. Das Erleben von Freude und Genuss basiert auf der Intaktheit dieser dopaminerg vermittelten Belohnungsmechanismen im limbischen System. Da Antriebsreduktion und Anhedonie neben der depressiven Stimmungslage Kardinalsymptome der Depression darstellen, wurde die Entstehung der Depression mit einer Störung des dopaminergen Verstärkersystems in Verbindung gebracht.¹³⁷ Patienten mit melancholischer Depression und psychomotorischer Verlangsamung zeigten einen reduzierten Dopaminumsatz²⁸¹ und eine verminderte Sensitivität zentraler Dopaminrezeptoren.¹³⁷ Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Anhedonie nicht ausschließlich durch dopaminerge Mechanismen erklärt werden kann, sondern dass auch *serotonerge* und *noradrenerge Systeme* eine Rolle spielen.^{159,291} Es wird angenommen, dass das dopaminerge System für die Langzeitwirkung antidepressiver Therapien verantwortlich ist, die primär und akut an serotonergen und noradrenergen Mechanismen ansetzen.³⁴¹ Serotonin und Noradrenalin regulieren die dopaminerge Aktivität im mesolimbischen System.²

Depressions- und Angstsymptome treten bei Patienten mit *Morbus Parkinson* signifikant häufiger auf (in circa 45 %) als bei anderen chronischen Erkrankungen,¹⁹⁵ was mit dem Zelluntergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra, im limbischen System und anderen Hirnarealen in Zusammenhang gebracht wird.⁴⁴ Häufig handelt es sich bei den depressiven Störungen um Erstsymptome des Morbus Parkinson, die viele Jahre vor der

Manifestation neurologischer Symptome auftreten.³⁰⁰ Ein weiterer Hinweis auf die Beteiligung nigrostriataler dopaminerger Bahnen sind die Ähnlichkeiten des klinischen Bildes der Depression mit dem der Parkinson-Erkrankung. So konnten Lemke und Mitarbeiter¹⁹⁶ durch eine Analyse kinematischer Parameter des Ganges nachweisen, dass Patienten mit depressiven Störungen ähnliche statisch und dynamische Veränderungen aufweisen wie Patienten mit Morbus Parkinson.

Zusammengefasst liegen ausreichend Befunde dafür vor, dass mittels einer Beeinflussung des dopaminergen Systems die Regulation von Motorik, Motivation und Antrieb im Rahmen affektiver Störungen verbessert werden könnte. Untersuchungen der letzten Jahre rechtfertigen die vorsichtige Formulierung, dass es Hinweise auf eine reduzierte Aktivität bestimmter Teile des dopaminergen Systems bei depressiven Störungen gibt. Jedoch wäre es naiv, von einer so genannten Dopaminhypothese der Depression zu sprechen. Interneuronalen Verknüpfungen, in welchen unterschiedliche Transmitter Einfluss auf dieselben neuroanatomischen Strukturen haben, und psychopathologisch heterogene depressive Syndrome verbieten eine monokausale ätiopathogenetische Hypothese. Die dopaminerge Funktion ist in viele andere Systeme eingebettet, womit multiple Ausgangspunkte für die Störung des Gleichgewichts in Frage kommen.

Die Mängel der klassischen Monoaminmangel-Hypothese verdeutlichen sich in der Frage, weshalb die antidepressive Wirkung von tri- und tetrazyklischen Antidepressiva erst nach einer Latenzzeit von ein bis zwei Wochen auftritt, obgleich die genannten pharmakologischen Effekte unmittelbar nach ihrer Gabe nachweisbar sind. So dementierten Siever und Davis³⁰² einen bloßen Mangel oder Überschuss eines Neurotransmitters und hielten eine **Instabilität im noradrenergen System** für die Ursache depressiver Störungen. Janowski und Mitarbeiter¹⁵⁶ hatten bereits noch umfassender postuliert, dass eine **Dysbalance zwischen dem cholinergen und dem noradrenergen System** verantwortlich für das Auftreten affektiver Störungen sei, und vermuteten bei Depressionen eine relative Überaktivität im cholinergen, bei Manie eine Überaktivität im noradrenergen System.

Während die akute Gabe von typischen Antidepressiva die Konzentration biogener Amine im synaptischen Spalt steigert, verändert eine chronische Applikation die Anzahl und Bindungskapazität der Rezeptoren, insbesondere der noradrenergen β -Rezeptoren. Da Antidepressiva dieselbe Zeitspanne benötigen, um eine **β -Downregulation** und einen therapeutischen Effekt zu entwickeln, nahm man an, dass eine Supersensitivität der β -Rezeptoren während der depressiven Erkrankung eine gewichtige pathogenetische Rolle spiele und deren Korrektur das entscheidende therapeutische Prinzip der Antidepressiva

sei. Für depressive Patienten zeigte sich, dass die Anzahl und Bindungskapazität von β -Rezeptoren während der Depression zunehmen¹³⁹ und sich unabhängig von der Behandlungsart mit klinischer Besserung normalisieren.¹⁹⁷ Neben Änderung der β -Rezeptoren wird über Störungen der **α_2 -Rezeptoren** diskutiert. Antagonisten dieser Rezeptoren haben stimulierende Wirkung sowohl auf das noradrenerge als auch auf das serotonerge System.

Weiterhin wiesen Untersuchungen der letzten Jahre^{171,185,260,352} darauf hin, dass das exzitatorische System ebenfalls die Pathophysiologie der affektiven Störungen beeinflusst. **L-Glutamat** ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Es sind verschiedene Medikamente verfügbar, die auf das präsynaptische glutamerge System zielen. *Riluzol* beispielsweise ist ein antiglutamerges Agens, was bisher erfolgreich in der Therapie von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose eingesetzt wurde. Es senkt die Konzentration von Glutamat im synaptischen Spalt und zeigte Wirksamkeit bei therapieresistenten Patienten mit depressiver Störung sowie als Add-on-Medikament bei bipolar Erkrankten.^{353,354} Mit dem gleichen Wirkmechanismus zeigte sich auch *Lamotrigin* als Mono- oder Add-on-Medikament wirksam bei Patienten mit einer bipolaren Störung.^{25,40,152} Diese Studien verweisen auf die Möglichkeit antidepressiver Therapie mit antiglutaminergen Medikamenten.

Eine Arbeitsgruppe um Braun⁴⁷ postulierte, dass bei depressiv Erkrankten nicht ein Mangel exzitatorischer Neurotransmitter vorliegt, sondern eine erhöhte kortikale Inhibition. Die intrakortikale Inhibition wird im Wesentlichen über **GABA_A**-Rezeptoren vermittelt.³⁵⁶ Sowohl Tiermodelle der Depression, als auch klinische Studien deuten darauf hin, dass Funktionsstörungen des inhibitorischen GABAergen Systems in die Pathologie affektiver Störungen involviert sind.⁴⁶ Bei zum Teil widersprüchlichen Resultaten deutet die Mehrzahl der Arbeiten auf ein Funktionsdefizit der GABAergen Transmission bei depressiven Erkrankungen hin. Unklar ist dabei, ob diese Veränderungen primär mit der Depression assoziiert sind, oder ob sie als Ausdruck einer kompensatorischen Gegenregulation anzusehen sind.⁴⁷

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass weder die klassische Monoaminmangel-Hypothese noch deren Ausweitung auf die Ebene der Rezeptoren oder andere Neurotransmitter den Anforderungen eines allgemein gültigen, biologischen Depressionsmodells gerecht werden. Eigenständige Modelle für die Manie und die bipolare Störung wurden kaum entwickelt. Die Situation bei der Manie wird meist als Gegenstück zur depressiven Situation gesehen. Ziel weiterer Forschungen sollte es sein, neuere Untersuchungs-

methoden zu entwickeln um Klarheiten in der Pathogenese affektiver Störungen zu schaffen und damit neue Therapieansätze zu finden.

Nicht nur biologische, sondern auch die zusammenfassend als **psychosoziale Faktoren** bezeichneten Störgrößen sind offenbar für die Auslösung, Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Depression von entscheidender Bedeutung. Hier fallen je nach individueller Situation und Konstitution psychosoziale Stressoren aller Art ins Gewicht, wie etwa der Tod von nahen Angehörigen, Arbeitsplatzverlust, Trennung, Kindheitstraumata, Missbrauchserfahrungen und Burnout-Prozesse.²³² Depressionen entstehen auf dem Boden dieser Stressoren reaktiv aufgrund einer akuten Überforderungssituation. Dabei spielen so genannte „life events“, Persönlichkeitsfaktoren (Typus melancholicus³²³), psychologische Depressionsmodelle, lerntheoretische²⁰² sowie kognitive Aspekte^{27,28} eine Rolle.

I.2.3 Therapie

Grundsätzlich lassen sich in der Therapie affektiver Störungen 3 Phasen unterscheiden: Die *Akutbehandlung* dient der Reduktion der Akutsymptomatik und erstreckt sich über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Wochen. Die *Erhaltungstherapie* dient der Prävention eines Rückfalls einer subklinisch noch bestehenden Episode und wird vier bis sechs Monate nach der Akutbehandlung fortgesetzt. Die *Rezidivprophylaxe* wird bis zu mehreren Jahren aufrechterhalten und dient der Früherkennung und Prävention weiterer Episoden.⁵

Im Folgenden wird der Fokus auf den verschiedenen Therapiemöglichkeiten im Rahmen der Major Depression liegen, wobei die Pharmakotherapie im Mittelpunkt stehen wird. Auf die Therapiemöglichkeiten manischer Episoden wird ebenfalls eingegangen.

In den 1950ern kam es zu der glücklichen und eher zufälligen Entdeckung der Vorläufer zweier Hauptfamilien von **Antidepressiva**: Dem antimykobakteriellem *Iproniazid* - ein Monoaminoxidase Inhibitor (MAOI), welches ursprünglich in der Tuberkulosetherapie Einsatz fand sowie dem antihistaminergen *Imipramin* – einem trizyklischen Antidepressivum (TZA).²⁵⁹

Die antidepressive Therapie beruht auf der Annahme, dass die Hauptsymptome der Depression auf einen Mangel an katecholaminergen Neurotransmittern im synaptischen Spalt zurückzuführen sind. Substanzen, die die Konzentration von Katecholaminen im

synaptischen Spalt erhöhen, lindern die Symptomatik depressiv erkrankter Patienten und wirken somit antidepressiv.²²⁷

Antidepressiva wurden bisher in vier Gruppen eingeteilt: *Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA)*, *Monoaminoxidasehemmer (MAOI)*, *selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)*, sowie die sogenannten „*atypischen Antidepressiva*“ - eine sehr heterogene Restgruppe von Antidepressiva unterschiedlicher und teils unbekannter Wirkmechanismen. Fast allen Antidepressiva gemeinsam ist die Konzentrationserhöhung von Serotonin und/oder Noradrenalin (sowie evtl. Dopamin) im synaptischen Spalt über unterschiedliche Mechanismen. Die Neuentwicklungen weiterer Antidepressiva der letzten Jahre macht eine strikte Einteilung in die genannten Gruppen jedoch schwierig bzw. ein Hinzuziehen weiterer Gruppen notwendig.

Trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) sind nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer und leiten ihren Namen von der drei- bzw. vierfachen Ringstruktur ab. Zu den trizyklischen Substanzen dieser Klasse gehören: *Amitriptylin*, *Amitriptylinoxid*, *Clomipramin*, *Doxepin*, *Nortriptylin*, *Imipramin*, *Trimipramin* und *Desipramin*. Zu den Tetrazyklika zählen: *Mianserin* und *Maprotilin*. Neben der antidepressiven Therapie finden TZA Anwendung in der Schmerztherapie bei neuropathischen oder anderen chronischen Schmerzen (insbesondere Amitriptylin und Clomipramin), bei Angst- und Panikstörungen (Imipramin und Doxepin) sowie bei Zwangsstörungen und Phobien (Clomipramin). Die Wirksamkeit der TZA wurde für die Behandlung akuter depressiver Störungen anhand zahlreicher plazebokontrollierter Studien belegt.^{16,109,249} Tri- und tetrazyklische Antidepressiva hemmen unspezifisch die Wiederaufnahme von Noradrenalin sowie Serotonin aus dem synaptischen Spalt und antagonisieren zusätzlich histaminerge, muskarinische und α_1 -adrenerge Rezeptoren, was die Mehrzahl ihrer unerwünschten Nebenwirkungen erklärt. Initial wirken TZA stark sedierend und schlafinduzierend. Die anticholinerge Komponente führt v. a. bei älteren Menschen zu Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen und Tachykardie. Weiterhin können TZA Hypotonie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Sedierung und kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie orthostatische Hypotonie, Erregungsleitungsstörungen und Herzfrequenzanstieg²⁷⁷ verursachen. TZA mit starken serotoninagonistischen Eigenschaften (insbesondere Clomipramin) können in Kombination mit anderen Serotoninagonisten ein Serotonin-Syndrom (Fieber, Schwitzen, gastrointestinale Beschwerden, Tremor, Rigidität, Myoklonien, Gefahr von epileptischen Anfällen, Hyperreflexie, Agitiertheit und in schweren Fällen Verhaltens- und Bewusstseinsveränderungen) auslösen. Aufgrund ihrer Nebenwirkungen sind TZA heutzutage selten Mittel der ersten Wahl.

Monoaminoxidasehemmer (MAOI) steigern die Konzentration der Neurotransmitter in der Nervenzelle durch Hemmung der Deaminierung von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin. Zu den MAOI gehören der nicht-selektive MAO-Hemmer *Tranylcypromin* und der reversible selektive MAO-A-Hemmer *Moclobemid*. Sie zeigen sich insbesondere bei der atypischen Depression wirksam, wobei in der ambulanten Versorgung vorrangig Moclobemid Einsatz findet. Die akute antidepressive Wirksamkeit von Moclobemid wurde anhand zahlreicher klinischer Studien gegenüber Plazebo belegt.^{3,209,249} Es zeichnet sich durch geringere anticholinerge und orthostatische Reaktionen im Vergleich zu den TZA und durch ein geringeres pharmakodynamisches Interaktionspotential im Vergleich zu Tranylcypromin aus.^{242,249} Tranylcypromin erfordert eine konsequente tyraminarme Diät, bei deren Nichteinhaltung es zu Interaktionen mit Tyramin-haltigen Lebensmitteln (zum Beispiel: Käse und Wein) und damit zu schweren Interaktionsreaktionen wie Blutdruckkrisen kommen kann. Die Kombination von MAO-Hemmern mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern oder Clomipramin ist wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert.

Die Gruppe der **selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** (SSRI) erhöht die zentrale serotonerge Neurotransmission durch selektive Hemmung der Rückaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Über diesen Mechanismus wirken: *Fluvoxamin*, *Fluoxetin*, *Citalopram*, *Escitalopram*, *Sertralin* und *Paroxetin*. Die Wirksamkeit der SSRI bei der Behandlung der akuten depressiven Episode wurde in zahlreichen klinischen Studien gegenüber Plazebo gesichert.^{16,109,249} Eine 2009 veröffentlichte Meta-Analyse zeigte einen geringfügigen, aber signifikant höheren Therapieerfolg von Escitalopram gegenüber anderen SSRI und SNRI bei seltenerem Auftreten von Nebenwirkungen.¹⁷³ SSRI sind die am häufigsten verschriebenen Medikamente zur Therapie einer depressiven Störung. Einzelne Substanzen werden auch zur Behandlung von Panikstörungen (Citalopram, Escitalopram und Paroxetin), Zwangsstörungen (Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin) und Bulimie (Fluoxetin) eingesetzt. Häufig treten unter der Therapie mit SSRI anfänglich Agitiertheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Schwitzen, Diarrhoe und Übelkeit auf. Insbesondere bei Kombination mehrerer serotoninagonistischer Substanzen (z. B. in Kombination mit MAO-A-Hemmern oder Clomipramin) besteht die Gefahr der Entwicklung eines Serotonin-Syndroms. Selten können SSRI durch Hemmung der Serotinaufnahme in die Thrombozyten das Auftreten von Blutungen begünstigen. Des Weiteren inhibieren die SSRI Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin einzelne Cytochrom-P450-Isoenzyme, wodurch es zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommen kann. Dennoch zeichnen sich die SSRI durch eine größere therapeutische Breite als TZA bei gleicher Wirksamkeit

und besserer Verträglichkeit aus. In vielen Ländern gelten SSRI als Mittel der ersten Wahl.

Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) erhöhen die extrazelluläre Konzentration von Noradrenalin im synaptischen Spalt. Ein Wirkstoff dieser Gruppe ist *Reboxetin*. Es wird angewandt zur Therapie von depressiven Störungen, darunter speziell depressive Störungen mit Antriebshemmungen. Die Wirksamkeit von Reboxetin ist anhand plazebokontrollierter klinischer Studien gut belegt^{13,233,249} und wird der Wirksamkeit von SSRI und TZA gleich gestellt.¹³ Zu seinen häufigsten Nebenwirkungen zählen Schlaflosigkeit, Benommenheit, Mundtrockenheit, Übelkeit, Schwitzen sowie bei Männern Miktionsbeschwerden und Harnverhalt.²⁴⁹

Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin. Die akute antidepressive Wirksamkeit von *Venlafaxin*^{282,304} und *Duloxetin*^{77,78} wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen. Im Vergleich zu TZA und SSRI zeigen sie weitgehend ähnliche antidepressive Wirksamkeit.^{12,249} Nebenwirkungen der SSNRI umfassen: Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation, Schlafstörungen und Nervosität.

Mirtazapin zählt zu den **noradrenergen Antidepressiva** und wirkt über die Antagonisierung an präsynaptischen α_2 -Adrenorezeptoren. Seine Wirksamkeit wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen.^{49,64,107} Mirtazapin führt, über die von 5-HT_{1A}-Rezeptoren vermittelte serotonerge Aktivität, zu Sedierung und relativ häufig zu Gewichtszunahme.

Für die Auswahl des Antidepressivums sind Art der Depression, Suizidalität, Zielsymptome, Vorerfahrungen mit Antidepressiva und vor allem das Nebenwirkungsprofil entscheidend. Die anzustrebende Remission erreichen nach 8-wöchiger Behandlung nur circa 35 %, ¹⁷² nach erfolgloser Behandlung mit einem SSRI remittierten auf ein zweites Antidepressivum circa 25 %, ²⁸⁵ nach drei konsekutiven Antidepressivabehandlungen circa 65 %. ^{193,266} Aus diesem Grund sind zahlreiche Forscher noch immer auf der Suche nach neuen antidepressiv wirksamen Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen.

Einen neuen Ansatzpunkt liefert beispielsweise *Bupropion*. Dabei handelt es sich um einen **Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SDNRI)**. Nachdem Bupropion in Deutschland zuvor ausschließlich zur Raucherentwöhnung verwendet wurde, erhielt es 2007 die Zulassung als Antidepressivum. Da dies jedoch viele Jahre zuvor in den USA der Fall war, liegen inzwischen umfassende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor.^{65,107} Das Medikament ist insbesondere für Patienten mit Antriebsschwäche und A-

dynamie, Müdigkeit und Freudlosigkeit geeignet - entsprechend Symptomen, die vor allem mit einem Dopamin- und Noradrenalin-Mangel einhergehen.

Die Therapie mit **dopaminerg wirksamen Substanzen** stellt eine interessante Möglichkeit in der Behandlung therapieresistenter Depressionen dar. Bei Patienten mit bipolaren Depressionen sollte ein Einsatz von Dopaminagonisten jedoch nur in Kombination mit einem Stimmungsstabilisator durchgeführt werden,¹⁹³ da die Gefahr der Induktion einer manischen Phase (so genannter Switch) besteht. *L-Dopa* selbst weist keine ausreichende antidepressive Wirkung auf.¹⁹⁴ Es wirkt v. a. bei Depressiven mit psychomotorischer Hemmung und niedrigen Homovanillin-Spiegeln, wobei im Vergleich mit Standardantidepressiva eine rasche Besserung der psychomotorischen Hemmung zu beobachten war, während die Stimmung nicht wesentlich beeinflusst wurde.¹⁶³ Auch für die Dopaminagonisten *Pergolid* und *Pramipexol* konnte in unterschiedlichen Studien eine antidepressive Wirkung nachgewiesen werden.^{193,213,320}

Vice versa zeigten mehrfache Studien, dass die Aufnahme von Dopaminagonisten durch mehrtägige Einnahme verschiedenster Antidepressiva gesteigert werden konnte. So wiesen zum Beispiel Maj und Mitarbeiter²¹² nach, dass die Bindung des D₂-Agonisten *N-0437* durch die 14-tägige Behandlung mit Imipramin, Amitriptylin oder Mianserin im limbischen System gesteigert werden konnte. Später wiesen sie einen ähnlichen Anstieg der Bindung von *7-OH-DPAT* - einem D₃-Rezeptor-Agonist - im Nucleus accumbens nach 14-tägiger Einnahme von Imipramin, Amitriptylin, Mianserin oder Citalopram nach.²¹¹ Mit dem gleichen Agonisten wies die Arbeitsgruppe um Lammers¹⁸⁸ einen Bindungsanstieg im Nucleus accumbens nach 42 Tagen Einnahme von Amitriptylin oder Fluoxetin nach. Weitere Studien wurden mit dem D₂-Agonisten *Quinpirole* durch Klimek und Maj¹⁷⁶ und Rogoz und Dziedzicka-Wasylevka²⁷⁶ durchgeführt und erbrachten ähnliche Ergebnisse.

Zusammenfassend weisen uns diese Untersuchungen darauf hin, dass die längerfristige Verabreichung verschiedener antidepressiver Medikamente einen gemeinsamen Effekt aufzeigen: Eine erhöhte Bindungsaktivität von Dopamin-Rezeptoren im Nucleus accumbens. Es bleibt unklar, ob dieses Phänomen einen veränderten Rezeptorstatus oder eine veränderte Rezeptoranzahl reflektiert.¹¹² Der Einsatz von Dopaminagonisten stellt eine viel versprechende Perspektive in der Therapie depressiver Erkrankungen dar und bedarf weiterer kontrollierter Studien an größeren Patientenkollektiven.

Um die bei den meisten Patienten bestehende Unruhe zu lindern, verabreicht man ihnen neben einem Antidepressivum oft zusätzlich ein Sedativum. In der Regel handelt es sich dabei um **Benzodiazepine**. Durch Öffnung der Chloridkanäle und der damit verstärkten hemmenden Funktion GABA-erger Neurone (v. a. im limbischen System) wirken die Sedativa schlafinduzierend, sedierend, anxiolytisch, antiaggressiv, antikonvulsiv und muskelrelaxierend. Zu den Vertretern zählen u. a.: *Diazepam*, *Lorazepam*, *Midazolam*, *Nitrazepam*, *Cholarhydrat*, *Zolpidem* und *Zopiclon*. Unerwünschte Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Benommenheit, Verwirrtheit, paradoxe Reaktionen, antegrade Amnesie, Atemdepression und Abhängigkeit (psychisch und physisch).

Antikonvulsiva sind vor dem Hintergrund einiger gemeinsamer pathophysiologischer Veränderungen in der Epilepsie und der Depression eine Behandlungsalternative von klinischem und wissenschaftlichem Interesse. Antikonvulsiva greifen über eine Hemmung der Erregbarkeit von Neuronen oder über eine Hemmung der Erregungsweiterleitung im Zentralnervensystem ein. Auf molekularer Ebene können entsprechend der chemischen Heterogenität der Antikonvulsiva unterschiedliche Wirkmechanismen beobachtet werden. So führen beispielsweise Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Valproinsäure zu einer Inaktivierung von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen. In der Behandlung unipolarer therapieresistenter Depressionen kommen dabei vor allem Augmentationsstrategien zum Einsatz.²⁹⁴ Bisher haben sich die drei Antikonvulsiva *Carbamazepin*, *Valproat* und *Lamotrigin* bei der Behandlung insbesondere bipolarer affektiver Erkrankungen bewährt. Valproinsäure ist in retardierter Form als Phasenprophylaktikum zugelassen. Es zeigte die gleiche Wirksamkeit wie Lithium bei besserer Verträglichkeit.²⁹ Lamotrigin ist für die Prophylaxe depressiver Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen zugelassen und kann als Monotherapie bei vorrangig depressiven Verläufen eingesetzt werden. Carbamazepin erwies sich als Alternative bei Lithium-Non-Respondern wirksam und ist auch nur für diese Indikation zugelassen.

→ **Behandlung einer depressiven Episode mit psychotischen Symptomen**

Patienten mit psychotischer Depression, starker Agitiertheit und/oder Suizidalität sprechen schlechter auf TZA und MAOI an als nichtpsychotische Patienten. Eine zusätzlich zur Therapie mit Antidepressiva erfolgende Behandlung mit **Neuroleptika** (NL) wird als allgemein überlegen angesehen.^{249,340}

→ Behandlung einer depressiven Episode im Rahmen einer bipolaren Störung

Die medikamentöse Behandlung depressiver Episoden im Rahmen bipolarer Störungen wird kontrovers diskutiert. Sie sollte wegen der möglichen Provokation eines Umschlagens in eine Manie oder Zyklusbeschleunigung mit der Kombination aus einem Antidepressivum und stimmungsstabilisierender Medikation erfolgen,^{58,113} wobei auf erstere zum Teil verzichtet werden kann. TZA und insbesondere Venlafaxin sind mit einem höheren Risiko der Auslösung manischer Phasen verbunden, während SSRI diesbezüglich ein geringeres Risiko aufweisen.^{29,273} Stimmungsstabilisatoren stellen die Basistherapie in allen drei Therapiephasen dar.^{41,116} *Lithium* ist dabei das am meisten untersuchte Medikament, was sich sowohl in der Akutphase, als auch als Phasenprophylaktikum bewährt hat. Aber auch andere Stimmungsstabilisatoren wie *Valproat*, *Lamotrigin* und *Carbamazepin*, die als Antikonvulsiva in der Epilepsietherapie ihren Ursprung fanden, haben sich in der Therapie bipolarer Störungen (vor allem bei atypischer Symptomatik und Rapid Cycling) als wirksam erwiesen. Die antidepressive Wirkung von Lamotrigin bei bipolaren Depressionen konnte in neueren Studien jedoch nicht bestätigt werden.⁵⁶ Die Fortschritte der letzten Jahre und die Entwicklung atypischer Neuroleptika stellte das Therapiemanagement für bipolare Erkrankungen um.^{39,55} Neuroleptika der 2. Generation, wie zum Beispiel *Aripiprazol*, *Clozapin*, *Quetiapin*, *Risperidon*, *Ziprasidon* und *Olanzapin* werden eingesetzt um Patienten in einer akut manischen Episode zu stabilisieren.³³¹ Olanzapin beispielsweise ist antimanisch wirksam und (bei Patienten bei denen Olanzapin akut antimanisch wirksam war) als Phasenprophylaktikum zugelassen. Quetiapin befindet sich im Zulassungsprozess. Placebokontrollierte klinische Studien zeigten, dass NL der 2. Generation nicht nur in der manischen Episode, sondern auch in Langzeit-Prophylaxe wirksam sein können.³²⁷ Zwei kontrollierte Studien sprechen für eine gute Wirksamkeit von *Quetiapin* bei bipolarer Depression ohne Gefahr der Induktion einer manischen Symptomatik.^{57,324} Therapie der ersten Wahl bei leichten depressiven Episoden ist die Verabreichung eines Stimmungsstabilisators oder atypischen Neuroleptikums. Dafür kommen Lithium, Quetiapin oder in zweiter Linie Olanzapin in Frage. Auf eine antidepressive Therapie sollte wegen der möglichen Induktion manischer Episoden verzichtet werden. Bei der Therapie einer mittelschweren bis schweren depressiven Episode sollte insbesondere bei bestehender Suizidalität das Hinzuziehen von Bupropion bzw. eines SSRIs erwogen werden. Venlafaxin und trizyklische Antidepressiva sollten gemieden werden.²⁹ Die bis dato umfangreichste Studie zur Therapie bipolarer Störungen - die STEP-BP Studie – ergab, dass Antidepressiva keinen Vorteil in der Therapie bipolarer Störungen bringen. Hingegen erwies sich eine begleitende Psychotherapie als sinnvoll.²²⁶

Die Behandlung der manischen Episode im Rahmen einer bipolaren Störung folgt im Wesentlichen den Prinzipien der Therapie einer Manie (Therapie mit Lithium, Valproinsäure oder atypischen NL).

Neben der pharmakologischen, steht eine Vielzahl weiterer Behandlungsmöglichkeit für depressive Störungen zur Verfügung. Sie werden häufig parallel zur medikamentösen Therapie eingesetzt um Wirklatenzen zu überbrücken und unterstützend zu wirken. Zu den wichtigsten nicht-medikamentösen Therapien zählen: die **Schlafentzugstherapie**,^{6,192} die umstrittene **Elektrokonvulsionstherapie**,¹⁰⁹ die in Deutschland nicht zugelassene **repetitive transkranielle Magnetstimulation**,¹¹¹ die vor allem bei saisonal-abhängigen Depressionen indizierte **Lichttherapie** sowie **neurochirurgische** (stereotaktische Entfernung fronto-limbischer Strukturen)²¹⁴ und **psychotherapeutische Verfahren**.¹⁹²

I.3 Neuroleptika

Neuroleptika - auch Antipsychotika genannt - bilden eine heterogene Gruppe antipsychotisch wirksamer Substanzen zur Therapie schizophrener und schizoaffektiver Psychosen. Aufgrund ihres umfangreichen Wirkspektrums werden sie zusätzlich in der Therapie bipolarer Störungen, schwerer und insbesondere wahnhafter Depressionen sowie bei chronischen Schmerzen eingesetzt.

I.3.1 Klassifikation der Substanztypen

Eine Einteilung der Neuroleptika (NL) ist nach ihrer chemischen Struktur, neuroleptischen Potenz oder Atypizität möglich:

Klassische Antipsychotika werden primär nach ihrer **chemischen Struktur** in

- Benzamide (z.B. Amisulpirid),
- Butyrophenone (z.B. Benperidol, Haloperidol),
- Diphenylbutylpiperidine (z.B. Fluspirilen, Pimozid),
- Phenothiazine: - mit aliphatischer Seitenkette
(z.B. Chlorpromazin, Promethazin),
- mit Piperidylseitenkette (z.B. Thioridazin),
- mit Piperazinylseitenkette (z.B. Fluphenazin, Perazin),
- Thioxanthene (z.B. Chlorprothixen, Flupenthixol) eingeteilt.

Einige neuere atypische Antipsychotika zeigen andere chemische Strukturen:

- Benzamide (z.B. Amisulpirid),
- Benzisothiazol-, Benzioxazol-Derivate (z.B. Ziprasidon, Risperidon),
- trizyklische Atypika (z.B. Clozapin, Zotepin, Olanzapin, Quetiapin),
- weitere Wirkstoffe (z.B. Aripiprazol).

Neuroleptika der ersten Generation lassen sich auch nach ihrer **Potenz** in niedrig- und hochpotente Medikamente einteilen (siehe Tabelle 2). *Niedrigpotente Neuroleptika* besitzen eine stark sedierende, vegetativ dämpfende und schlafanstoßende Komponente, während sie nur wenig auf psychotische Symptome einwirken. Im Gegensatz dazu wirken *hochpotente Neuroleptika* in hohem Maße antipsychotisch und weniger sedierend. Wichtig für konventionelle NL ist die Faustregel, dass eine hohe neuroleptische Potenz mit einem höheren Risiko für extrapyramidal-motorische Begleiterscheinungen, eine niedrige

Potenz mit stärkerer Sedierung und einem höheren Risiko vegetativer Nebenwirkungen einhergehen.

Inzwischen hat sich die Differenzierung in klassische und neuere, bzw. in so genannte **typische** und **atypische Neuroleptika** durchgesetzt. Die Unterscheidung zwischen „Typika“ und „Atypika“ ist wissenschaftlich jedoch nicht durchgängig schlüssig, so dass im internationalen Sprachgebrauch zunehmend der Begriff „Antipsychotika der 1. und 2. Generation“ verwendet wird.

Neuroleptika der 1. Generation

Die Anfang der 50er Jahre eingeführten Neuroleptika beruhigten Erregte, ohne sie einzuschläfern, vertrieben die psychotische Angst, unterdrückten Halluzinationen und lösten den Wahn. Pharmakologisch sind NL der 1. Generation Antagonisten des Dopamins am D₂-Rezeptor. Sie sind antipsychotisch wirksame Medikamente mit einer weitgehend einseitigen Wirkung auf die Positivsymptomatik der Schizophrenie, wobei die dopaminerge Blockade im limbischen System Korrelat der antipsychotischen Wirksamkeit ist. Daneben führt die dopaminerge Blockade im nigrostriatalen System gehäuft zur Entwicklung von extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS). Trotz umfangreicher Nebenwirkungen haben Antipsychotika der 1. Generation noch immer ihren Platz in der Therapie psychotischer Störungen.²⁰³

Zu den Antipsychotika der 1. Generation gehören u. a.:¹⁶⁵

Chloprothixen, Flupenthixol, Haloperidol, Levomepromazin, Promethazin, Sulpirid.

Neuroleptika der 2. Generation

Die ursprüngliche Definition von Atypizität umfasste, ausgehend von dem erstmals als atypisches NL kategorisiertem Prototyp Clozapin,¹⁴¹ folgende Kriterien für ein atypisches Antipsychotikum:

- Keine extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen in klinisch wirksamen Dosierungen,
- überlegene Wirksamkeit auf die primäre Negativsymptomatik ,
- überlegene Wirksamkeit bei therapieresistenten Patienten,
- fehlende Prolaktinerhöhung,
- gleichzeitige Blockade von zentralen Dopamin- und Serotoninrezeptoren.

Jedoch erfüllt bis heute keines der derzeit erhältlichen Präparate diese 1971 formulierten Kriterien für Antipsychotika der 2. Generation vollständig.^{102,200,278} Die Substanzgruppe ist strukturell und pharmakologisch sehr heterogen.

Zu den Antipsychotika der 2. Generation gehören u. a.:¹⁶⁵

Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon, Zotepin.

In zahlreichen Untersuchungen randomisierter klinischer Studien wurde die Wirksamkeit und teilweise auch Überlegenheit atypischer NL gegenüber Placebo und Antipsychotika der 1. Generation belegt.^{24,71,94,110,151,237,283,312} Speziell in Bezug auf die Negativsymptomatik zeigten sich atypische NL (v. a. Risperidon und Olanzapin) in zahlreichen Studien als vorteilhaft.^{168,231} Auch in der Therapie manischer Episoden im Rahmen bipolarer Erkrankungen erwiesen sie sich im Vergleich zu Placebo und Lithium als gut wirksam.^{39,221,331} Eine Übersicht über die Wirksamkeit atypischer NL bei der Therapie affektiver Störungen bietet Tabelle 2. Das Vorkommen extrapyramidal-motorischer Störungen unter der Therapie atypischer NL ist seltener als unter konventionellen Neuroleptika¹¹⁰ und die Verträglichkeit aus Sicht der Patienten besser.^{138,246} Die Datenlage ist jedoch nicht eindeutig. Zahlreiche Autoren kritisieren Studien mit zu hohen Vergleichsdosen für NL der 1. Generation und betonen die Unterschiede zwischen den verschiedenen atypischen NL, von denen sich nicht alle durch verbesserte Wirksamkeit, Verträglichkeit und geringfügigere EPS auszeichnen.^{102,110,263} Zudem kommt es unter der Therapie mit atypischen NL zu weiteren unerwünschten Wirkungen, die bei der Therapie mit klassischen NL weniger bedeutsam sind.

Diese kontroversen Ergebnisse waren Grund für die Initiierung fünf umfangreicher Doppelblind-Studien in den letzten Jahren zur Untersuchung der Unterschiede von Neuroleptika der 1. und 2. Generation in der Therapie schizophrener Patienten: Die CATIE- (Clinical Antipsychotic Trial for Intervention Effectiveness²⁰⁴), CUTLASS- (Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia¹⁵⁸), EUFEST- (European First Episode Schizophrenia Trial¹⁶⁰), CAFE- (Comparison of Atypicals for First Episode Schizophrenia²²⁰) und die TEOSS-Studie (Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders³⁰³). Untersucht wurden Unterschiede hinsichtlich Abbruchrate, Wirksamkeit und Lebensqualität, wobei sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen atypischen und typischen NL, jedoch Unterschiede innerhalb der atypischen NL zeigte. Diese und andere Untersuchungsergebnisse gaben Anlass zur Verunsicherung, sowohl bei Patienten als auch bei Ärzten. Im Rahmen zweier großer statistischer Analysen wurden im Jahr 2008 und 2009 von Leucht und Mitarbeitern¹⁹⁹ sowie von der „World Psychiatry Association Section on Pharmacopsychiatry“³²¹ 150 bzw. 1600 kontrollierte, randomisierte, doppel-blinde Studien zum Unterschied der klassischen und atypischen Neuroleptika verglichen und ausgewertet. Sowohl die Gruppe der klassische NL als auch die der Atypika zeigten sich sehr heterogen mit maßgeblichen Unterschieden ihres Nebenwirkungsprofils. Neuroleptika der 2. Generation erwiesen sich bezüglich der Therapie negativer, depressiver und kognitiver

Symptome als besser wirksam. Sie lösten weniger EPS und Spätdyskinesien, hingegen mehr metabolische Störungen aus. In der Wirksamkeit gegen Positivsymptome erwiesen sich NL der 2. Generation als gleichwertig bzw. teilweise (Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon) überlegen gegenüber Antipsychotika der 1. Generation.

Substanz	Wirksamkeit bei
<i>Amisulprid</i>	- primärer Negativsymptomatik mit Affektverflachung, emotionalem und sozialem Rückzug ^Z - Hinweise auf Wirksamkeit bei Dysthymie und Double Depression
<i>Aripiprazol</i>	- Positiv- und Negativsymptomen sowie depressiven Symptomen - mäßig schweren bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung ^Z - Phasenprophylaxe manischer Episoden (bei überwiegend manischen Episoden, die akut auf Aripiprazol ansprechen) ^Z - Hinweise auf Wirkung als Add-On Medikament bei unipolarer Depression
<i>Clozapin</i>	- Hinweise auf Wirksamkeit bei therapierefraktären affektiven Störungen und schizoaffektiven Störungen, insbesondere vom bipolaren Subtyp - Hinweise auf antisuizidale Wirksamkeit bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung
<i>Olanzapin</i>	- mäßig schweren bis schweren manischen Episoden ^Z - Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung (deren manische Phasen auf Olanzapin angesprochen haben) ^Z
<i>Quetiapin</i>	- mäßig schweren bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen als Monotherapie oder in Kombination mit Lithium bzw. Valproat ^Z - depressiven Episoden bei bipolaren Störungen ^Z - Phasenprophylaxe der bipolaren Störung (für Patienten die akut bereits auf die Behandlung mit Quetiapin angesprochen haben) ^Z
<i>Risperidon</i>	- Akutbehandlung mäßig schwerer bis schwerer manischer Episoden im Rahmen bipolarer Störungen ^Z - Hinweise für Wirksamkeit bei therapieresistenter Depression (im Rahmen einer Augmentationsstrategie) - Hinweise für Wirksamkeit zur Phasenprophylaxe bipolarer Störungen und depressiver Störungen im Rahmen uni- und bipolarer affektiver Störungen und schizoaffektiver Störungen
<i>Ziprasidon</i>	- manischen oder gemischten Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad bei bipolaren Störungen ^Z - Hinweise auf Wirksamkeit bei schizoaffektiven Störungen und schweren Depressionen mit psychotischen Symptomen
<i>Zotepin</i>	- Hinweise auf Wirksamkeit bei wahnhafter Depression als Monotherapie oder in Kombination mit Antidepressiva - Hinweise auf Wirksamkeit bei Manie

Tabelle 2 **Wirksamkeit und Zulassungsstatus ausgewählter atypischer Neuroleptika für affektive Störungen**^{29,99}

^Z.....Zulassung der Substanz

I.3.2. Grundlagen neuroleptischer Wirkung

Neuroleptika wirken unterhalb der Schwellendosis vorwiegend tranquillisierend, mindern affektive Erregung und bewirken in unterschiedlichem Maße Sedierung und Schlafförderung. Während sie oberhalb der neuroleptischen Schwellendosierung vor allem Positivsymptome wie Sinnestäuschungen, Wahnideen und Halluzinationen entgegen wirken. Einige atypische NL haben darüber hinaus auch eine verbesserte Wirkung auf die so genannte Negativ-Symptomatik (Affektverflachung, Anhedonie, gedankliche und sprachliche Verarmung, Antriebsstörung und soziale Rückzugstendenzen).

Der Wirkmechanismus der Neuroleptika ist heterogen. Als gesichert gilt heute, dass die Wirkung von NL auf einem Eingreifen in die synaptische Erregungsübertragung innerhalb des Gehirns beruht, wobei alle derzeitigen NL die Übertragung des Neurotransmitters *Dopamin* hemmen. Zusätzlich können sie mit Rezeptoren für *Serotonin*, *Acetylcholin*, *GABA*, *Histamin*, *Glutamat* und *Noradrenalin* interagieren.³¹⁷

I.3.2.1 Dopaminerge Wirkmechanismen

Durch den Botenstoff Dopamin können im Gehirn psychotische Positiv-Symptome hervorgerufen werden.³¹⁴ Ziel einer neuroleptischen Pharmakotherapie ist die Antagonisierung des Dopamins, speziell am D₂-Rezeptor im limbischen System (z. B. Nucleus accumbens und Hippokampus),^{187,216,314} was klinisch zu einer Reduktion der schizophrenen Positiv-Symptomatik führt.^{187,329}

Im Zentralnervensystem werden vier **dopaminerge Bahnsysteme** unterschieden. Sie stellen die Zielstrukturen der Neuroleptika dar (siehe Abbildung 2 und Tabelle 3).

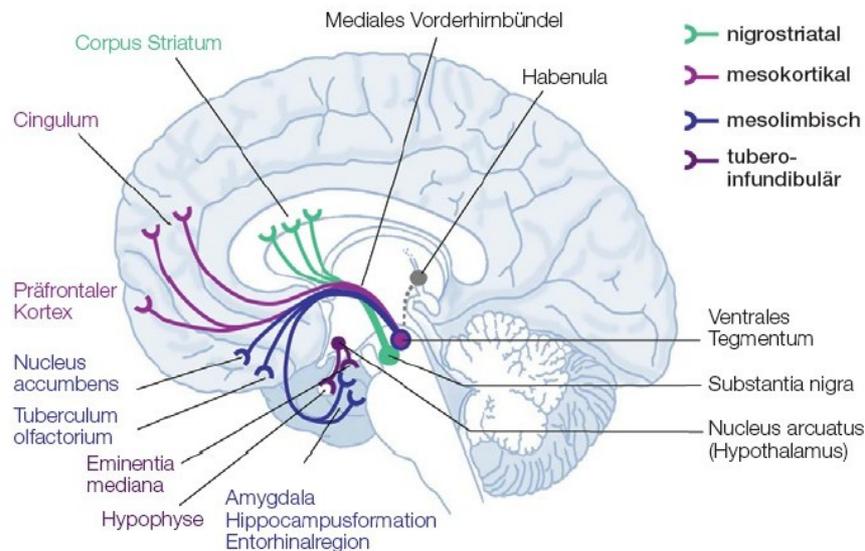


Abbildung 2 Darstellung der vier zentralnervösen dopaminergen Bahnen

Die *nigrostriatale Bahn* zieht von der Substantia nigra zum Corpus striatum. Dieses Bahnsystem verbindet die Basalganglien miteinander, ist verantwortlich für die Kontrolle der unwillkürlichen Motorik und wird mit den extrapyramidalen Nebenwirkungen der Neuroleptika in Verbindung gebracht.

Die *tuberoinfundibuläre Bahn* zieht vom Nucleus arcuatus des Hypothalamus zur Eminentia mediana, von wo Dopamin über Portalvenen zur Hypophyse gelangt, in der die Prolaktinsekretion gehemmt wird. Dieses System vermittelt die neuroendokrinen Nebenwirkungen (Prolaktinanstieg) der NL.

Die *mesolimbische Bahn* entspringt im mesenzephalen Tegmentum und zieht zu Teilen des limbischen Systems (Nucleus accumbens, laterales Septum, Nucleus amygdalae, limbischer Kortex, Hippokampus und Hypothalamus), welches als eine Schaltzentrale des Gehirns die funktionelle Integration sensorischer Informationen, affektiv-kognitiver Prozesse und autonomer sowie endokriner Funktionen sichert. Diese Bahn ist der Hauptangriffsort der NL und verantwortlich für die antipsychotische Wirkung.

Ebenfalls im lateralen Tegmentum (ventraltegmentale Zone des Hirnstammes) entspringt die *mesokortikale Bahn*, die im frontalen Kortex, im Gyrus cinguli und in der Regio entorhinalis endet. Die Bedeutung der mesolimbischen und mesokortikalen Bahn wird funktionell mit der Regulierung affektiver Funktionen sowie mit Lern- und Gedächtnisleistungen in Verbindung gebracht.

	Nigrostriatales System	Mesolimbisches System	Mesokortikales System	Tuberoinfundibuläres System
<i>Rezeptor</i>	D1, D2	D1, D2, D3, D4	D1, D2, D3, D4	D2
<i>Ursprung</i>	Substantia nigra	ventral-tegmentale Zone des Hirnstammes	ventral-tegmentale Zone des Hirnstammes	Nucleus arcuatus
<i>Endigung</i>	Corpus striatum (Ncl. caudatus und Putamen)	Nuclei amygdalae, Ncl. accumbens, Hippocampus	Cingulum, Cortex frontalis	Eminentia mediana
<i>pysiol. Funktion</i>	Überwachung der unwillkürlichen Motorik	Regulierung affektiver Funktionen, Gedächtnis, Lernen	Regulierung affektiver Funktionen, Gedächtnis, Lernen	Regulierung der Prolaktinsekretion
<i>Hyperaktivität</i>	Spätdyskinesien	Psychose (positive Symptome)	Psychose (neg. Symptome)	Prolaktinabfall
<i>Blockade</i>	EPS	Antipsychotische Wirkung	Wirkung auf Negativsymptome	Prolaktinanstieg

Tabelle 3 Physiologie und Pathophysiologie der dopaminergen Systeme²⁷¹

Die dopaminerge Aktivität wird über zwei unterschiedliche Rezeptorfamilien vermittelt: Die D₁-Familie (D₁- und D₅-Subtyp) und die D₂-Familie (D₂-, D₃- sowie D₄-Subtyp), wobei insbesondere Letztere für die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika von Bedeutung ist. Alle zurzeit verfügbaren NL blockieren D₂-Rezeptoren in unterschiedlich starkem Ausmaß. Im nigrostriatalen System existieren vorrangig D₁- und D₂-Rezeptoren nebeneinander in hoher Dichte. D₃- und D₄-Rezeptoren sind hingegen überwiegend in limbischen Regionen lokalisiert. Dagegen finden sich im tuberoinfundibulären System ausschließlich D₂-Rezeptoren.

Die Wirkungen auf das dopaminerge System sind bei akuter und bei chronischer Gabe eines Neuroleptikums unterschiedlich. Nach einer *akuten Applikation* werden die postsynaptischen Dopaminrezeptoren blockiert, wodurch aus den präsynaptischen Rezeptoren, die physiologischerweise die Dopaminausschüttung reduzieren, eine vermehrte Dopaminausschüttung in den synaptischen Spalt induziert wird. Nach *chronischer Applikation* kommt es jedoch zu einer Dauerdepolarisation der dopaminergen Neurone mit der Folge,

dass weniger Aktionspotentiale generiert werden (so genannter Depolarisationsblock) und somit auch weniger Dopamin ausgeschüttet wird.¹¹⁹ Mit einem Wirkeintritt ist nach ein bis zwei Wochen zu rechnen.⁴

Neben den dopaminergen Mechanismen spielt vor allem die **Serotonin-Rezeptorblockade** eine sehr wichtige Rolle. Der Blockade serotonerger Rezeptoren wird die Eigenschaft v. a. atypischer NL zugeschrieben, primäre Negativ-Symptome lindern und dopaminerg-induzierte extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen reduzieren zu können.^{197,318} Bisher wurden 14 verschiedene 5-HT-Rezeptorsubtypen identifiziert, die in sieben Rezeptorfamilien eingeteilt werden. Besondere Bedeutung kommt der Blockade des 5-HT_{2A}- und des 5-HT_{2C}-Rezeptorsubtypes zu, wobei Erstere für die Wirkung auf die Negativ-Symptomatik und die bessere EPS-Verträglichkeit verantwortlich ist. Durch die Blockade des 5-HT_{2C}-Rezeptors leiden Patienten unter Appetitssteigerung und Gewichtszunahme.

I.3.2.2 Rezeptorprofile als Basis neuroleptischer Wirkeigenschaften

Als wesentlich für die therapeutischen Effekte von klassischen wie auch atypischen NL wird deren Rezeptorbindungsprofil angesehen. Das therapeutische Wirkprofil der Antipsychotika wird im Wesentlichen durch die D₂-Rezeptorblockade (antipsychotische Wirkung) sowie die Blockade der 5-HT_{2A}-Rezeptoren (Wirkung auf Negativ-Symptomatik und EPS-Verträglichkeit) geprägt.^{186,224} Jedoch ist bislang noch unklar, ob hierfür ausschließlich der D₂-Rezeptor-Subtyp, das Affinitätsverhältnis zu den einzelnen Rezeptoren oder die räumliche Spezifität der Bindung von entscheidender Bedeutung ist.⁵³ Betrachtet man beispielsweise die Affinität verschiedener NL zu den Rezeptoren bzw. Rezeptorpaaren, ergeben sich große Unterschiede. Haloperidol, Flupentixol und Risperidon binden mit hoher Affinität an D₂-Rezeptoren, während Olanzapin und noch ausgeprägter Clozapin eine deutlich geringere Affinität aufweisen.¹⁵

Da sich Neuroleptika der 1. und 2. Generation in der Blockade von D₂-Rezeptoren lediglich durch verschiedene Affinitäten voneinander unterscheiden, werden zur Erklärung atypischer Wirkmechanismen zusätzliche Eigenschaften genannt. So scheint das therapeutische Potential atypischer Antipsychotika auch von dem Affinitätsverhältnis verschiedener Rezeptorpaare zueinander, insbesondere dem Verhältnis der Serotonin-5-HT₂- zu D₂-Rezeptorblockade abhängig zu sein¹⁸⁶ (siehe Tabelle 4). So besitzt Risperidon beispielsweise eine gleichermaßen hohe Affinität zum D₂- und 5-HT₂-Rezeptor. Clozapin hingegen zeichnet sich durch eine höhere Affinität zum serotonergen 5-HT₂- als zum dopaminergen D₂-Rezeptor aus, was für das seltene Auftreten EPS und der guten Wirksamkeit auf Ne-

gativ-Symptome verantwortlich gemacht wird.^{170,187,223} Auch das Verhältnis von der D₂- zur D₁-Blockade, von D₂- zur muskarinergen Blockade sowie von D₂- zur α-Rezeptor-Blockade wird als mitbestimmend für die atypischen Eigenschaften eines Neuroleptikums angesehen.

Substanz	Bindung an Rezeptoren						
	D ₁	D ₂	D ₃	5-HAT ₂	M ₁	α ₁	H ₁
<i>Amisulprid</i>	-	++	++	-	-	-	-
<i>Aripiprazol</i>	-	+++	+++	++	-	+	+
<i>Clozapin</i>	++	+	++	+++	+++	+	+++
<i>Haloperidol</i>	+	+++	+	-	-	++	-
<i>Melperon</i>	-	+	+	++	-	+	+
<i>Olanzapin</i>	++	+++	+	+++	+++	+	+++
<i>Pipamperon</i>	-	+	+	++	-	+	-
<i>Quetiapin</i>	+	+	+	+	-	+	++
<i>Risperidon</i>	-	+++	+	+++	-	++	+
<i>Ziprasidon</i>	+	++	++	+++	-	+	++
<i>Zotepin</i>	+	+++	++	+++	+	+++	+++

Tabelle 4 Substanzspezifische Rezeptorbindungsprofile ausgewählter Neuroleptika²⁹

I.3.3 Unerwünschte Wirkungen

64,5 % der mit Neuroleptika behandelten Patienten entwickeln unerwünschte Nebenwirkungen. Bei 41,5 % sind diese derart ausgeprägt, dass therapeutische Konsequenzen gezogen werden müssen.²⁹⁰

I.3.3.1 Nebenwirkungsspektrum

Antipsychotische Nebenwirkungen ergeben sich aus ihrem Wirkprofil auf die verschiedenen neuronalen Rezeptoren. Neuroleptika beeinflussen den Transmitterstoffwechsel in unterschiedlichen Hirnarealen, wodurch sie ein breites Spektrum an erwünschten und unerwünschten Wirkungen aufweisen (siehe Tabelle 5).

Ein wichtiger Wirkungsort des *Dopamins* ist das Nigrostriatum, welches an der Kontrolle der Körperbewegungen beteiligt ist und in dem durch eine Blockade mit NL **extrapyramidal-motorische Störungen** gebahnt werden.³¹⁴ Durch den dopaminergen Einfluss im Tuberoinfundibulum wird der Hormonkreislauf beeinflusst und kann zu **Prolaktin-Ausschüttungen** und damit zu **Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe, Gynäkomastie** und **sexuellen Funktionsstörungen** führen. Bei den atypischen Antipsychotika treten diese vor allem unter Amisulprid¹⁸² und Risperidon¹²⁴ auf.

Neben der Beeinflussung der Positiv- und Negativ-Symptome in der Schizophrenie, wirken vorrangig Antipsychotika der 2. Generation über eine *Serotonin-Rezeptor-Blockade* auch **appetitsteigernd** und führen zu **Gewichtszunahme**. Unter den atypischen NL sind Clozapin und Olanzapin mit dem höchsten Risiko einer Gewichtszunahme behaftet, während Ziprasidon und Quetiapin diese kaum verursachen und Risperidon etwa dazwischen liegt.^{199,339}

Auf *anticholinerge Mechanismen* sind **Mundtrockenheit, Akkomodationsstörung, Hypotonie, Tachykardie, Miktionsstörung** und **Obstipation** zurückzuführen. Auch Harnverhalten, Ileus, Glaukomanfall und **EKG-Veränderungen** wie etwa QTc-Verlängerung mit erhöhtem Risiko für kardiale Arrhythmien, T-Abflachung und ST-Streckensenkung wird der neuroleptischen Wirkung an den muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren zugeschrieben. QT_c-Verlängerungen sind bei allen Antipsychotika messbar, am stärksten jedoch bei Clozapin, gefolgt von Ziprasidon.^{35,131}

Zu den *histaminerg* vermittelten neuroleptischen Nebenwirkungen zählen **Sedierung, Appetitsteigerung** und **Gewichtszunahme**. In zahlreichen Kasuistiken wird über die Entwicklung oder **Verschlechterung einer Hyperlipidämie** sowie eines vorbestehenden **Diabetes mellitus** insbesondere unter Clozapin und Olanzapin, vereinzelt aber auch unter Quetiapin berichtet.^{114,180,342} Dabei erwiesen atypische NL generell ein höheres Diabetesrisiko als konventionelle Antipsychotika.²⁵⁴

Rezeptorblock	Therapeutischer Effekt	Unerwünschter Effekt
D_2	- Wirksamkeit bei Positiv-symptomatik	- extrapyramidal-motorische Störungen - endokrine Nebenwirkungen
$5-HT_{2/3}$	- Wirksamkeit auf Negativ-, Linderung Positivsymptomatik	- Hypotonie, Gewichtszunahme, Sedierung
$mACh$	- Milderung von EPS	- Mundtrockenheit, EKG-Veränderungen, Obstipation, Harnverhalten
H_1	- Sedation	- Sedierung, Gewichtszunahme
α_1	- evtl. antidepressiver Effekt	- orthostatische Dysregulation, Reflex-tachykardie
α_2	- evtl. psychomotor. Effekt	- Blockade antihypertensiver Effekte (von Clonidin, Methyl dopa u.a.)

Tabelle 5 Therapeutische und unerwünschte neuroleptische Effekte durch verschiedene Rezeptorblockaden²⁴⁷

Weitere neuroleptische Nebenwirkungen sind: das **maligne neuroleptische Syndrom**¹⁴³ sowie **Blutbildveränderungen**¹⁶² im Sinne von Leukopenie und Agranulozytose.

I.3.3.2 Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen

Bewegungsstörungen unter neuroleptischer Therapie kommt wegen ihrer Häufigkeit und der oft starken Beeinträchtigung des Patienten große praktische Bedeutung zu. Schmidt und Grohmann²⁹⁰ fanden in einer Untersuchung an 1107 Patienten in 64,5 % der Fälle unerwünschte Nebenwirkungen durch Neuroleptika. Weitaus am häufigsten unter den unerwünschten Nebenwirkungen waren extrapyramidal-motorische Störungen mit 29,2 %, welche die Patienten subjektiv am stärksten beeinträchtigen.

Die Klassifikation der motorischen Nebenwirkungen orientiert sich am zeitlichen Auftreten der Bewegungsstörungen nach Therapiebeginn. Zu den frühen Störungen mit einer Latenz von einem Tag bis zu drei Monaten rechnet man die **Frühdyskinesien**, das **Parkinsonsyndrom** und die **Akathisie**. Bei den späten Störungen, nach frühestens drei Monaten, handelt es sich vor allem um die **tardive Dyskinesie**, sowie seltener um das so genannte „**Pisa-Syndrom**“ und das „**Rabbit-Syndrom**“.

Frühdyskinesien sind durch unwillkürliche Muskelspasmen gekennzeichnet, die sich in Form von tortikollisartigen, choreatischen und athetoiden Bewegungen, Blickkrämpfen, Grimassieren, Trismus, Zungenkrämpfen, Schluck- und Sprechstörungen sowie Schlundkrämpfen äußern. Frühdyskinesien treten innerhalb der ersten Tage nach Beginn einer neuroleptischen Behandlung oder nach abrupter Dosiserhöhung auf, wobei circa 90 % davon in den ersten fünf Tagen und 50% bereits in den ersten zwei Tagen auftreten.²² Frühdyskinesien manifestieren sich grundsätzlich bei NL der 1. Generation häufiger als bei NL der 2. Generation.²⁰⁰ Die Häufigkeitsangaben der Frühdyskinesien unter Neuroleptikabehandlung differenzieren stark zwischen 2,1 und 29 %.^{169,245}

Das **parkinsonoide Syndrom** äußert sich in Form von Rigor, Tremor und Akinese. Es gleicht im Wesentlichen dem Bild des Morbus Parkinson und manifestiert sich zu 90 % innerhalb der ersten drei Monate nach Medikamenteneinnahme und in mehr als 50 % innerhalb der ersten vier Wochen²¹⁷ bei unterschiedlich individueller Disposition und abhängig von Neuroleptikapotenz und Dosis. Zu den Symptomen gehören: Hypokinesie, Tonuserhöhung, Sprechstörungen, Mikrographie, verkürzte Schrittlänge, Tremor und vegetative Symptome. Dosis- und altersabhängig entwickeln 29 bis 65 % der Patienten ein Parkinsonsyndrom (PS) unter Neuroleptika-Therapie.^{169,230,245} Die wirkungsvollste Therapie ist die Dosisreduktion. Ist dieses Vorgehen nicht möglich, kann der Wechsel von einem stark- auf ein mittel- bzw. schwachpotentes Neuroleptikum oder aber der Wechsel zu einem atypischen Neuroleptikum angezeigt sein. Alternativ werden Anticholinergika wie Bisperiden und Metixen oder Glutamat-Partialantagonisten wie Amantadin verwendet.

Die **Akathisie** beschreibt eine durch NL induzierte motorische Unruhe. Die Patienten klagen darüber, nicht stillsitzen (Akathisie) oder stehen bleiben (Tasikinesie) zu können. Am häufigsten tritt die Akathisie nach der ersten bis zur neunten Woche nach Therapiebeginn mit NL auf, und meist auch erst nach Manifestation eines PS. Sie umfasst zwei Symptomenkomplexe, einen subjektiven und einen objektiven.¹⁰³ Ersterer umfasst das Erleben quälend innerer Unruhe bzw. eines Bewegungsdranges. Die Unruhe wird körperlich empfunden. Die objektiven Symptome sind am besten als motorische Stereotypen zu bezeichnen. Die Patienten treten auf der Stelle, trippeln oder laufen auf und ab. Beim Sitzen schlagen sie die Beine wieder und wieder übereinander, „scharren“ oder stehen kurz auf und setzen sich wieder. Die Hände zupfen und zerren, die Arme werden ab- und adduziert. Die empirischen Daten zur Prävalenz streuen zwischen 14 und 32 %^{169,230,245} Am Anfang der Therapie sollte immer eine Dosisreduktion stehen. Eine weitere Möglichkeit ist die Begleittherapie mit einem Benzodiazepin (beispielsweise Lorazepam). Bei persistie-

render Akathisie sollte die Gabe kleiner Dosen eines zentral wirksamen β -Blockers (Propranolol) erwogen werden.

Als atypische und lokale Variante des Parkinsonsyndroms wird das **Rabbit-Syndrom** angesehen, da der feinschlägige Tremor der Kau- und Mundmuskulatur mit einer Frequenz von etwa 5/sec der des typischen Extremitätentremors beim Parkinson entspricht. Das Rabbit-Syndrom tritt mit einer Prävalenz zwischen 1,5 und 4,4 % meist erst spät im Zusammenhang mit einer NL-Therapie in Erscheinung.⁶³ Patienten mit einem Rabbit-Syndrom sprechen günstig auf eine Behandlung mit Anticholinergika an. Der Tremor ist nach Absetzen der Neuroleptika-Behandlung gewöhnlich reversibel.

Ebenso wie das Rabbit-Syndrom, ist auch das **Pisa-Syndrom** sehr selten und die Untersuchungen dazu rar. Das „Pisa“-Syndrom – besser Pleurothotonus – bezeichnet die Verdrehung und Neigung von Kopf und Rumpf zu einer Seite. Es gibt kaum große epidemiologische Studien zu diesem Syndrom, die Prävalenz wird generell als gering eingestuft. So wurden in der Literatur meistens ausschließlich Einzelfälle beschrieben.

Verzögert auftretende hyperkinetische Dauersyndrome, die als **Spätdyskinesie** oder **tardive Dyskinesien** bezeichnet werden, können bei der Behandlung mit nahezu jedem Neuroleptikum auftreten, bevorzugt jedoch bei klassischen.⁶⁷ Bei den meisten Patienten entwickeln sich Spätdyskinesien innerhalb der ersten drei Jahre, in Einzelfällen aber auch schon nach wenigen Monaten neuroleptischer Behandlung, oft aber erst nach Absetzen oder Dosisreduktion des über sehr lange Zeit gegebenen Neuroleptikums. Die Dyskinesien manifestieren sich meistens als monomorphe, repetitive und unwillkürliche Bewegungen der Zunge, der Lippen, der perioralen und periorbitalen Muskulatur. Die Extremitäten sind distal betont betroffen, meist in Form choreoathetotischer Bewegungen. Klinisch ähneln sie den unwillkürlichen Bewegungen der Chorea Huntington. Im Gegensatz zu den früher auftretenden EPS sind Spätdyskinesien in bis zu 50 %³⁴² irreversibel. Die Angaben zur Prävalenz sind umfangreich und schwanken zwischen 4 % und 13 %.^{230,280} Eine Metaanalyse von über 2700 Patienten ergab eine Prävalenz von 6,8 % für Entwicklung einer Spätdyskinesie unter der Therapie atypischer Antipsychotika.⁶⁷ Da Spätdyskinesien eine häufige, nicht selten irreversible Komplikation darstellen und die verfügbaren Therapiemöglichkeiten nur bei einem Teil der Betroffenen hilfreich sind, kommt der Prävention der Spätdyskinesien eine entscheidende Bedeutung zu. Erstes und wesentliches Prinzip ist die sehr langsame Reduktion und wenn möglich Beendigung der neuroleptischen Therapie bzw. Umsteigen auf ein NL der 2. Generation. Sollte wegen persistierender oder die Lebensqualität erheblich beeinträchtigender Hyperkinesen eine medikamen-

töse Behandlung notwendig werden, kommt zunächst der Einsatz einer noradrenergen Substanz (Propranolol, Clonidin) oder von Radikalfängern (Vitamin E) in Betracht. Sollten diese Therapieschritte nach vier bis sechs Wochen keinen Erfolg haben, empfiehlt sich der Übergang zu den nächsten Substanzen wie Clozapin und Tiaprid. GABAerge Substanzen (wie z. B. Baclofen und Benzodiazepine) werden hier aufgrund ihrer recht guten Besserungsquoten als Mittel der zweiten Wahl angeführt. Bei fortbestehender Therapieresistenz kann neben L-Dopa auch ein klassisches NL probiert werden.

I.4 Parkinson-Syndrom

Unter der Bezeichnung Parkinson-Syndrom (PS) wird eine Reihe von unterschiedlichen Krankheitsbildern zusammengefasst, die durch die Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor gekennzeichnet sind. Mit 80 % unzweifelhaft die häufigste und wichtigste Erkrankung unter den neurodegenerativen Störungen mit PS ist das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) mit einer Prävalenz von 100-200/100.000 Einwohnern in Deutschland. Aber auch im Rahmen anderer Erkrankungen sowie sekundär kann es zum Auftreten eines PS kommen:

- **sekundär:** medikamentös, toxisch, hypoxisch (multiple rezidivierende Apoplecies), metabolisch (Morbus Wilson), infektiös (viral - postenzephalitisch, bakteriell, parasitär) oder vaskulär bedingt,
- **familiär** (derzeit bekannte Formen: PARK1 bis 8, PARK 10 und 11),
- **atypisch:** Progressiv Paranukleäre Blickparese, Multisystematrophie, Corticobasale Degeneration, Frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus und Tauopathien, Lewy-Körperchen-Demenz.

Im Folgenden soll ausschließlich das Neuroleptika induzierte Parkinson-Syndrom behandelt werden. Dabei werden zunächst das klinische Bild, die auslösenden Substanzen und die Pathogenese im Vordergrund stehen. Anschließend wird auf prädisponierende Faktoren zur Entwicklung eines PS sowie auf die Therapiemöglichkeiten eingegangen.

I.4.1 Symptomatik

Das medikamentös verursachte PS gleicht im Wesentlichen dem Bild des Idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) und manifestiert sich zu 90 % innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Medikamenteneinnahme und in mehr als 50 % innerhalb der ersten vier Wochen^{22,217} bei unterschiedlich individueller Disposition und abhängig von Neuroleptikapotenz und Dosis. Zu den Symptomen gehören: Bradykinese, Rigor, Tremor, Gang- und Haltungsabnormalitäten, Sprechstörungen sowie Mikrographie. Charakteristischerweise entwickeln sich die motorischen Symptome im Gegensatz zum IPS beim NL-induzierten PS nicht unilateral sondern beginnen symmetrisch.²⁵⁶ Bei nur etwa einem Drittel der Fälle zeigen sich die motorischen Symptome einseitig, was die Abgrenzung zum IPS schwierig macht.

Die **Bradykinese** bzw. **Akinese** ist das zentrale Charakteristikum des PS und tritt bei circa 89 % der Patienten mit einem NL-induzierten PS auf.³¹⁵ Sie ist gekennzeichnet durch eine Verlangsamung der Initiation von Willkürbewegungen mit progressiver Abnahme von Geschwindigkeit und Amplitude bei repetitiven Aktionen (Bradykinese) und allgemeine Verarmung an spontanen, automatischen und Begleitbewegungen (Hypokinese), die sich bei komplexen Bewegungen am stärksten ausgeprägt zeigen. Besonders für die Frühdiagnose wichtig sind ein vermindertes Mitschwingen der Arme beim Gehen, ein kleinschrittiges Gangbild mit vielen Zwischenschritten in der Wendebewegung, Starthemmungen und die Unfähigkeit rasch stehen zu bleiben. Eine Hypomimie und Sprechschwierigkeiten lassen den Patienten beim oberflächlichen Betrachten teilnahms- und interesselos wirken. Pathophysiologische Hypothesen zur Akinese beziehen sich auf einen Output-Verlust aus dem Globus pallidus, eine gestörte dopaminerge Übertragung von der Substantia nigra zum Corpus striatum sowie dysfunktionelle Bahnen im Bereich des Nucleus accumbens und des mesokortikalen Systems.²⁰⁷

Rigor beschreibt einen erhöhten Muskeltonus, der im Unterschied zur Spastik in Flexoren und Extensoren im gleichen Maß ausgeprägt ist. Im Gegensatz zum IPS ist der Neuroleptika-induzierte Rigor meist bilateral ausgebildet. Klinisch lässt sich häufig das so genannte Zahnradphänomen auslösen: Eine - bei einer gleichmäßig vom Untersucher veränderten Gelenkstellung - auftretende plötzliche Tonusveränderung, wodurch eine ruckartige Bewegungsfolge entsteht. Studien zeigten, dass bei 90 % der mit einem klassischen hochpotenten Antipsychotikum in klinischer Dosierung behandelten Patienten (und damit deutlich häufiger als bei IPS-Patienten) ein Zahnradphänomen nachzuweisen ist.²⁵⁶ Der Rigor tritt gewöhnlich erst Tage bis Wochen nach den ersten Zeichen der Akinese auf. Der pathophysiologischen Basis des Rigors liegt eine erhöhte Aktivität niederer motorischer Neurone zugrunde, die Muskelfasern innervieren. Die Verbesserung des Rigors durch die Einnahme von Anticholinergika spricht für eine übermäßige cholinerge Aktivität und ein dopaminerges Ungleichgewicht im Corpus striatum.³⁶

Das dritte Kardinalsymptom des Parkinson-Syndroms - der **Tremor** - entsteht durch wechselnde Aktivierung antagonistischer Muskeln und betrifft vorrangig die distalen oberen Extremitäten, seltener Kinn, Kopf und Beine. Er wird intensiviert durch psychische Belastung, wird schwächer bei Bewegung der Extremität und verschwindet im Schlaf. Beim NL-induzierten PS ist der Tremor ein spät erscheinendes Symptom, beim Morbus Parkinson hingegen eines der ersten. Während insgesamt 60 % der Patienten mit NL-induziertem PS einen Tremor entwickeln, äußert sich dieser bei lediglich 30 % der Patienten als Frühzeichen. Im Vergleich dazu weisen Patienten mit einem IPS anfangs zu 50 %

und über den gesamten Krankheitsverlauf nahezu zu 100 % einen Tremor auf.²² Während der klassische Parkinontremor ein meist einseitig beginnender Ruhetremor mit einer Frequenz von vier bis sechs Hertz ist, manifestiert sich der NL-induzierte Tremor sowohl bilateral als auch höherfrequenter (acht bis zwölf Hertz). Er ist kein ausschließlicher Ruhetremor. Die neurophysiologische Basis des Tremors beim IPS wird mit der verringerten Aktivität dopaminerger Neurone im Corpus striatum in Zusammenhang gebracht.¹¹⁵

Ähnlich wie beim IPS fallen auch eine sich rasch entwickelnde **Hypomimie** und **Veränderung der Sprache** auf. **Freezingphänomene** (plötzliches Erstarren des gesamten Körpers) werden nur selten beobachtet. Neben dem PS stellen auch *Dystonie* und *Akathisie* häufige Neuroleptika-induzierte extrapyramidal-motorische unerwünschte Wirkungen.

I.4.2 Auslösende Substanzen

Eine Reihe unterschiedlicher Wirkstoffe können ein Parkinson-Syndrom auslösen (siehe Tabelle 6). Zu den häufigsten zählen Antipsychotika, Calciumantagonisten und Antiemetika.

Wirkstoff	Gruppe	Indikationsgebiete
<i>Haloperidol, Flupenthixol, Sulpiridin, Fluspirilen</i>	Neuroleptika	Unruhe- und Erregungszustände, Psychosen, Schizophrenie, bipolare Störungen
<i>Flunarizin, Cinnarizin</i>	Ca ²⁺ -Antagonisten	Schwindel, Migräne, Gleichgewichts- und Hirndurchblutungsstörungen
<i>Metoclopramid</i>	Antiemetikum	Motilitätsstörungen, Übelkeit, Erbrechen
<i>Amitriptylin, Imipramin</i>	trzykl. nAntidepressiva	Depression, Panik- und Angststörungen
<i>Lithium</i>	Phasenprophylaktikum	Manisch-depressive Erkrankungen, Cluster-Kopfschmerz
<i>Reserpin</i>	Antihypertensivum	Hypertonie, ursprünglich Schizophrenie
<i>Valproinsäure</i>	Antikonvulsivum	Epilepsie, Depression

Tabelle 6 Parkinson-Syndrom auslösende Substanzen, deren Substanzgruppe und Indikationsgebiete

Die häufigste Ursache für ein sekundäres PS stellen **Neuroleptika** dar. Das NL-induzierte PS findet sich je nach Alter, Geschlecht und Prädisposition des Patienten sowie Dosis, Typ und Potenz des Neuroleptikums bei 5 bis 60 % aller behandelten Patienten. Diese Zahlen gelten vor allem für NL der 1. Generation, unter denen 30 bis 60 % der Patienten ein Neuroleptika-induziertes PS entwickeln. Neuroleptika der 2. Generation zeichnen sich durch ein selteneres Auftreten extrapyramidal motorischer Störungen aus. Circa 5 bis 30 % aller mit atypischen NL behandelten Patienten leiden unter einem PS.^{62,322}

Auch wenn Neuroleptika der neuen Generation nicht ihrer ursprünglichen Definition von 1971,¹⁴¹ welche das Fehlen extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen beinhaltete, entsprechen, so zeichnen sie sich durch wesentlich selteneres Auftreten von EPS aus. Beispiele dafür sind: Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon. Hingegen lösen klassische NL wie Haloperidol, Flupenthixol, Sulpiridin und Fluspirilen öfter EPS aus. Ein ähnlicher Unterschied besteht zwischen den niedrig- und hochpotenten NL. Niedrigpotent und damit weniger EPS auslösend sind u. a. Sulpirid und Chlorprothixen. Hochpotent und mit einem erhöhten Risiko für EPS behaftet sind Haloperidol, Benperidol und Pimozid.

Metoclopramid ist ein gut wirksames, zumeist gut verträgliches und darum häufig eingesetztes Antiemetikum bei Übelkeit und Magenbeschwerden jeglicher Art. Abhängig von Dauer der Einnahme sowie Prädisposition des Patienten kann es unter der Therapie mit dem Dopaminantagonisten Metoclopramid zur Entwicklung eines PS kommen.²³⁵

Calcium-Antagonisten wie Flunarizin und Cinnarizin werden zur Behandlung von Migräne, Schwindel, Gleichgewichts- und Hirndurchblutungsstörungen eingesetzt. Ein durch diese Medikamente ausgelöstes Parkinsonoid kennzeichnet sich vor allem durch Dyskinesien und Akathesie.²⁵⁰

Auch unter **Lithium**,³³³ antikonvulsiver Therapie mit **Valproinsäure**,^{210,274} antihypertensiver Therapie mit **Reserpin**⁷⁴ und antidepressiver Therapie mit **Trizyklika** wie Amitriptylin und Imipramin⁷ kann es zu dem klinischen Bild eines PS kommen.

I.4.3 Pathogenese

Die angenommene neurophysiologische Basis des Neuroleptika-induzierten Parkinson-Syndroms liegt in der Blockade postsynaptisch dopaminergere D₂-Rezeptoren, die sekundär zu einem Mangel des Neurotransmitters Dopamin in nigrostriatalen und mesolimbischen Bereichen führt.⁶¹ Nach Blockade von etwa der Hälfte der dopaminergen Neurone kommt es zu Fehlfunktionen des sensomotorischen Basalganglienkreises mit der typischen Trias Muskelrigor, Tremor und Bradykinese.^{32,144} Zu den Kernen der Basalganglien zählen das Corpus striatum (bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen), Globus Pallidus mit einem internen und externen Segment, Nucleus subthalamicus, Nucleus ruber und die Substantia nigra mit ihren zwei Teilen Pars compacta und Pars reticularis (siehe Abbildung 3). Davon bilden das Corpus striatum, der Globus pallidus, die Substantia nigra und der Nucleus subthalamicus einen Regelkreis zur Bewegungssteuerung, in welchem Bewegungsinitiationen aus dem Kortex bearbeitet, Störimpulse herausgefiltert und Bewegungen hinsichtlich Ausmaß, Richtung, Kraft und Geschwindigkeit gesteuert werden. Beim PS gerät dieser Regelkreis durch die Blockade von D₂-Rezeptoren der nigrostriatalen dopaminergen Neurone aus dem Gleichgewicht, wodurch motorische Symptome entstehen.

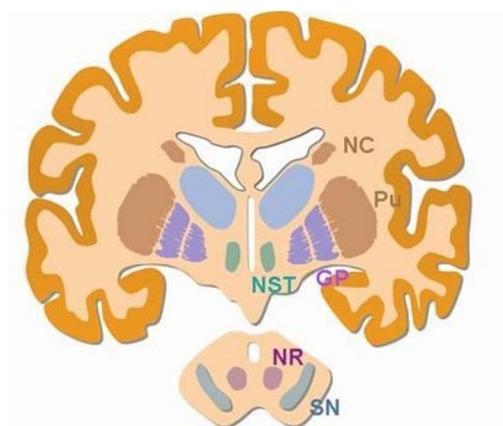


Abbildung 3 Schematische Darstellung der Basalganglien im coronaren Schnitt
 NC: Nucleus caudatus, Pu: Putamen, GP: Globus pallidus, NST: Nucleus subthalamicus, NR: Nucleus ruber, SN: Substantia nigra.

Das PS ist jedoch keine reine Dopamin-Mangel-Krankheit. Während die dopaminerge Rezeptorblockade innerhalb von Minuten bis Stunden vollzogen ist, tritt das PS erst nach einigen Tagen bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Eine mögliche sekundäre Folge der Dopaminblockade im nigrostriatalen Bereich ist nicht nur ein Mangel dopaminergere Aktivität sondern auch die daraus folgende übermäßige cholinerge Aktivität.¹¹⁵ Post mortem-Untersuchung wiesen bei Patienten mit IPS histologische Abnormalitäten auch im

cholinergen Nucleus basalis Meynert, im noradrenergen Locus coeruleus und in den serotonergen Raphe-Kernen nach.^{43,157}

I.4.4 Risikofaktoren

Nicht jeder Patient entwickelt nach dauerhafter Einnahme von Antipsychotika ein Parkinson-Syndrom. Das Auftreten ist abhängig sowohl von Dosis, Typ und Potenz des Neuroleptikums als auch von Alter, Geschlecht und Prädisposition des Patienten.

Die am besten untersuchten **Patienten-abhängigen Risikofaktoren** sind das Alter und Geschlecht.⁵⁹ In einer Studie von Hardie und Lees¹³⁰ zeigte sich eine direkte Proportionalität der Prävalenz des NL-induzierten PS (genau wie die des IPS) zum Alter der Patienten zwischen 40 und 80 Jahren. Während das IPS Männer und Frauen in gleicher Häufigkeit betrifft, wurde für das NL-induzierte PS eine Dominanz des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen beschrieben. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch unbekannt.

Genforschungen von Güzey und Mitarbeiter¹²¹ haben eine Assoziation zwischen der Entwicklung medikamentös induzierter EPS und dem Vorkommen des Taq1A A1 Allels auf dem Dopamin D₂ Rezeptor (**DRD2**) und dem VNTR 9-repeat-Allel auf dem Dopamintransporter (**DAT1**) gefunden. Bei dieser Studie entwickelten von 119 schizophrenen mit Antipsychotika therapierten Patienten 63 EPS, 56 blieben symptomfrei. Alle Patienten wurden hinsichtlich der Polymorphismen ihrer Dopamin- und Serotoninrezeptoren und -transporter genotypisiert. Das Ergebnis zeigte ein signifikant verstärktes Vorkommen des Taq1A A1 Allels auf dem DRD2 (16 gegen 7 %) und des DAT1 VNTR 9-repeat-Allels (42 gegen 28 %) auf dem DAT1 bei den 63 Patienten mit EPS. Die genauen biologischen Pathomechanismen, die diesen Erkenntnissen zugrunde liegen sind unbekannt, jedoch kann angenommen werden, dass Patienten mit dem genannten Genotyp unter antipsychotischer Therapie ein erhöhtes Risiko in sich tragen EPS zu entwickeln.

Nach Hippus und Stille wurden **Neuroleptika** der neuen Generation mithilfe des Prototyps Clozapin unter anderem durch fehlende extrapyramidale Nebenwirkungen definiert. Jedoch wird dieser Definition keines der heute auf dem Markt erhältlichen NL gerecht. Auch NL der neuen Generation können EPS verursachen, wenn auch seltener und in geringerem Maße als die klassischen NL. Zudem lassen sie sich nach ihrer Potenz in niedrig-, mittel- und hochpotente Neuroleptika einteilen. Für konventionelle NL gilt die Faustregel: je höher die neuroleptische Potenz, desto höher das Risiko für die Entwicklung von

EPS. Schließlich ist das Auftreten von EPS zusätzlich abhängig von der Dosierung des Neuroleptikums. Die neuroleptische Schwelle ist definiert als die Mindestdosis, die zur Erreichung einer antipsychotischen Wirkung erforderlich ist und bei der es gleichzeitig erstmalig zu einer feinmotorischen extrapyramidalen Hypokinese kommt, die somatisch durch die Veränderung der Handschrift erkennbar wird. Der Handschriftentest nach Haase¹²² kann als Hilfsmittel zur optimalen Dosiseinstellung von NL eingesetzt werden. Prinzipiell gilt, dass das Risiko für EPS bei einer Tagesdosis von weniger als 6mg nur sehr gering und bei mehr als 10mg stark erhöht ist. Das Ansprechen auf Antipsychotika ist jedoch von Patient zu Patient verschieden.

I.4.5 Therapie

Der Therapie Neuroleptika-induzierter Bewegungsstörungen kommt aufgrund deren Häufigkeit und der zumeist starken Beeinträchtigung für die Patienten eine große Bedeutung zu.

Die effektivste Therapie, soweit dies der psychopathologische Befund erlaubt, ist die **Dosisreduktion** bzw. das **Absetzen** des Antipsychotikums. In der Regel kommt es danach innerhalb von Tagen oder aber zumindestens innerhalb weniger Wochen zum Rückgang der Klinik. Sollte dies nicht möglich oder wirkungslos sein, sollte der **Wechsel** zu einem atypischen NL erfolgen.

Medikamentös stehen **Anticholinergika** wie Biperiden und Metixen zur Verfügung, welche jedoch aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums nicht über unnötig lange Zeit eingenommen werden sollten. Der **Glutamat-Partialantagonist** Amantadin zeigte in verschiedenen Studien die gleiche Wirksamkeit wie Anticholinergika bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit.¹¹ Als eigener Therapieansatz kann **Tiaprid** angesehen werden, das zum einen zur Behandlung NL-induzierter Bewegungsstörungen und zum anderen auch bei Chorea Huntington eingesetzt wird. Es ist strukturell mit dem Sulpirid verwandt, das als Antipsychotikum verwendet wird.

I.5 Das olfaktorische System

Der Mensch ist in der Lage, tausende von Gerüchen wahrzunehmen und zu unterscheiden. Ein intaktes Riechvermögen bewahrt uns nicht nur vor dem Verzehr verdorbener Speisen und dient als Warnsystem bei Brand- oder Gasgeruch, es trägt auch über die Aromawahrnehmung bei der Nahrungsaufnahme maßgeblich zu unserer Lebensqualität bei. Der Geruchssinn hat eine stark emotionale Komponente und spielt eine wichtige Rolle im Bereich der sozialen Beziehungen.

Im Mittelpunkt dieses Kapitels wird die Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems sowie die unterschiedlichen Störungen und dessen Diagnostik stehen.

I.5.1 Anatomie und Physiologie des Riechens

Der Geruch (lat. *olfactus*) ist die Interpretation der Sinnes-Erregungen, die von Chemozeptoren der Nase an das Gehirn eines Lebewesens geliefert werden.

Die meisten Duftstoffe aktivieren simultan sowohl das olfaktorische als auch das trigeminale System. Letzteres ist für die somatosensorische Innervation der Mund- und Nasenschleimhaut verantwortlich. Der zweite Ast (V_2) des Nervus trigeminus - der Nervus maxillaris - ist für die sensible Innervation der Nasenhöhle zuständig. Mit unspezifischen freien Nervenenden werden sowohl Reizstoffe (Rauch, Säuren, Ammoniak, etc.) als auch Duftstoffe in hohen Konzentrationen wahrgenommen.^{96,306}

I.5.1.1 Lage und Struktur des olfaktorischen Epithels

Riechen beginnt in **Regio olfactoria** der Nasenschleimhaut. Bei der physiologischen Ruheatmung gelangen lediglich 5 bis 10 % der Einatemluft zur Regio olfactoria, wohingegen bei gezieltem Schnüffeln sich dieser Anteil auf rund 20 % steigern lässt, was bei speziellen Riechtestverfahren ausgenutzt wird. Das olfaktorische Epithel kleidet ein ungefähr 2,5 cm² großes Gebiet aus,¹⁰⁰ das sich kraniodorsal der mittleren Nasenmuschel befindet.

Die Regio olfactoria besteht aus einem mehrreihigen Sinnesepithel, in dem sich Rezeptor-, Stütz- und Basalzellen finden (siehe Abbildung 4). **Basalzellen** sind Ersatz- bzw. Vorläuferzellen der Rezeptorzellen aus denen sich in circa 35 bis 60 Tagen die neuen Riechsinneszellen entwickeln. Die **Stützzellen** erstrecken sich von der Basallami-

na bis zur Oberfläche. Sie fixieren die Dendriten der olfaktorischen Rezeptorneurone. Die **olfaktorischen Rezeptorneurone** (ORN) sind die einzigen Neurone des menschlichen Körpers, die mit der Außenwelt in direktem Kontakt stehen und den Beginn der olfaktorischen Signaltransduktionskette darstellen. Sie sind bipolar aufgebaut: Apikal erstreckt sich ein Dendrit bis auf die Oberfläche des Epithels, der mit einer zilienbesetzten Verdickung (Riechkolben) endet. Am unteren Pol des Zellkörpers zieht ein Axon durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale zu den Bulbi olfactorii und leitet die elektronischen Impulse nach zentral weiter. Da die ORN die Erregung selbst zum ZNS leiten, werden sie als *primäre Neurone* bezeichnet.

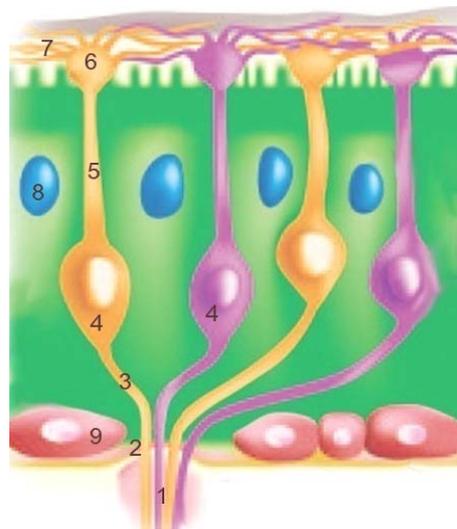


Abbildung 4 Querschnitt des olfaktorischen Sinnesepithels des Menschen (um 180° gedreht)²⁰⁶

- 1) Fila olfactoria, 2) Basalmembran, 3) Axon der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN),
- 4) ORN, 5) Dendrit des ORN, 6) Riechkolben, 7) rezeptorbesetzte Zilien, 8) Stützzellen,
- 9) Basalzellen

Die Dendriten der ORN enden distal mit fünf bis zehn unbeweglichen Zilien in einer mukösen Schicht an der Oberfläche des Epithels. Auf den Zilien befinden sich **olfaktorische Rezeptoren** (OR). Nach dem heutigen Forschungsstand ist davon auszugehen, dass das menschliche Geruchsorgan circa eintausend unterschiedliche OR besitzt.^{81,88,236} Sie zeigen keine Selektivität für einzelne Duftstoffe, sondern verschiedene Duftstoffe binden mit unterschiedlicher Affinität an einem olfaktorischen Rezeptor.^{14,355} Jeder Duftstoff wird also entsprechend seinen chemischen Eigenschaften nicht nur von einem, sondern in der Regel von mehreren OR erkannt. ORN, die denselben Rezeptor exprimieren, projizieren über ihre Axone auf gemeinsame Glomeruli in den Bulbus olfactorius.²⁰ Dies wiederum führt zu einem spezifischem Aktivitätsmuster der Glomeruli für jeden einzelnen Duftstoff.³³⁰ Dieses geruchsspezifische Aktivierungsmuster gilt als die Grundlage der Kodierung von Gerüchen.²¹⁵ Im auditorischen und visuellen System werden die Rezeptorzelleigenschaften über ihre genaue Position im sensorischen Epithel kodiert. Eine derartige

topografische Abbildung der wahrgenommenen Umwelt findet sich beim Geruchssinn dagegen nicht. Die topografische Organisation der OR innerhalb des olfaktorischen Epithels wurden nur teilweise identifiziert.^{50,272}

I.5.1.2 Intrazelluläre Signaltransduktion

Olfaktorische Rezeptoren (OR) werden beim Menschen mit circa eintausend Genen (circa 600 davon aktiv) verschlüsselt,⁵¹ wobei die Bindungsdomäne den variablen Teil des gesamten zu exprimierenden Proteins ausmacht. Diese Proteine bestehen aus rund eintausend Aminosäurebausteinen und winden sich siebenmal durch die Membran. Sie gehören deshalb zu der Familie der 7-Transmembran-Proteine (**7TM-Proteine**). Bei Kontakt eines mit seiner chemischen Struktur in die Bindungsregion des 7TM-Rezeptors passenden Duftmoleküls, wird durch die intrazellulär gelegenen Rezeptoranteile ein so genanntes G_{olf} -Protein (olfaktorisches Guaninnucleotidmonophosphat-bindendes Protein) aktiviert, welches seinerseits die an der Innenseite der Zellmembran gelegene Adenylatcyclase aktiviert, die ATP in cAMP umwandelt. Die steigende Konzentration von cAMP hat die Öffnung einiger Ionenkanäle der Zellwand und den damit verbundenen Einstrom von Natrium- und Calciumionen^{101,248} in den Intrazellularraum zur Folge. Die so erzeugten **depolarisierenden Rezeptorpotentiale** lösen, wenn sie stark genug sind, ihrerseits Aktionspotentiale aus.

I.5.1.3 Bulbus olfactorius

Am proximalen Pol der ORN bilden die unverzweigten Axone als marklose **Fila olfactoria** zusammen den **Nervus olfactorius** (1. Hirnnerv) und ziehen als solcher durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale direkt in den Bulbus olfactorius. Hier stellen die Glomeruli die zweite Station der Geruchsbahn dar. Die Axone werden nicht, wie die meisten anderen sensorischen Afferenzen, zunächst im Thalamus verschaltet.

Der **Bulbus olfactorius** wird zu den allokortikalen Hirnstrukturen gerechnet und ist paarweise als ein Teil des Lobus olfactorius angeordnet. Er befindet sich auf der Lamina cribrosa und stellt die erste Schaltstelle in der Geruchswahrnehmung dar. Sein Aufbau ist gekennzeichnet durch sechs oberflächenparallele Schichten (siehe Abbildung 5): Striatum (Str.) fibrosum, Str. glomerulosum, Str. plexiforme externum, Str. mitrale, Str. plexiforme internum und Str. granulosum.¹⁷

Im Bulbus olfactorius werden die Informationskanäle deutlich reduziert. Einige tausend Axone olfaktorischer Neurone bilden in den **Glomeruli** Synapsen mit Dendriten von 5 bis 25 **Mitralzellen** (*Sekundäre Neurone*)⁴⁸ und **Büschelzellen**. Wie oben beschrieben konnte mittels in-situ-Hybridisierung gezeigt werden,²⁰ dass Axone der ORN gleichen Rezeptortyps auf einen gemeinsamen Glomerulum bzw. eine begrenzte Anzahl von Glomeruli konvergieren. Das bedeutet zum einen, dass ein Glomerulum auf unterschiedliche Duftstoffe reagiert und zum anderen, dass ein Duftstoff mehrere Glomeruli aktivieren kann.

Die Axone der ORN gelangen über das Str. fibrosum in die Glomeruli des Str. glomerulosum. Die Zellkörper der Mitralzellen liegen im Str. mitrale, die der Büschelzellen im Str. plexiforme externum. Beide Zelltypen entsenden ihre Axone über den Tractus olfactorius zum olfaktorischen Kortex. Die Weiterleitung des Geruchssignals wird durch eine Reihe von Interneuronen beeinflusst, insbesondere durch **periglomeruläre Neurone** des Str. glomerulosum und **Körnerzellen** des Str. granulosum. Die dopaminergen Periglomerularzellen inhibieren die Wirkung der olfaktorischen Eingänge und dienen der Akzentuierung des eingehenden Geruchsprofils.

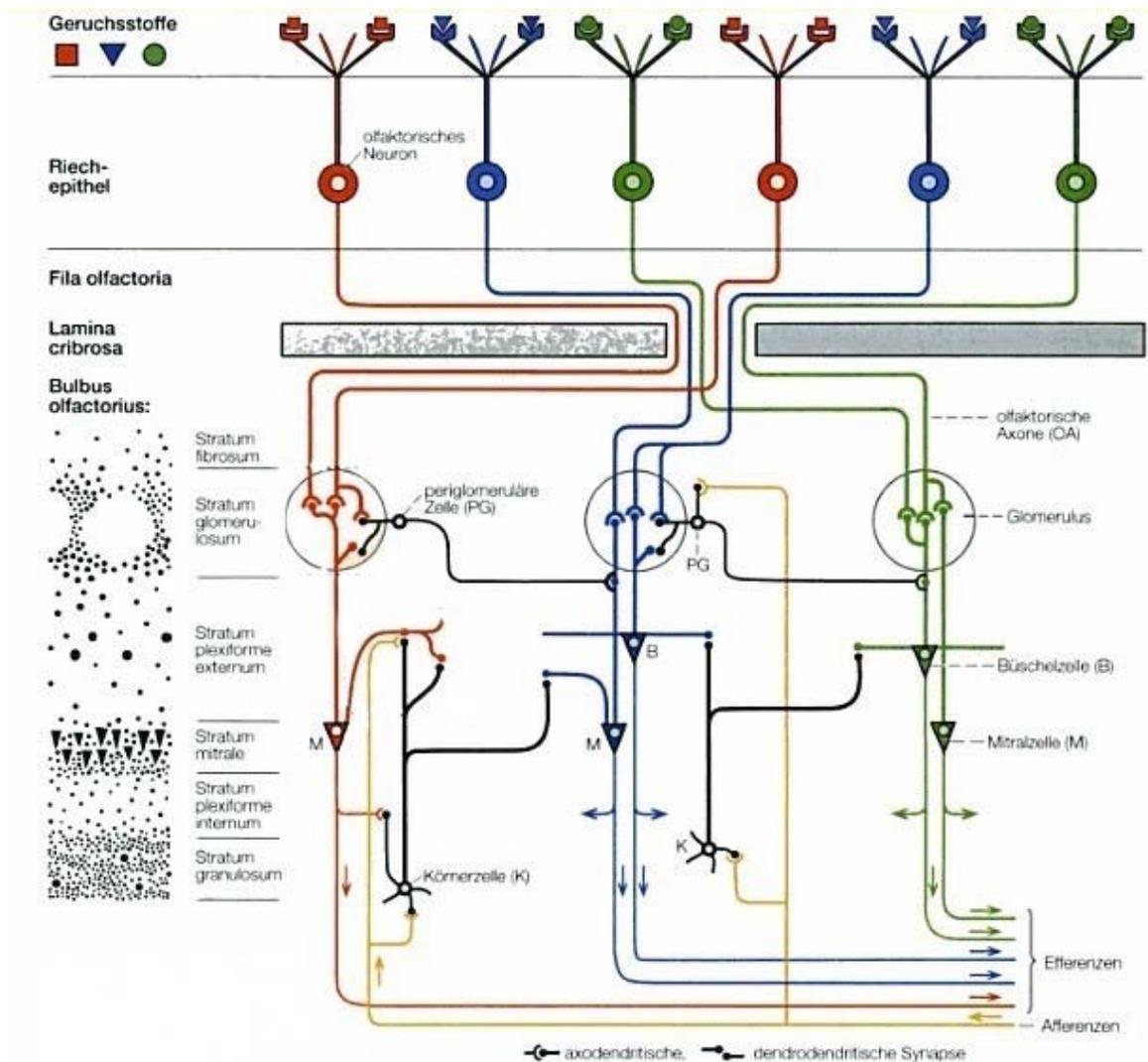


Abbildung 5 Verschaltung im Bulbus olfactorius (Riechepithel oben, Bulbus olfactorius unten):¹⁷
 Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone bilden in den Glomeruli (farbig kodiert) exzitatorische Synapsen mit Dendriten von Mitral- (M) und Büschelzellen (B) sowie periglomerulären Zellen (PG). Axone von periglomerulären Zellen bilden hemmende Synapsen mit Dendriten von Projektionsneuronen anderer Glomeruli. Mitral- und Büschelzellen entsenden ihre Axone in den Tractus olfactorius. Axonkollaterale erregen Körnerzellen (K). Körnerzellendendriten bilden hemmende Synapsen mit Mitral- und Büschelzellen.

I.5.1.4 Tractus olfactorius & Cortex olfactorius

Die Axone von Mitral- und Büschelzellen sowie die Afferenzen des kontralateralen Bulbus bilden den **Tractus olfactorius** im Pedunculus olfactorius. Im Trigonum olfactorium teilt sich der Tractus in die **Stria olfactoria mediales** und die **Stria olfactoria lateralis**, die zur primären Riechrinde (Area praepiriformis und Area entorhinalis) ziehen. Im Pedunculus findet sich der **Nucleus olfactorius anterior**, der die beiden Bulbi olfactorii über die Commissura anterior miteinander verbindet. Die Neuronen des Nucleus olfactorius anteri-

or sowie die Fasern des zu ihnen ziehenden Tractus olfactorius ziehen über die Stria olfactoria medialis in die kontralaterale Gehirnhälfte. Weiterhin projiziert die Stria olfactoria medialis mit ihrem *tertiärem Neuron* zum **Tuberculum olfactorium** und von dort zu den **Nuclei septales**, zum **Gyrus hippocampalis** und **Thalamus**. Der Großteil des Tractus olfactorius setzt sich jedoch als Stria olfactoria lateralis fort und projiziert ipsilateral. Von ihr verläuft das *tertiäre Neuron* zur **Area praepiriformis**, **Area entorhinalis** und zum **Corpus amygdaloideum**.⁸¹ Nur ein kleinerer Teil der Geruchsinformation aus dem Tractus olfactorius wird direkt im **Thalamus** umgeschaltet.¹⁹⁰ Alle Areale besitzen reziproke Verbindungen zum Bulbus olfactorius und über die Commissura anterior zu olfaktorischen Arealen der Gegenseite. Die weitere Verarbeitung olfaktorischer Informationen geschieht durch Verbindungen primärerer und sekundärer olfaktorischer Areale. Der **orbitofrontale Cortex** stellt die *sekundäre Riechrinde* dar und ist schließlich für die bewusste Wahrnehmung und Unterscheidung von Gerüchen zuständig. Die größtenteils direkte Umschaltung auf den Cortex unter Umgehung des Thalamus stellt eine Besonderheit des olfaktorischen Systems dar. Informationen anderer Sinnessysteme gelangen nicht direkt, sondern erst nach Verschaltung im Thalamus zur Großhirnrinde.

Parallel zur Projektion in Richtung **Cortex** gelangt die Geruchsinformation wie oben beschrieben zu einem großen Teil auch direkt in das **Limbische System**,¹³³ zu deren wichtigsten Bestandteilen u. a. die **Amygdala** gehört. Sie ist an der Entstehung von Angst und Aggression wesentlich beteiligt. Daneben werden Verbindungen zum **Hippocampus** und dem **Hypothalamus** hergestellt. Zuerst genannter ist verantwortlich für die Gedächtnisbildung, der Hypothalamus ist an der neuronalen Regulation des Hormonhaushaltes beteiligt. Das Limbische System spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Emotion, Motivation und Trieb. Dass alle drei Strukturen vom Riechsystem innerviert werden, macht die Zusammenhänge von Geruch und Gedächtnis, von Geruch und Stimmung sowie von Geruch und Sozialverhalten verständlich.

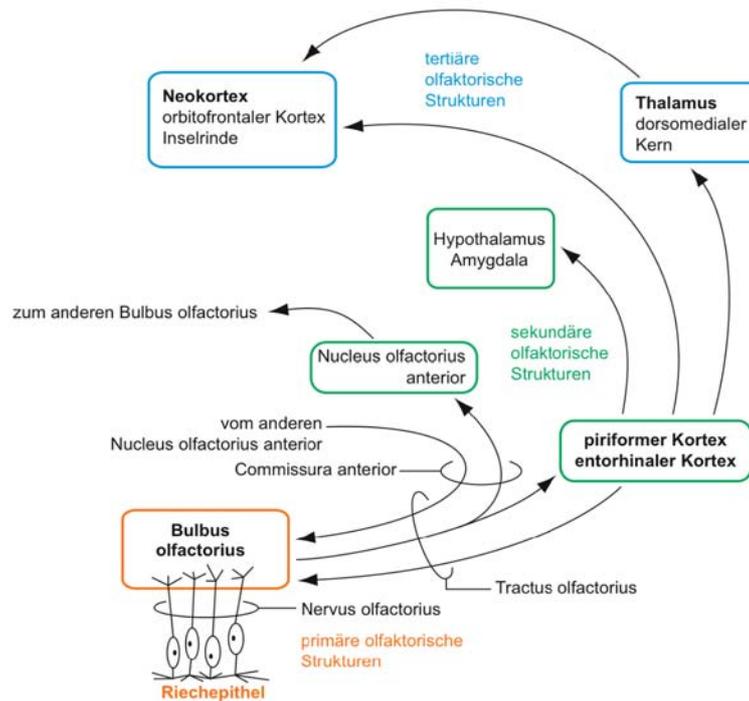


Abbildung 6 Vereinfachung der zentralnervösen Riechbahnen¹⁷⁶

I.5.2 Erfassen der Riechfunktion

Um die Fähigkeit des Riechens prüfen zu können, stehen heute eine Vielzahl verschiedener Testformen zur Verfügung. Sie reichen von aufwendigen objektivierenden Tests (wie der Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale) bis zu den schnellen, leicht durchzuführenden psychophysischen Untersuchungen (wie den „Sniffin’ Sticks“). Diese wurden standardisiert, validiert und geben eine gute Aussage bezüglich der Riechfunktion. Die olfaktorische Funktion des Menschen lässt sich durch das Identifikationsvermögen, durch die Diskrimination zweier Düfte sowie durch die Wahrnehmungsschwelle für jeden einzelnen Duftstoff beschreiben.⁸² Da Selbsteinschätzungen des Riechvermögens als unzuverlässig gelten, wird dessen Bestimmung durch validierte Testverfahren unerlässlich.¹⁸⁹ Die Untersuchung der olfaktorischen Funktion ist notwendig, um das mögliche quantitative Ausmaß eines Riechverlustes einschätzen und Änderungen im Riechvermögen verfolgen zu können. Die Beurteilung kann mithilfe „subjektiver“ bzw. psychophysischer und „objektiver“ Verfahren durchgeführt werden.

Olfaktorische psychophysische Verfahren basieren darauf, olfaktorische Reize zu setzen und die darauf folgenden Reaktionen mithilfe standardisierter Fragestellungen zu messen und zu interpretieren. Das am weitesten verbreitete Verfahren dabei ist die Messung des Identifikationsvermögens,^{54,177,305} dessen Vorteil in der leichten Verständlichkeit,

schnellen Durchführbarkeit und unkomplizierten Auswertbarkeit liegt. Die Anzahl der Duftproben variiert zwischen acht („Sniffin' Sticks Screening Test“¹⁷⁷) und vierzig („UPSIT“⁹⁰). Die meisten Tests basieren auf der Forced Choice Methode: Duftstoffe werden dargeboten und der Patient entscheidet sich für eine von drei bis fünf in einer Liste vorgegebenen Antworten. Das Endergebnis ist die Summe der richtigen Antworten. Voraussetzung für diese Tests ist jedoch das Kennen der verwendeten Duftstoffe und der auszuwählenden Begriffe, was deutlich alters- und v. a. kulturabhängig ist. So verwenden zum Beispiel in Nordamerika gängige Tests Duftstoffe wie „root beer“, „pumpkin pie“ oder „maple syrup“, die Europäern weniger geläufig sind. Die Art der Darbietung ist variabel. Übliche Methoden der Duftstoffpräsentation sind mikroverkapselte Duftstoffe auf Papier („scratch and sniff“), Duftstifte („Sniffin' Sticks“), Duftstoffflaschen („squeeze bottles“) und Duftstofflösungen in verschiedenen Behältnissen. Neben dem Identifikationsvermögen können zusätzlich auch Tests zur Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle und der Geruchsdiskrimination durchgeführt werden. Diese Tests erlauben eine detaillierte Beurteilung des Riechvermögens.

Ob Identifikations-, Diskriminations- oder Schwellentest: Psychophysische Untersuchungen ermöglichen eine Unterscheidung in Norm-, Hyp- und Anosmie. Jedoch ist die Mitarbeit des Patienten von maßgeblicher Bedeutung. Zum Beispiel bei Kindern, dementen oder wenig motivierten Patienten sind die Messungen unter Umständen nur schwer durchführbar und die Testergebnisse oft verfälscht. In diesem Fall ist es sinnvoller „objektive“ - von der Compliance der Patienten relativ unabhängige - Messmethoden zu verwenden. Bei guter Kooperation kann allerdings eine sehr exakte Messung der olfaktorischen Funktion mithilfe psychophysischer Testverfahren erfolgen. Vorteile im Vergleich zu „objektiven“ Testverfahren sind die schnelle Durchführbarkeit sowie der geringe finanzielle und apparative Aufwand, die psychophysische Tests als Screeningmethoden für olfaktorische Störungen auszeichnet.

Die „subjektiven“ Testverfahren zur Prüfung der olfaktorischen Funktion lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: Zum einen in so genannte „Screeningtests“, die in der Regel ausschließlich auf der Prüfung des Identifikationsvermögens beruhen und eine mögliche Anosmie feststellen oder ausschließen können.¹²⁰ Zum anderen steht eine Vielzahl an validierten Testverfahren zur Verfügung, die eine detaillierte Beurteilung des Riechvermögens im Sinne von An-, Hyp- und Normosmie erlauben.

Zu den gebräuchlichen **Screeningverfahren** der Riechfunktion gehören:

Der *Cross-Cultural Smell Identification Test* (CC-SIT) ist eine Kurzform des „University of Pennsylvania Smell Identification Tests“ (UPSIT), bei dem zwölf Duftstoffe mikroverkapselt auf Papier aufgebracht⁸⁷ und durch Kratzen freigesetzt werden. Um den Test weltweit einsetzen zu können, wurden zwölf (aus 40) international bekannte Duftstoffe ausgewählt. Die verschiedenen Duftstoffe werden anhand einer Liste mit je vier Begriffen identifiziert. Der *Zürcher Riechtest*³⁰⁵ basiert auf der Darbietung von Gerüchen in acht so genannten Riechdisketten, die jeweils anhand einer Auswahl von drei Begriffen identifiziert werden müssen. Der *Aachener Rhinotest*¹⁸⁴ ist ein Identifikationstest, bei dem sechs gelöste Duftstoffe in den Mund gesprüht werden. Der Proband muss die Riechqualität anhand einer Liste von je sechs Begriffen auswählen ("blumig, fruchtig, harzig, stechend, fruchtig, würzig"). Der *12-items Identifikationstests der „Sniffin' Sticks“*⁴⁴⁹ ist eine Kurzform des ausführlicheren Tests, der in vier Minuten ein Screening der Riechfunktion ermöglicht. Auch dieser Test basiert auf der Forced choice Methode, wobei der Patient auf einer Liste zwischen drei genannten Begriffen wählen muss.

Zu den am besten **validierten Testverfahren** der Riechfunktion zählen:

Das im deutschsprachigen Raum am häufigsten angewendete Testverfahren „*Sniffin' Sticks*“. Dieser Test beinhaltet die Prüfung des Identifikations- und Diskriminationsvermögens von Gerüchen sowie einen Schwellentest. Damit enthält er schwellennahe sowie überschwellige (Identifikation und Diskrimination), verbale (Identifikation) und nonverbale (Diskrimination) Testkomponenten. Hier werden Duftstoffe in Filzstifte abgepackt und durch Abnehmen der Stiftkappe freigesetzt. Aus der Summe der drei Testergebnisse ergibt sich der so genannte SDI-Wert.¹⁷⁸ Angaben zur genaueren Durchführung und Aufbau des Tests finden sich unter dem Kapitel „Patienten und Methoden“. Der Test ist gut validiert und ermöglicht eine Differenzierung zwischen einer Norm-, Hyp- und Anosmie.^{149,177} Neben den „*Sniffin' Sticks*“ bietet der am häufigsten in Nordamerika angewandte Riechtest - der *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) eine weitere Möglichkeit der Prüfung des Identifikationsvermögens. Bei diesem Test werden 40 mikroverkapselte und auf Papier aufgebrachte Duftstoffe durch Kratzen freigesetzt („scratch and sniff“ Methode). Die verschiedenen Duftstoffe müssen anhand einer Liste mit je vier Begriffen identifiziert werden. An dritter Stelle sei der von Cain und Mitarbeitern entwickelte Test des *Connecticut Chemosensory Clinical Research Centers* (CCCRC)⁵⁴ genannt. Dabei handelt es sich um eine Kombination eines Schwellen- und Identifikationstests. Die Duftstoffe werden in eindrückbaren Polypropylenflaschen (zur Schwellentestung) und Salzstreuer-ähnlichen Glasflaschen (zur Identifikationstestung) angeboten. Die Identifikationsprüfung umfasst zehn Düfte.

Zuweilen ist es notwendig, die olfaktorische Funktion unabhängig von der Compliance des Probanden zu überprüfen. **Objektivierende Verfahren** sind elektrophysiologische und bildgebende Untersuchungen zum Nachweis einer Anosmie, die häufig im Rahmen gutachterlicher Verfahren nicht aber in der Routinediagnostik eingesetzt werden. Beispiel hierfür sind die Ableitung von *Elektroolfaktogrammen*,³³⁷ von *chemosensorisch bzw. olfaktorisch evozierten Potenzialen*,¹⁴⁷ die *funktionelle Magnetresonanztomographie*,^{265,308} die *Positronenemissionstomographie*¹⁶⁴ sowie die *Magnetoenzephalographie*.²¹ Der als Vorteil empfundenen Patientenunabhängigkeit, hohen zeitlichen Auflösung und der Darbietung eines direkten Korrelats neuronaler Aktivierung²³⁸ stehen nachteilig bei allen objektivierenden Verfahren zum einen ein hoher apparativer und finanzieller Aufwand und zum anderen die fehlende Aussagekraft über den Grad der Riechstörung gegenüber.²⁰⁸

I.5.3 Störungen des olfaktorischen Systems

Riechen trägt maßgeblich zu unserer Lebensqualität bei. Störungen des olfaktorischen Systems werden unterschätzt und unterdiagnostiziert. Nach epidemiologischen Daten des National Institute of Health konsultieren 200.000 Patienten pro Jahr einen Arzt aufgrund von Riechstörungen. Umfragen an universitären HNO-Kliniken im deutschsprachigen Raum zeigten, dass circa 1 % der Bevölkerung an unterschiedlich stark ausgeprägten Riechstörungen verschiedener Ätiologien leiden. So werden allein in Deutschland pro Jahr schätzungsweise 79.000 Patienten mit Riechstörungen untersucht.⁶⁹ Andere Studien gehen sogar von einer Anosmie-Prävalenz von 5 % aus,^{45,191,244} mit zunehmender Inzidenz in der Altersgruppe über 65 Jahre. Bei den über 80-Jährigen wird sogar eine 50 %ige Inzidenz von Riechstörungen angegeben. Ähnliche Relationen gelten für das Auftreten der Hyposmie: circa 20 % der Bevölkerung weisen leicht- oder mittelgradige Riechdefizite auf.^{45,191,244}

I.5.3.1 Klassifikation von Riechstörungen

Riechstörungen werden nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde hinsichtlich der Quantität und Qualität der Störung.¹⁹ Die Einteilung basiert hauptsächlich auf anamnestischen Angaben der Patienten und psychophysischen Untersuchungsergebnissen.

Quantitative Riechstörungen werden international einheitlich definiert: **Hyperosmie** beschreibt die Überempfindlichkeit von Gerüchen. **Normosmie** ist die subjektiv als normal empfundene Riechleistung. **Hyposmie** beschreibt den Abfall der Riechfunktion. Und die

Anosmie stellt den vollständigen Verlust des Riechvermögens dar. Die Anosmie lässt sich weiterhin in die funktionelle Anosmie (kompletter Riechverlust bei gleichzeitigem Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung) und die partielle Anosmie (deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem bestimmten Duftstoff oder einer Duftstoffgruppe) differenzieren.

Qualitative Riechstörungen beschreiben die qualitativ veränderte Wahrnehmung von Gerüchen und sind häufig mit quantitativen Riechstörungen assoziiert. Dabei unterscheidet man zwischen: **Parosmie** ist die verzerrte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle. Sie entwickelt sich häufig postviral²⁶⁹ oder posttraumatisch und wird typischerweise als unangenehme Gerüche empfunden.³⁸ Die dazu führende genaue Pathogenese und auch der Ort der Entstehung sind noch unklar. Parosmien werden im Zeitraum von Monaten schwächer und verschwinden bei 50 % der Patienten nach 2 Jahren völlig. Im Gegensatz dazu kommt es bei der **Phantosmie** zu einer Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit der Reizquelle. Als Ursache kommen ebenfalls Infekte, Traumata oder sinunasale Ursachen in Frage. Auch bei dieser Form der Riechstörung werden vor allem unangenehme Gerüche wahrgenommen. Wie Parosmien bilden sich auch Phantosmien über Jahre hinweg zurück. Die **Olfaktorische Intoleranz** beschreibt die übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler olfaktorischer Sensitivität

Hinsichtlich der möglichen Therapie ist eine *ätiologische Einteilung* der Riechstörungen von Bedeutung. Man unterscheidet sinunasale und nicht-sinunasale Riechstörungen (siehe Abbildung 7). **Sinunasale Riechstörungen** gehen mit einer Veränderung des oberen Respirationstraktes einher, wobei das eigentlich olfaktorische System nicht primär betroffen ist. Die Riechstörung setzt langsam ein und klingt nach Besserung der Grunderkrankung häufig wieder ab. Man unterscheidet zwischen entzündlichen und nicht-entzündlichen Ursachen. Entzündliche Ursachen können chronisch-rezidivierende Infektionen der Nase oder der Nasennebenhöhlen sein, die zu einer Entzündung des olfaktorischen Sinnesepithels führen und das Riechvermögen funktionell einschränken können.³⁵⁰ Nicht-entzündliche Veränderungen wie die Polyposis nasi, intranasale Raumforderungen oder eine Septumdeviation können den Luftweg zum olfaktorischen Sinnesepithel im Nasendach mechanisch blockieren³⁵⁰ und dadurch eine verminderte Geruchswahrnehmung verursachen. Zu den **nicht-sinunasalen Riechstörungen** gehören sowohl postvirale und posttraumatische, als auch iatrogen und toxisch verursachte Riechstörungen, kongenitale oder aber sekundäre Riechstörungen im Rahmen von internistischen,

neurologischen oder psychiatrischen Grunderkrankungen. Bei den nicht-sinusalen Ursachen steht die Schädigung des olfaktorischen Systems im Vordergrund.

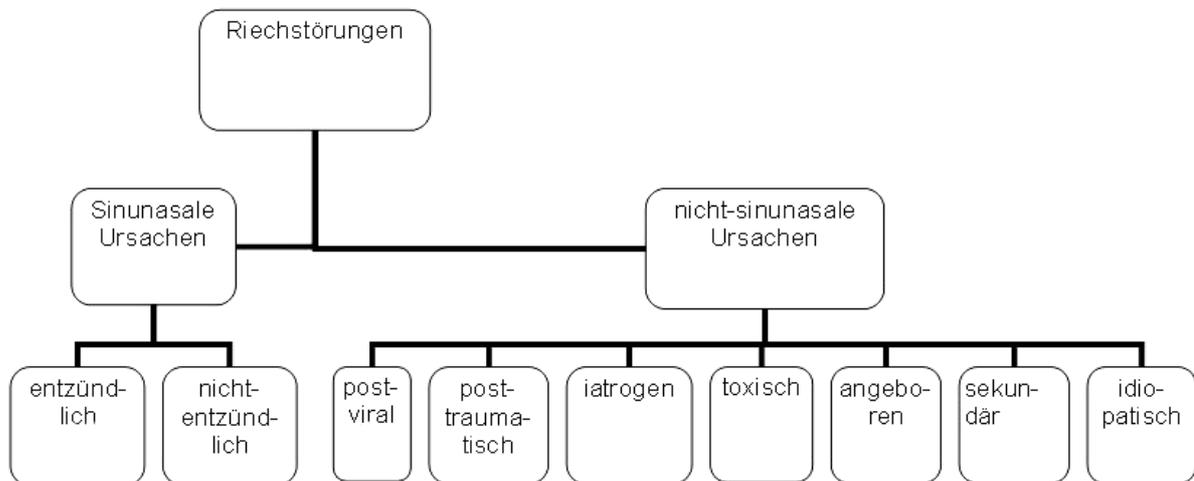


Abbildung 7 Ursachenbezogene Einteilung von Riechstörungen

Es existieren zahlreiche Studien zur Häufigkeit der verschiedenen Ursachen von Riechstörungen. Zusammengenommen stellen die sinusalen Erkrankungen mit 72 % gegenüber den postviralen mit 11 % und den posttraumatischen Riechstörungen mit 5 % die häufigsten dar, gefolgt von idiopathischen (6 %), iatrogenen (3 %), toxischen (2 %) und angeborenen Riechstörungen (1 %).⁶⁹

Postvirale Riechstörungen

Jeder akute Infekt der oberen Atemwege kann mit nachvollziehbarem zeitlichem Zusammenhang nachfolgend zu einer Riechstörung führen, wobei die genaue Pathogenese unklar ist.²⁴³ So kann es beispielsweise nach Entzündungen mit Corona-, Parainfluenza-, Eppstein-Barr- und am häufigsten nach Infektionen mit Rhinoviren³¹⁹ zu einer direkten Schädigung der olfaktorischen Rezeptorneurone durch virale Toxine¹⁹⁰ oder auch zu einer Schädigung des Bulbus olfactorius kommen.^{286,296} Bei etwa einem Drittel der Patienten bessert sich das Riechvermögen bereits nach circa sechs Wochen.³⁵⁰

Posttraumatische Riechstörungen

Bei posttraumatischen Riechstörungen kommt es zu einer Schädigung von olfaktorischen Strukturen durch ein Trauma mit Schädel-Hirnbeteiligung.⁹¹ So kann es durch Frakturen, Quetschungen oder Blutungen in allen peripheren wie auch zentralen Bereichen der Geruchsverarbeitung zu Störungen kommen.¹⁹⁰ Die Filae olfactoriae stellen die am häufigsten von Verletzungen betroffenen Anteile des olfaktorischen Systems dar. So führen Scherkräfte zum Abreißen dieser auf Höhe der Lamina cribrosa^{73,154} und retrograd zu

einer Degeneration und damit zur induzierten Apoptose der ORN.^{174,234,351} Nur in wenigen Fällen bilden sich posttraumatische Riechstörungen komplett zurück. Eine Spontanbesserung ist durch die Regenerationsfähigkeit der ORN möglich.⁶⁸

Iatrogen verursachte Riechstörungen

Zu den iatrogen verursachten Riechstörungen gehören neurochirurgische Operationen, Strahlentherapie und allen voran die Einnahme einzelner Medikamente. Die Riechstörungen zeigen sich zumeist nach Absetzen der Medikamente reversibel.⁸³ Die genauen Schädigungsmechanismen sind bisher nicht eindeutig geklärt.

Medikamentengruppe	Beispielsubstanz
Antibiotika	Streptomycin
Antirheumatika	D-Penicillamin
Antihypertensiva	Diltiazem, Nifedipin
Chemotherapeutika	Methotrexat
Psychopharmaka	Amitriptylin
Sympathomimetika	lokale vasokonstriktive Substanzen
Andere	Strychnin, Codein, Lidocain

Tabelle 7 Riechstörungen auslösende Medikamente¹²⁷

Toxisch verursachte Riechstörungen

Durch die Exposition von Noxen wie Metallen (Blei, Cadmium, Nickel, Zink), anorganischen Substanzen (Chlor, Kohlenstoffmonoxid, Ammoniumchlorid) und Stäuben (Zement, Silikon) kann es zu einer Schädigung des olfaktorischen Epithels kommen.^{9,86,132} Auch Intoxikationen durch Formaldehyd, Herbizide, Pestizide oder Zigarettenrauch konnten mit Riechstörungen in Zusammenhang gebracht werden.³⁵⁰ Das Ausmaß der Riechstörung ist von der Expositionsdauer und von der Giftstoffkonzentration abhängig.^{175,350}

Kongenitale Riechstörungen

Man unterscheidet zwischen isoliert auftretenden kongenitalen und im Rahmen eines Syndroms auftretenden Riechstörungen.¹⁵³ Die Anosmie wird meist um das zehnte Lebensjahr diagnostiziert.¹ Als Bestandteil eines Syndroms findet sich die Anosmie am häufigsten beim so genannten Kallmann-Syndrom.¹⁶¹ Dabei handelt es sich um einen hypogonadotropen Hypogonadismus, der sich durch Anosmie und Infertilität auszeichnet. Angeborene Riechstörungen sind sehr selten und lassen sich neben den typischen anamnestischen Angaben eines fehlenden Geruchsgedächtnisses, ausschließlich mithilfe einer Magnetresonanztomografie diagnostisch sichern.¹

Riechstörungen im Rahmen anderer Grunderkrankungen

Gelegentlich können Riechstörungen auch im Rahmen internistischer, psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen als Begleitsymptom auftreten.

Zu den **internistischen Erkrankungen**, bei denen Riechstörungen beobachtet wurden, zählen: *Hypothyreose*, *Morbus Addison*, *Morbus Cushing*⁴⁵ sowie *Leber-* und *Nierenerkrankungen*.¹⁹⁰ Die meisten dieser Erkrankungen verursachen eher Hyp- als Anosmien und sind mit Rückgang der krankheitsspezifischen Symptome ebenfalls reversibel. Die Pathogenese der Riechstörungen ist für jedes einzelne Krankheitsbild spezifisch, was jedoch in diesem Rahmen nicht näher erläutert werden soll.

Im **psychiatrischen Formenkreis** kann es im Rahmen von *Schizophrenien* und *Depressionen* zu Riechstörungen kommen.^{72,243,350} Bei beiden Erkrankungen wurden Phantosmien und Hyposmien beschrieben,¹⁸¹ wobei zuerst genanntes vorrangig für schizophrene Patienten zutrifft. Neben den Hyposmien wurden auch Defizite des Riechgedächtnisses beschrieben.²²⁹ Duff und Mitarbeiter⁹³ berichteten von Hyposmien bei depressiven Patienten, wobei sich neben einer pathologisch erhöhten Riechschwelle ein unbeeinflusstes Diskriminationsvermögen zeigte.

Olfaktorische Defizite wurden auch bei **neurologischen Erkrankungen** beschrieben. Dazu gehören: *Epilepsie*, *Demenz vom Alzheimer Typ*, *Morbus Parkinson*, *Multiple Systematrophie*, *Degenerative Ataxie*, *Lewy-Body Demenz*, *Amyotrophe Lateralsklerose*, *Chorea Huntington* oder *Multiple Sklerose*.²⁴³

Bei *Epilepsiepatienten* wird die Einschränkung des Riechvermögens hauptsächlich zentralnervösen Strukturen zugeschrieben, da sich zeigte, dass sie bei der Riechschwellenbestimmung keinen signifikanten Unterschied zu gesunden Kontrollpersonen aufweisen.^{60,97} Bei den eher zentral vermittelten Funktionen der Identifikation und Diskrimination schnitten sie jedoch signifikant schlechter ab.^{97,179}

Auch neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson, die zu zentralen Nervenzelluntergängen führen, gehen mit einer Verschlechterung der Riechfunktion einher.²²⁵ Bei der *Demenz vom Alzheimer-Typ* gelten die Riechstörungen (wie auch beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom) als Frühsymptom, welche sich noch vor Beginn der kognitiven Veränderungen zeigen.²³ Einige Studien wiesen eine Korrelation zwischen der Schwere der Demenz und dem Grad des Riechverlusts nach [Meshulam et al., 1998; Doty et al., 1987].^{89,225}

Das Riechdefizit beim *Idiopathischen Parkinson-Syndrom* ist mit über 90 % betroffener Patienten^{26,125,135} ein so prominentes Symptom, dass man von einem Kardinalsymptom der Erkrankung sprechen kann.²²⁵ Es geht den motorischen Störungen um circa vier bis sechs Jahre voraus.^{190,310} Sowohl die Riechschwelle als auch die Diskrimination und Identifikation von verschiedenen Gerüchen sind beeinträchtigt,²³⁹ wobei zahlreiche Studien nachwiesen, dass das Ausmaß der olfaktorischen Störung weder mit der Dauer und Schwere^{85,135,334} noch mit der Einnahme von Antiparkinsonmedikamenten²⁶ korreliert. Dem entgegen zeigten neuere Untersuchungen,^{75,240} dass in frühen Stadien das Riechvermögen von IPS-Patienten durchaus mit der Dauer und Schwere der Erkrankung korreliert. Die Patienten entwickeln jedoch im Laufe ihrer Erkrankung eine Anosmie, wodurch in späteren Erkrankungsstadien des IPS keine Korrelation mehr nachgewiesen werden kann. Dies bestätigen Potentialmessungen, die eine Progression des Riechverlustes im Verlauf der IPS-Erkrankung nachwiesen.²⁶ Auch Ergebnisse von post-mortem Untersuchungen des Bulbus olfactorius IPS-Erkrankter, bei denen ein deutlicher Neuronenverlust und eine Infiltration mit Lewy-Körperchen in Korrelation zu Dauer und Schwere der Erkrankung aufgezeigt werden konnte,²⁶¹ bestätigten den Zusammenhang. Offenbar ist das Riechdefizit von IPS-Patienten jedoch kein rein sensorisches Problem. Sobel und Kollegen³⁰⁹ zeigten in einer Studie, dass Parkinson-Patienten schwächer durch die Nase atmen als gesunde Kontrollpersonen. Fordert man sie auf, kräftiger zu „schnuppern“, verbessert sich in vielen Fällen das Riechvermögen, was jedoch auch bei gesunden Kontrollpersonen der Fall ist.

Atypische Parkinson-Syndrome weisen zum Teil unterschiedliche klinische Merkmale auf, zudem treten diese teilweise erst spät auf oder überschneiden sich, was die Differentialdiagnose schwierig macht. Da sich deren Prognose und Therapie grundlegend vom IPS unterscheiden, ist eine verbesserte Differenzialdiagnose anzustreben, wobei einfach durchzuführende psychophysische Testverfahren sehr hilfreich sein können.²³⁹ Unter allen Parkinson-Syndromen weist das IPS die stärksten Riechstörungen auf, gefolgt von moderaten Einschränkungen bei Patienten mit einer Multisystematrophie. Dagegen weisen Patienten mit einer Progressiven Supranukleären Blicklähmung, einer Cortikalen Basalen Degeneration und einem Essentiellen Tremor ein nahezu uneingeschränktes Riechvermögen auf.^{134,239,338} Die IPS-Subtypen (Äquivalenz-Typ, Rigor-Akinese-Typ oder Tremordominanz-Typ) lassen sich jedoch hinsichtlich des Riechvermögens nicht unterscheiden.

I.5.3.2 Einflussfaktoren des Riechens

5 % der Menschen leiden an einer Anosmie. Bei über 80-Jährigen wird eine 50 %ige Inzidenz von Riechstörungen angegeben. Im **Alter** kommt es zu einem signifikanten Riechverlust.^{45,148,191,244,335} Als Ursache für den progredienten Riechverlust lassen sich altersphysiologische Prozesse und altersassoziierte Faktoren unterscheiden. Zu den *Alterungsprozessen* zählt die Abnahme der Anzahl von olfaktorischen Rezeptorneuronen durch eine verlangsamte Regeneration und erhöhte Apoptoserate,^{34,66} was zu einer zunehmenden Umwandlung des Neuroepitheliums in respiratorisches Epithel führt.²⁵⁷ Zusätzlich nimmt das Volumen des Bulbus olfactorius³³ sowie die Anzahl dessen Mitralzellen und Glomeruli pro Lebensdekade um circa 10 % ab.²²² Mit zunehmenden Lebensalter kommt es neben den altersphysiologischen Prozessen auch zu einer Reihe von *altersassoziierten Faktoren*, die zu einer Abnahme des Riechvermögens führen. Häufige Ursache von Riechstörungen sind Entzündungen der oberen Atemwege. Mit abnehmender Immunabwehr im Alter kommt es zu einer Zunahme von Infekten und damit zu einer steigenden Wahrscheinlichkeit für Infekte.^{190,243} Mit zunehmenden Alter steigt auch die Inzidenz für Polyposis nasi, periphere und zentrale Raumforderungen sowie Veränderungen durch Radiatio. Überdies besteht im höheren Alter eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Leiden an internistischen, psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, welche zu einer Riechstörung führen können.

Weitere Einflussfaktoren sind sowohl der chronische **Alkoholabusus** als auch langjähriges **Rauchen**. Beide Faktoren können zu Einschränkungen des Riechvermögens in unterschiedlich starkem Ausmaß führen.^{284,332}

Ob **Männer** insgesamt schlechter riechen als **Frauen** wurde vielfach und kontrovers diskutiert.^{84,288,301} Im Alter nimmt das Riechvermögen von Männern stärker ab als das der Frauen. Mögliche Erklärungsansätze liefern Modelle der genetischen Disposition, der besseren verbalen Fähigkeiten von Frauen, die es ihnen möglicherweise bei psychophysischen Testverfahren einfacher machen oder aber der Östrogeneinfluss. Diese These wird unterstützt durch die Tatsache, dass das weibliche Geruchsvermögen während des Menstruationszyklus schwankt. Die besten Ergebnisse werden hiernach zum Zeitpunkt der Ovulation erbracht. Nordin und Mitarbeiter berichteten von Geruchs- und Geschmacksänderungen während der Schwangerschaft bei 76 % der Frauen. Häufig kommt es zu einem verbessertes Riechvermögen (67 %), seltener zu Parosmien (17 %) und Phantosmien (14 %). Mit dem Abfall des Östrogenspiegels in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft werden Parosmien und Phantosmien weniger, bis sie nach der Geburt nahezu komplett reversibel sind.²⁵²

II Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine offene Studie zur Untersuchung des Zusammenhanges von Riechvermögen und extrapyramidal-motorischen Störungen depressiver Patienten unter neuroleptischer Therapie.

Alle Untersuchungen wurden unter den ethischen Gesichtspunkten der Deklaration von Helsinki³⁴⁸ durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“ der Technischen Universität Dresden als positiv begutachtet.

Die Patienten sind umfassend über Art, Umfang, Nutzen und Risiken der Studie aufgeklärt worden. Die Teilnahme erfolgte freiwillig. Ein Abbruch der Untersuchung war zu jeder Zeit möglich. Die Patienten erhielten keine finanzielle Aufwandsentschädigung.

II.1 Versuchsablauf

Im Zeitraum von Januar 2005 bis März 2007 wurden 97 depressive Patienten der Psychiatrischen Universitätsklinik Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden untersucht. 94 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer und 3 Patienten in ambulanter Therapie. Die stationären Patienten sind in der Psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums zu Dresden, Station 4 (Spezialstation für affektive Störungen) in ihrem jeweiligen Patientenzimmer untersucht worden. Das heißt die befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer ihnen gewohnten und akzeptabel geruchsarmen Umgebung. Die Untersuchung der drei ambulanten Patienten fand im olfaktorischen Labor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Dresden statt, womit auch für diese Patienten eine ruhige und geruchsarme Situation geschaffen werden konnte.

Um biorhythmische Schwankungen zu minimieren, fanden alle Untersuchungen in einem Zeitraum von 13 Uhr bis 18 Uhr statt. Jeder Patient wurde einmalig untersucht und bereits einen Tag vor der Riechprüfung über diese informiert. Kurzzeitige Unterbrechungen der Untersuchung durch Zimmernachbarn oder medizinisches Personal waren möglich.

Nach einem ausführlichen Aufklärungs- und Anamnesege spräch (Eigen-, Medikamenten- und Genussmittelanamnese) folgte die psychophysiologische Riechprüfung mittels „Sniffin' Sticks“. Die Gesamtdauer der Testung betrug circa 30 bis 40 Minuten. Patienten mit extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) wurden vorab einer neurologischen Untersuchung der Motorik, angelehnt an die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)²⁶⁷ unterzogen. Die Untersuchung dauerte patientenabhängig zwischen 15 und 20 Minuten.

Die Patienten nahmen bis zu einer Stunde vor und während der Untersuchung abgesehen von Wasser, weder Essen noch Getränke zu sich. Auch auf den Genuss von Kaugummi, Bonbons und Zigaretten wurde während der Geruchstestung verzichtet.

II.2 Patienten

Im Rahmen dieser Studie wurden 97 Patienten mit einer depressiven Störung untersucht. Bei 33 der 97 Patienten wurde aufgrund klinischer Auffälligkeiten zusätzlich zum Riechvermögen deren Motorik neurologisch untersucht.

Die Patienten sind gemäß ihrer Medikation und deren Nebenwirkungen in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt worden (siehe Tabelle 8): die 59 Patienten der Studie, die Neuroleptika erhielten, wurden infolge des Auftretens bzw. Nicht-Auftretens eines medikamentös-induzierten Parkinson-Syndroms (PS) in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten der Gruppe 1 („**PS-Gruppe**“) wurden mit Neuroleptika (NL) therapiert und entwickelten daraufhin extrapyramidal-motorische Störungen. Patienten der Gruppe 2 („**kein PS-Gruppe**“) erhielten ebenfalls NL ohne jedoch EPS zu entwickeln. Die Patienten der Gruppe 3 („**keine NL-Gruppe**“) wurden aufgrund ihres psychopathologischen Befundes ausschließlich antidepressiv behandelt. Diese Gruppe diente der Kontrolle bzw. dem Nachweis, dass auftretende Riechstörungen nicht auf das Krankheitsbild, sondern auf die im Zusammenhang mit den durch die Medikation verursachten EPS zurückzuführen sind.

Gruppe	Charakteristik	Anzahl
Gruppe 1 („PS-Gruppe“)	Patienten, die unter NL-Therapie ein PS entwickelten	15
Gruppe 2 („kein PS-Gruppe“)	Patienten, die unter NL-Therapie kein PS entwickelten	44
Gruppe 3 („keine NL-Gruppe“)	Patienten, ohne NL-Therapie	20

Tabelle 8 Einteilung des Patientenkollektivs in drei unterschiedliche Gruppen
 NL..... Neuroleptika
 PS..... Parkinson-Syndrom

Patienten der „PS-Gruppe“ mussten einen UPDRS-Wert von mindestens vier erreichen um in die Studie aufgenommen zu werden. Aus diesem Grund wurden 18 Patienten mit motorischen Auffälligkeiten nachträglich ausgeschlossen.

II.2.1 Einschlusskriterien

Vor Studienbeginn wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Mindestalter von 18 Jahren,
- Nichtraucher,
- keine Komorbiditäten,
- depressive Patienten mit oder ohne psychotische Symptome,
- Patienten unter D₂-blockierender neuroleptischer Therapie.

Alle Patienten erfüllten zum Untersuchungszeitpunkt die oben genannten Kriterien. Die Angaben wurden dem Krankenblatt sowie einer gezielten Anamneseerhebung entnommen. Außerdem sollte die Teilnahme freiwillig und die Untersuchung komplett durchführbar sein. Es wurde sich in dieser Studie bewusst für die antipsychotische Therapie depressiver und nicht schizophrener Patienten entschieden, da für letztere krankheitsassoziierte Riechstörungen bekannt sind,^{229,298} welche die Differenzierung zu NL-assoziierten Riechstörungen schwierig macht.

II.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit

- starker gesundheitlicher Beeinträchtigung,
- eingeschränktem Riechvermögen aufgrund einer Pathologie der oberen Luft- und Atemwege durch Infekt, Allergie oder Operationen im nasopharyngealen Bereich (Fraktur des Os nasale, Rhinoplastik) sowie
- mangelndem Verständnis und Sprachkenntnissen

wurden nachträglich oder bereits im Vorfeld aus der Studie ausgeschlossen.

II.2.3 Diagnosen

Alle Patienten erfüllten die Kriterien einer depressiven Störung bzw. Episode nach ICD-10. 59 der 79 Patienten wiesen zu ihrer depressiven Symptomatik zusätzlich psychotische Symptome auf. 18 der 79 Patienten litten an einer bipolaren Störung, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer depressiven Episode befanden. Die Diagnosen wurden von der erfahrenen Psychiaterin Prof. Dr. med. Stephanie Krüger, Oberärztin der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in der Charité - Universitätsmedizin Berlin gestellt.

Bipolar affektive Störung (F31)	gegenwärtig leichte oder mittelgradig depressive Episode (F31.3) gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F31.4) gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F31.5)
Depressive Episode (F32)	gegenwärtig mittelgradige Episode (F32.1) gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3)
Rezidivierende depressive Störung (F33)	gegenwärtig mittelgradige Episode (F33.1) gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome (F33.2) gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen (F33.3)

Tabelle 9 **Einschlussdiagnosen nach ICD-10⁸⁰**

Die Schwere der depressiven Symptomatik wurde mithilfe der Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD)¹²⁸ durch den Stationsarzt routinemäßig erfasst. Dabei handelt es sich um eine 1960 von Hamilton eingeführte klinische Fremdbeurteilungsskala, welche aus 17 bzw. in anderen Versionen aus 21 oder 24 Fragen besteht, bei denen der Untersucher jeweils auf einer Punkteskala von 0 bis 4 bzw. von 0 bis 2 beurteilt, wie schwer ein bestimmtes Symptom ausgeprägt ist. Der HAMD-Maximalwert beträgt 56, wobei ein Ergebnis von 0 bis 10 Punkten als keine oder ‚Minor Depression‘, bis 25 oder 28 Punkte als eine ‚Major Depression‘ und darüber als eine ‚Severe Depression‘ gewertet werden.

II.2.4 Medikation

Alle Patienten der Gruppe 1 („PS-Gruppe“) und 2 („kein PS-Gruppe“) wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits mindestens 14 Tage mit NL behandelt, was der durchschnittlichen Dauer zur Entwicklung von Neuroleptika-induzierten EPS.²⁹ Zur Gruppe 3 („keine NL-Gruppe“) zählten Patienten ohne neuroleptische Therapie. Diese Patienten sind ausschließlich mit Antidepressiva, Phasenprophylaktika und/oder Sedativa behandelt worden. Unabhängig von dem Vorhandensein oder Fehlen psychotischer Symptome wurden alle Patienten antidepressiv mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI, n=50) oder kombinierten Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI: Venlafaxin, n=16 bzw. Duloxetin, n=13) in adäquaten Dosierungen behandelt.

Um eine bezüglich der Medikation homogene Patientengruppe zu erhalten, sind in die Studie ausschließlich Patienten aufgenommen worden, die mit D₂-Rezeptor-blockierenden NL therapiert wurden. Zu diesen Antipsychotika zählten: Haloperidol (n=5), Flupenthixol (n=16) und Risperidon (n=38). Die Dosierungen entsprachen den Therapieleitlinien.

II.3 Methoden

→ Das Riechvermögen der Patienten wurde mit Hilfe des standardisierten Riechtests „Sniffin' Sticks“^{148,150} beurteilt.

→ Die Beurteilung der extrapyramidal-motorischen Störungen erfolgte mittels der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).²⁶⁷

II.3.1 Riechtestung mittels „Sniffin' Sticks“

Die psychophysiologische Untersuchung des Riechvermögens ist mit Hilfe der - erstmals 1996 von Kobal und Mitarbeitern¹⁷⁷ vorgestellten - „Sniffin' Sticks“ durchgeführt worden. Dabei handelt es sich um einen standardisierten, gut validierten Test zur quantitativen Untersuchung des menschlichen Geruchvermögens. Der Test erlaubt eine detaillierte Beurteilung im Sinne von Anosmie, Hyposmie und Normosmie.

Die Duftstoffe sind in Filzstiften abgepackt (4 ml Lösung pro Stift) und werden durch Abnehmen der Kappe freigesetzt. Die Duftapplikation erfolgte durch Darbietung des Stiftes circa zwei Zentimeter unterhalb der Nase des Patienten für etwa drei bis vier Sekunden. Der Patient wurde zum aktiven Schnüffeln aufgefordert. Die Darbietung der Stifte erfolgte generell nur einmalig. Während der Untersuchung erhielten die Patienten keinen Hinweis auf die Richtigkeit ihrer Aussagen. Die Testung nahm insgesamt etwa 30 bis 40 Minuten in Anspruch.

Prinzipiell ermöglicht der Test sowohl eine beidseitige als auch eine seitengetrennte (bilateralisierte oder unilateralisierte) Testung des Riechvermögens. Alle an der Studie beteiligten Patienten wurden bilateral getestet, da das Interesse der Untersuchung dem Gesamtriechvermögen galt.

Alle im Test benutzten Stoffe, so versichert es der Hersteller (Burghart Medizintechnik), sind in den verwendeten Konzentrationen ungiftig und nicht gesundheitsschädigend.

Das Verfahren beruht auf drei Subtests zur Erfassung sowohl der Geruchsschwelle, des Diskriminations- sowie Identifikationsvermögens.^{149,150,177,179} Eine vollständige Testbatterie der „Sniffin' Sticks“ besteht aus 112 Riechstiften, jeweils 3x 16 für den Schwellen- und Diskriminationstest sowie 16 Stiften für die Identifikationsreihe.



Abbildung 8 **Vollständige Testbatterie der „Sniffin' Sticks“**
unten mit schwarzer Kappe: Stifteset der Schwellentestung,
mittig: 16 Stiftetriplets zur Prüfung der Diskriminationsleistung,
oben mit blauer Kappe: 16 Stifte der Identifikationsreihe.

→ **Schwellentest**

Bei dem ersten Subtest handelt es sich um einen nonverbalen und schwellennahen Test zur Bestimmung der Riechschwelle. Das Stifteset besteht aus 16 farbig markierten Triplets von denen je nur einer den Duftstoff Phenyl-Ethyl-Alkohol (PEA) enthält. Die beiden anderen enthalten ein geruchsneutrales Lösungsmittel. Die Konzentration des Duftstoffes sinkt von Triplet 1 mit 4 % PEA bis Triplet 16 mit 0,00012 % PEA gleichmäßig ab. Zu Beginn sind die Patienten zunächst mit dem Geruch von PEA vertraut gemacht worden. Dazu wurde der Stift mit der höchsten Konzentration (Stift 1) angeboten und die Patienten darauf hingewiesen wurden, dass ihnen dieser Duftstoff in geringen Konzentrationen, zusammen mit zwei anderen Stiften angeboten wird.

Zur eigentlichen Testung wurden die Patienten durch Anlegen einer schwarzen „Schlafmaske“ verblindet. Ihnen sind jeweils alle drei Stifte eines Triplets im Abstand von etwa fünf Sekunden angeboten worden. Aufgabe des Patienten war es nun, den Stift herauszufinden der den Duftstoff PEA enthielt. Der Patient musste dabei nach dem „forced choice“-Prinzip immer eine Wahl treffen, auch wenn er sich unsicher war.

Zwischen der Darbietung des ersten Stiftes in einem Triplet bis zur Darbietung des ersten Stiftes im nächsten Triplet lag ein Abstand von circa 20 Sekunden. Jeder Stift wurde jeweils nur einmal angeboten. Die Reihenfolge der Darbietung des Duftstoff enthaltenden Stiftes innerhalb eines Stifte-Triplets wurde dabei vom Untersucher randomisiert. Die Triplets wurden zunächst in aufsteigender Konzentration - beginnend mit der niedrigsten - dem Patienten zum Riechen angeboten, bis dieser ein Triplet richtig erkannt hat. Eine Riechstoffkonzentration galt nur dann als richtig identifiziert, wenn der Stift, der den Duftstoff enthält, zweimal hintereinander korrekt erkannt worden ist. Die erstmals korrekt identifizierte Verdünnungsstufe stellt den Ausgangspunkt (erster Wendepunkt) des weiteren Testverfahrens dar. Daraufhin konnte die nächst höhere Verdünnungsstufe (d. h. niedrigere Konzentration) angeboten werden, bis hier der PEA enthaltende Stift einmal nicht richtig erkannt wurde (zweiter Wendepunkt). Anschließend wurde erneut die nächst niedrigere Verdünnung (d.h. höhere Konzentration) angeboten. Mit diesem Prinzip wurde fortgefahren bis insgesamt sieben Wendepunkte ermittelt wurden.

Die Geruchsschwelle wird als der Mittelwert aus den Verdünnungsstufen der letzten vier Wendepunkte berechnet. Diese kann entsprechend den 16 Verdünnungsstufen einen Wert zwischen 1 und 16 einnehmen, der so genannte „S-Wert“ (siehe Abbildung 9).

Schwellentest

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

5,5

Abbildung 9 Beispiel eines Protokollbogens für den Schwellentest

X richtige Antwort

- falsche Antwort

Kreis Wendepunkte

S-Wert in diesem Beispiel: 5,5

Für die erweiterte Diagnostik des Riechvermögens ist in vielen Fällen interessant, wie gut die überschwellige Verarbeitung von Gerüchen bei einem Patienten erfolgt. Daher wurde mit einem erweiterten Test die Identifikations- und Diskriminationsleistung geprüft.

→ Diskriminationstest

Der Diskriminationstest prüft, wie gut Patienten zwischen zwei Gerüchen unterscheiden können. Wie beim Schwellentest sind die Patienten auch bei diesem Test durch Anlegen der schwarzen „Schlafmaske“ verblindet worden. Den Patienten wurden 16 farbkodierte Triplets angeboten, von denen zwei Stifte den gleichen und der dritte einen anderen Duftstoff enthielt. Aufgabe des Patienten war es, nach dem „forced choice“-Prinzip, den anders riechenden Stift zu benennen. Begonnen mit Triplet 1 wurden die Stifte einmalig und in einem zeitlichen Abstand von circa drei Sekunden nacheinander dargeboten. Die Reihenfolge der Darbietung des den anderen Duftstoff enthaltenden Stiftes innerhalb eines Triplets wurde vom Untersucher randomisiert.

Mit diesem Test ließ sich in etwa zehn Minuten ein Wert zwischen 0 bis 16 (entspricht der Summe der korrekten Diskriminationsleistungen), auch „D-Wert“ genannt, ermitteln.

→ **Identifikationstest**

Mithilfe des dritten Subtests wurde untersucht wie gut Patienten Gerüche erkennen und benennen können. Das Set besteht aus 16 Stiften mit jeweils unterschiedlichen aus dem Alltag bekannten Duftstoffen. Diese sind den Patienten hintereinander im Abstand von etwa 30 Sekunden angeboten worden. Um die Duftstoffe benennen zu können, erhielt der Patient eine Multiple-Choice-Vorlage (siehe Abbildung 10), die entsprechend 16 Listen mit je vier Begriffen enthielt. Aufgabe des Patienten war es, den Begriff zu nennen, der am besten den dargebotenen Duftstoff beschreibt.

Schließlich wurde ein Ergebnis zwischen 0 und 16 (entsprechend der Summe der richtigen Antworten) erzielt, der so genannte „I-Wert“.

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	Kirsche	Rose
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Tabelle 10 Protokollbogen des Identifikationstests
Die fettgedruckten Begriffe geben die korrekte Antwort an.

→ **SDI-Wert**

Durch Summation der Einzelwerte aus Schwellentest („S-Wert“), Identifikationstest („I-Wert“) sowie Diskriminationstest („D-Wert“) errechnet sich ein sogenannter „SDI-Wert“ mit einem Wertebereich von 1 bis 48.^{150,346} Der SDI-Wert gibt dem Untersucher einen Hinweis auf das quantitative Riechvermögen des Patienten: ein SDI-Wert über 30 lässt auf eine *Normosmie* des Patienten schließen, ein Wert unter 16 macht eine *Anosmie* wahrscheinlich. SDI-Werte zwischen 16 und 30 legen den Verdacht auf eine *Hyposmie* des Patienten nahe.

SDI-Wert	Quantitatives Riechvermögen
> 30	Normosmie
16 – 30	Hyposmie
< 16	Anosmie

Tabelle 11 Quantitative Einteilung des menschlichen Riechvermögens anhand des SDI-Wertes

II.3.2 Prüfung der extrapyramidalen Motorik

Patienten, die unter neuroleptischer Behandlung motorische Auffälligkeiten zeigten, wurden zusätzlich zu der Riechtestung auch einer neurologischen Untersuchung unterzogen. Die Objektivierung der motorischen Störungen erfolgte mit Hilfe der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).²⁶⁷

Mögliche Auffälligkeiten, die Anlass zu einer Untersuchung der Motorik gaben, waren:

- Veränderung der Gangart
(verlangsamt, fehlende Mitbewegung der Arme, kurze Schritte),
- Haltungsinstabilität (posturale Instabilität),
- Veränderung der Stimme (Mikrophonie),
- reduzierte Mimik,
- Veränderung des Schriftbildes (Mikrographie),
- Verlangsamung der Bewegungen (Bradykinese),
- zitternde Hände bei Bewegungen (Tremor).

Die **Untersuchung**, welche circa 15 bis 20 Minuten in Anspruch nahm, bestand aus verschiedenen Übungen, die zur Einschätzung der Patientenmotorik dienen. Erfasst wurden Sprache, Mimik, Ruhetremor sowie Aktions- und Haltetremor der Hände, Rigor von Nacken, Armen und Beinen, Handbewegungen, Fingergeschicklichkeit, Beweglichkeit der Beine, Aufstehen von einem Stuhl, Körperhaltung, Gang, Haltungsstabilität, sowie die Brady- und Hypokinese des Körpers. All diese Punkte finden sich in der UPDRS, Teil III wieder.

Bei der **Unified Parkinson's Disease Rating Scale** handelt es sich um ein international etabliertes Bewertungssystem, das sowohl in der Parkinson-Forschung als auch in der Diagnose und Therapiekontrolle zum Staging eingesetzt wird.²⁶⁷ Sie besteht aus 42, jeweils von 0 bis 4 abgestuften, Fragen mit deren Hilfe sich der Status des Patienten hinsichtlich Denkleistung, Aktivitäten des täglichen Lebens, Motorik und Komplikationen der

Behandlung erfassen lässt. Die Summe der erreichten Punktzahl ergibt eine Zahl zwischen 0 und 154.

Da in dieser Studie die Vergleichbarkeit der einzelnen Patienten wichtiger war als das Gesamtbild des entwickelten Parkinson-Syndroms, wurde in der angewandten Untersuchung ausschließlich der Teil III entsprechend der motorischer Untersuchung des UPDRS, angewendet. Dieser Teil beruht auf einer Modifikation der Columbia Rating Scale, welche die klinischen Parkinsonsymptome (Art, Anzahl und Schwere der extrapyramidalen Zeichen) erfasst. Die hierbei maximal erreichbare Punktzahl beträgt 56 bei 14 Fragen.

II.4 Datenanalyse und Statistik

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte rechnergestützt mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS Version 12.0 und 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, USA) sowie Microsoft Office für Windows.

Angaben zur deskriptiven Statistik erfolgten als arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung.

Zum Vergleich quantitativer Daten wurden parametrische Tests in Form der Varianzanalyse (ANOVA = analysis of variance) durchgeführt. Dabei ist bei der Untersuchung mehrerer Variablen die multivariate Varianzanalyse (m-ANOVA) angewendet worden. So wurden die Effekte zwischen den Faktoren „Gruppe“ (keine Neuroleptika, Therapie mit Neuroleptika ohne Entwicklung von einem PS, Therapie mit Neuroleptika mit Entwicklung von einem PS) und „Riechfunktion“ (Schwelle, Identifikation und Diskrimination) mit der Analyse für Mehrfachvergleiche überprüft. Mit dem t-Test für unabhängige Stichproben wurden die Mittelwerte von nur zwei Stichproben miteinander verglichen, so zum Beispiel für den Vergleich der Faktoren „Erkrankungsdauer“, des „HAMD-Wertes“, der „Geschlechts-“ und „Altersverteilung“ zwischen den Gruppen.

Die Post-hoc Testung ist mittels des Bonferroni-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt worden. Um die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen zu beurteilen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Das Signifikanzniveau (α -Level) wurde für alle Tests auf $p=0.05$ festgelegt.

Die zur graphischen Darstellung der Ergebnisse verwendeten Box-Whisker-Plots beinhalten den Median und die Grenzen entsprechend der 25. und 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum der Werte. Als Ausreißer wurden Werte die mehr als 1,5 jedoch weniger als 3 Boxlängen unter- bzw. oberhalb der 25. bzw. 75. Perzentile liegen dargestellt und durch einen Kreis gekennzeichnet. Zur graphischen Darstellung des Zusammenhangs zweier Faktoren wurden Streudiagramme erstellt und die dazugehörige Regressionsgerade sowie das Bestimmtheitsmaß berechnet.

Das Alter der Patienten ist als Variable berücksichtigt worden, da es als Einflussfaktor des Riechens bekannt ist.⁹⁰ Dies gilt auch für den Faktor „Geschlecht“.

III Ergebnisse

III.1 Patienten

III.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

An der Studie nahmen 79 Patienten im Alter von 18 bis 81 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 50,3 Jahren teil, darunter 28 Männer und 51 Frauen. Die Patienten wurden gemäß ihrer Medikation und deren Nebenwirkungen in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt: Der *Gruppe 1* („PS-Gruppe“) gehörten 15 Patienten an (11 Frauen, 4 Männer; im Alter zwischen 20 und 76 Jahren, Durchschnittsalter 50,4 Jahre), welche mit Neuroleptika therapiert wurden und daraufhin ein Parkinson-Syndrom (PS) entwickelten. Die *Gruppe 2* („kein PS-Gruppe“) zählte 44 Patienten (31 Frauen, 13 Männer; im Alter von 18 und 81 Jahren, Durchschnittsalter 49,8 Jahre) und beinhaltete Patienten, welche mit NL behandelt wurden, jedoch kein PS entwickelten. Die *Gruppe 3* („keine NL-Gruppe“) bildeten die restlichen 20 Patienten (9 Frauen, 11 Männer; im Alter von 24 bis 77 Jahren, Durchschnittsalter 50,6 Jahre), die keine NL zur Therapie ihrer depressiven Störung erhielten.

Wie in Tabelle 12 und Abbildung 10 zu sehen, zeigte sich statistisch kein wesentlicher Unterschied der Altersverteilung zwischen den drei verschiedenen Gruppen.

	18-30 J	31-43 J	44-56 J	57-69 J	70-82 J	Gesamt
Gruppe 1 („PS-Gruppe“)	3	3	3	2	4	15
Gruppe 2 („kein PS-Gruppe“)	7	10	10	12	3	44
Gruppe 3 („keine NL-Gruppe“)	4	3	6	3	4	20
Gesamt	14	16	19	17	11	79

Tabelle 12 Altersverteilung innerhalb der drei Patientengruppen
J..... Jahre

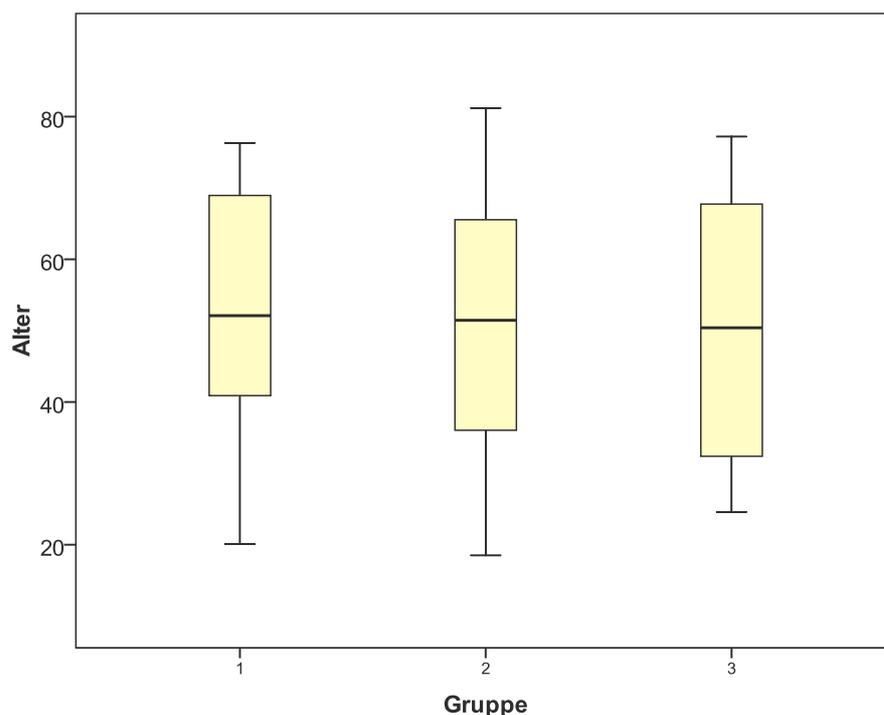


Abbildung 10 Darstellung der Altersverteilung der drei Gruppen als Boxplot

- Fettgedruckte Linie..... Mittelwert
- Obere und untere Boxränder..... Interquartilgrenzen
- Ausläufer..... 10. und 90. Perzentile
- Kreis ° Ausreißer
- Alter..... in Jahren

Die Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs zeigte sich nicht ausgeglichen, da es sich bei diesen Patienten um ein, in der psychiatrischen Klinik für affektive Störungen alltägliches Patientengut handelte. Wie bei der depressiven Störung zu erwarten war,¹⁵⁵ dominierte auch in der vorliegenden Studie das weibliche Geschlecht mit 65 %. Der Anteil bipolar Erkrankter lag bei 23 % und bildete somit eine Minderheit. Die Geschlechtsverteilung zwischen den drei Gruppen („PS-“, „kein PS-“, und „keine NL-Gruppe“) unterschied sich jedoch nicht wesentlich (siehe Tabelle 13).

	Männer	Frauen	Gesamt
<i>Gruppe 1 („PS-Gruppe“)</i>	4	11	15
<i>Gruppe 2 („kein PS-Gruppe“)</i>	13	31	44
<i>Gruppe 3 („keine NL-Gruppe“)</i>	11	9	20
Gesamt	28	51	79

Tabelle 13 Anzahl der männlichen und weiblichen Patienten in den drei untersuchten Gruppen

III.1.2 HAMD-Werte

Die Ergebnisse der HAMD-Werte in den drei Gruppen unterschieden sich signifikant ($F[2, 77]=6.07$, $p=0.004$) mit einer Tendenz erhöhter Werte in Gruppe 1 („PS-Gruppe“) und 2 („kein PS-Gruppe“) gegenüber der Gruppe 3 („keine NL-Gruppe“). Sowohl Patienten der Gruppe 1 mit einem mittleren HAMD-Wert von $\mu=34.13$ (± 4.97), als auch Patienten der Gruppe 2 mit $\mu=33.75$ (± 7.01) erreichten höhere Werte, als Patienten der Gruppe 3 mit $\mu=26.95$ (± 10.31). Diese Unterschiede waren zu erwarten, da psychotische Symptome den Grad der Depression erhöhen¹⁶⁷ und vice versa Patienten ohne psychotische Symptome geringere HAMD-Werte erzielen. Für die Ergebnisse zwischen Gruppe 1 und 2 waren statistisch keine Unterschiede nachweisbar ($p=0.846$). Abbildung 11 zeigt die Verteilung der erreichten HAMD-Werte in den drei Gruppen.

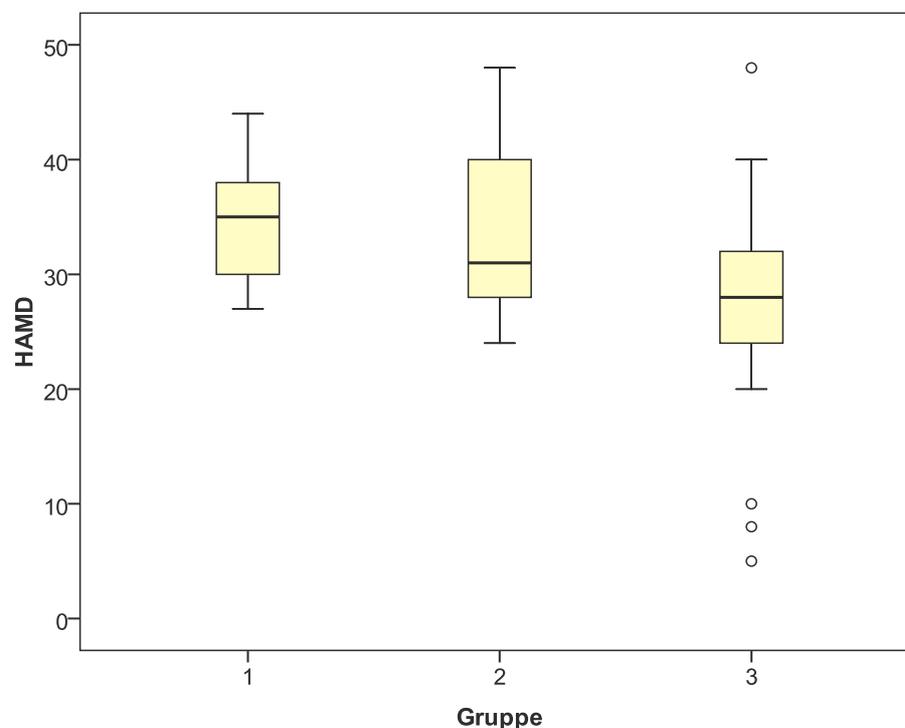


Abbildung 11 Darstellung der HAMD-Verteilung der drei Gruppen als Boxplot

Fettgedruckte Linie..... Mittelwert
 Obere und untere Boxränder..... Interquartilgrenzen
 Ausläufer..... 10. und 90. Perzentile
 Kreis ° Ausreißer

III.1.3 Erkrankungsdauer

Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten bei 19 Jahren (± 11) in der Gruppe 1, bei 18 Jahren (± 14) in der Gruppe 2 und bei 26 Jahren (± 14) Jahren in der Gruppe 3. Der paarweise Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($F[2,76]=2.23$, $p=0.12$).

III.2 Medikation

Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits mindestens 14 Tage mit Neuroleptika und/oder Antidepressiva, Phasenprophylaktika bzw. Sedativa behandelt. Neben der neuroleptischen Therapie in Gruppe 1 („PS-Gruppe“) und 2 („kein PS-Gruppe“) erhielten 50 Patienten einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und 29 Patienten einen kombinierten Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI: Venlafaxin, $n=16$ bzw. Duloxetin, $n=13$) in adäquaten Dosierungen.

In der Gruppe 1 erhielten zehn Patienten eine durchschnittliche Dosis von 4 mg/d (SD 2 mg/d) Risperidon, 4 Patienten bekamen durchschnittlich 12 mg/d (SD 6 mg/d) Flupenthixol und 1 Patient erhielt 10 mg Haloperidol täglich. In der Gruppe 2 wurden 28 Patienten durchschnittlich mit 4 mg/d (SD 2 mg/d) Risperidon, 12 Patienten mit durchschnittlich 15 mg/d (SD 8 mg/d) Flupenthixol und 4 Patienten mit durchschnittlich 13 mg/d (SD 6 mg/d) Haloperidol behandelt. Alle drei Antipsychotika zählen zu den D_2 -Rezeptor-blockierenden Neuroleptika.

Gruppe	Risperidon		Flupenthixol		Haloperidol	
	Anzahl (n)	durchschn. Dosierung	Anzahl (n)	durchschn. Dosierung	Anzahl (n)	durchschn. Dosierung
1	10	4 mg/d	4	12 mg/d	1	10 mg/d
2	28	4 mg/d	12	15 mg/d	4	13 mg/d

Tabelle 14 Durchschnittliche Neuroleptika-Dosierungen der Patienten von Gruppe 1 („PS-Gruppe“) und Gruppe 2 („kein PS-Gruppe“)

Demographische, diagnostische und therapeutische Charakteristika des Patientenkollektivs:

-	Patientenanzahl (n)	79
-	Anzahl männlicher/weiblicher Patienten (n)	28 / 51
-	Mittleres Alter (in Jahren)	50,11
-	Min./Max. des Alters (in Jahren)	18 / 81
-	Patienten mit psychotischen Symptomen (n)	59
-	verordnete Neuroleptika:	
	- Haloperidol	5
	- Flupenthixol	16
	- Risperdon	38
-	verordnete Antidepressiva:	
	- SSRI	50
	- SSNRI	29

III.3 Riechvermögen**III.3.1 Riechvermögen – Alter**

Wie in der Literatur mehrfach dokumentiert spielt das Alter auch in der vorliegenden Studie eine beeinflussende Rolle auf das Riechvermögen.^{45,148,191,244,335} Es zeigte sich ein progredienter Riechverlust des erwachsenen Menschen mit zunehmendem Alter.

Abbildung 12 zeigt die graphische Darstellung aller Werte als Streudiagramm mit der errechneten Regressionsgerade, wobei ein deutlicher Abfall der Mittelwerte des SDI-Wertes mit zunehmendem Alter erkennbar ist. Dieser Abfall konnte auch mittels Varianzanalyse als signifikant bestätigt werden ($F[1,74]=11.5$, $p=0.001$). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson für den Zusammenhang des Alters mit dem SDI-Wert betrug $r=-0.343$ und erwies sich als signifikant. Bei relativ großer Streuung ist ein indirekt linearer Zusammenhang gegeben. Das Bestimmtheitsmaß r^2 beträgt 0.117. Damit können etwa 12 % der Varianzstreuung des SDI-Wertes durch lineare Abhängigkeit vom Alter erklärt werden. Jedoch ist von der Interpretation einer absolut linearen Abhängigkeit abzusehen.

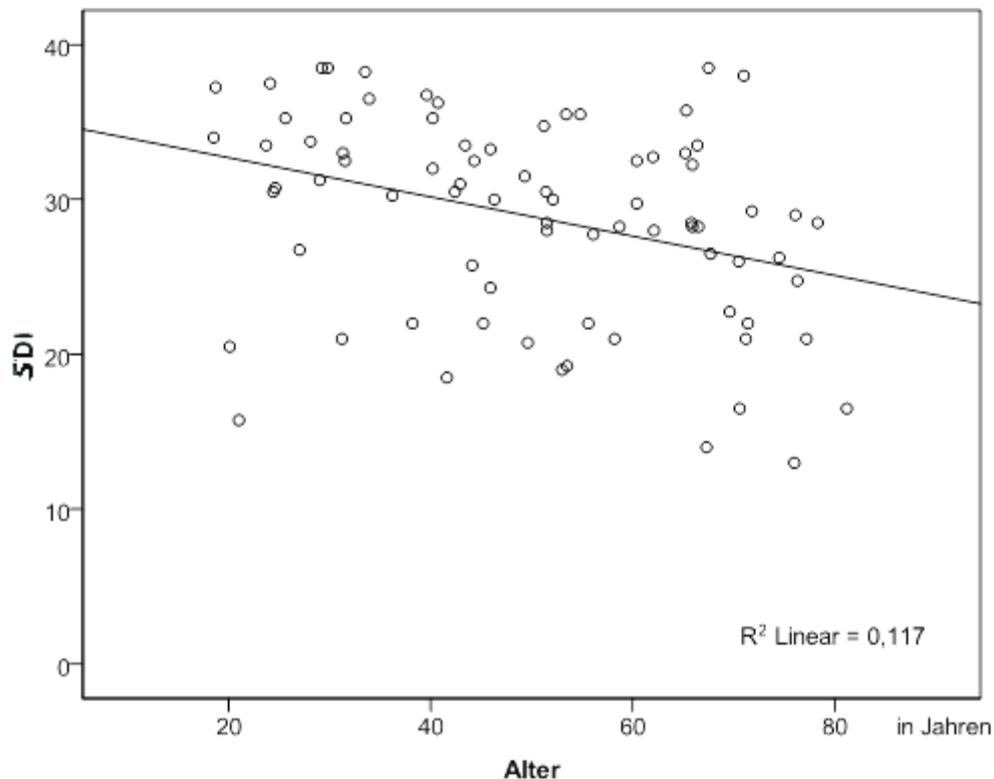


Abbildung 12 Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von SDI-Werten und dem Alter der Patienten

Beim statistischen Vergleich des Riechvermögens in den einzelnen Subtests (Schwellentest, Diskriminations- und Identifikationsvermögen) gegenüber dem Alter, fielen Unterschiede auf. Während sich, ebenso wie für den Gesamttest (quantifiziert durch SDI), auch für das Diskriminations- (D) und Identifikationsvermögen (I) eine signifikante Abhängigkeit vom Alter zeigte ($p < 0.001$ und $p = 0.022$), korrelierten die Ergebnisse des Schwellentests mit $p = 0.499$ nicht signifikant mit dem Alter.

III.3.2 Riechvermögen - Geschlecht

Es ließen sich statistisch keine Unterschiede des Riechvermögens zwischen den beiden Geschlechtern nachweisen. Der Mittelwert des SDI-Wertes der weiblichen Patienten war mit $\mu = 28.98$ (± 6.34) unwesentlich höher als der SDI-Wert der männlichen Patienten mit $\mu = 28.72$ (± 6.77). Im t-Test zeigte sich keinen signifikanten Unterschied der Mittelwerte für Frauen und Männer ($p = 0.869$).

Bei der getrennten Betrachtung der Subtests zeigte sich ein durchschnittlich besseres Abschneiden der Frauen im Schwellentest ($\mu=6.55$ vs. $\mu=6.12$) gegenüber einem durchschnittlich geringfügig besseren Abschneiden der männlichen Patienten bei der Prüfung der Diskriminations- ($\mu=10.75$ gegenüber $\mu=10.65$) und Identifikationsleistung ($\mu=11.86$ gegenüber $\mu=11.75$). Diese Unterschiede erwiesen sich jedoch als nicht signifikant.

Gruppe	SDI			Schwelle			Diskrimination			Identifikation		
	w	m	ges	w	m	ges	w	m	ges	w	m	ges
1	24,1	20,0	23,0	5,5	3,6	4,9	8,4	7,8	8,2	10,3	9,0	9,9
2	29,9	32,2	30,6	6,5	7,8	6,9	11,4	11,2	11,3	12,0	13,2	12,4
3	31,4	27,8	29,4	8,0	5,2	6,4	10,9	11,4	11,2	12,6	11,3	11,9
$\Delta\mu$	28,9	28,7	28,9	6,6	6,1	6,4	10,7	10,8	10,7	11,8	11,9	11,8

Tabelle 15 Geschlechtsunterschiede bezüglich des Riechvermögens in den drei Gruppen

w..... weibliche Patienten
 m..... männliche Patienten
 ges..... durchschnittliches Gesamtriechvermögen der Männer und Frauen

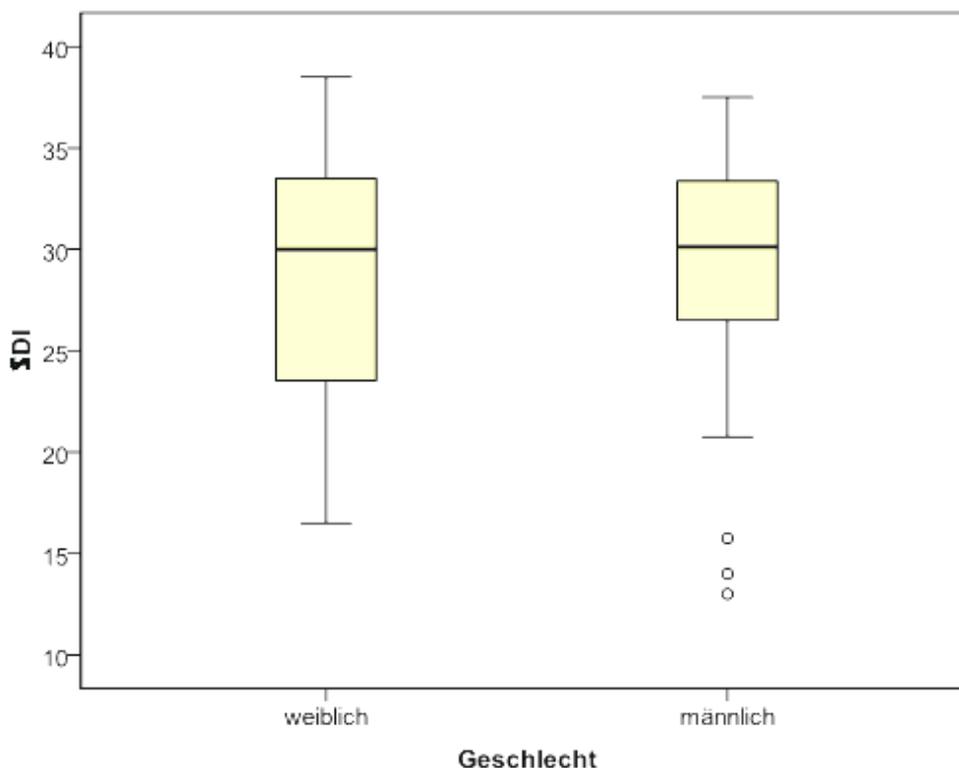


Abbildung 13 Darstellung der Geschlechtsunterschiede des SDI-Wertes als Boxplot

Fettgedruckte Linie..... Mittelwert
 Obere und untere Boxränder..... Interquartilgrenzen
 Ausläufer..... 10. und 90. Perzentile
 Kreis ° Ausreißer

III.3.3 Riechvermögen – HAMD

Patienten der Gruppe 1 („PS-Gruppe“) und 2 („kein PS-Gruppe“) erzielten aufgrund des Vorhandenseins psychotischer Symptome tendenziell einen höheren Depressionsgrad, quantifiziert mithilfe der Hamilton Depressionsskala. Beim statistischen Vergleich der HAMD-Werte gegenüber dem Riechvermögen mittels des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten zeigte sich weder für das Gesamtriechvermögen ($r=0.023$, $p=0.843$), noch für die Einzelprüfungen des Schwellenwertes ($r=0.088$, $p=0.438$), des Diskriminations- ($r=-0.072$, $p=0.529$) oder Identifikationsvermögens ($r=0.041$, $p=0.718$) ein signifikanter Zusammenhang.

III.3.4 Riechvermögen – Gruppe

15 (25%) der 59 mit Neuroleptika behandelten Patienten entwickelten ein NL-induziertes PS mit einem UPDRS III-Wert von > 4 . Diese 15 Patienten der „PS-Gruppe“ (Gruppe 1) wiesen zu 20 % ($n=3$) eine Normosmie ($SDI > 30$), zu 73 % ($n=11$) eine Hyposmie (SDI 16 bis 30) und zu 7 % ($n=1$) ein Anosmie ($SDI < 16$) auf. Dagegen stehen 57 % ($n=25$) Normosmiker und 43 % ($n=19$) Hyposmiker in der „kein PS-Gruppe“ (Gruppe 2), sowie 55 % ($n=11$) normosmische, 40 % ($n=8$) hyposmische und 5 % ($n=1$) anosmische Patienten in der „keine NL-Gruppe“ (Gruppe 3). Dabei ist der einzelne anosmische Patient in Gruppe 3 vermutlich als Ausreißer zu werten. Für den Riechverlust dieses Patienten ließ sich zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Ursache finden, ein Motivationsproblem konnte nicht ausgeschlossen werden.

	Normosmiker	Hyposmiker	Anosmiker
„PS-Gruppe“	20 %	73 %	7 %
„kein PS-Gruppe“	57 %	43 %	0 %
„keine NL-Gruppe“	55 %	40 %	5 %

Tabelle 16 Prozentuale Verteilung von Norm-, Hyp- und Anosmikern in den drei Patientengruppen

Wie die Tabelle 16 zeigt, wiesen Patienten der „PS-Gruppe“ ein schlechteres Geruchsvermögen als Patienten der „kein PS-Gruppe“ und der „keine NL-Gruppe“ auf. Das Riechvermögen zwischen den drei Gruppen unterschied sich signifikant (Faktor „Gruppe“: $F[2,75]=10.8$, $p<0.001$). Mittels t-Test für unabhängige Stichproben konnte statistisch ein signifikanter Unterschied des SDI-Wertes sowohl zwischen den Patienten der Gruppe 1 und 2 ($\Delta\mu=7.60$, $p<0.001$), als auch zwischen Patienten der Gruppe 1 und 3 ($\Delta\mu=6.40$,

p=0.005) nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu unterschied sich das Riechvermögen zwischen den Patienten der Gruppe 2 und 3 nicht signifikant ($\Delta\mu=1,20$, p=0.470).

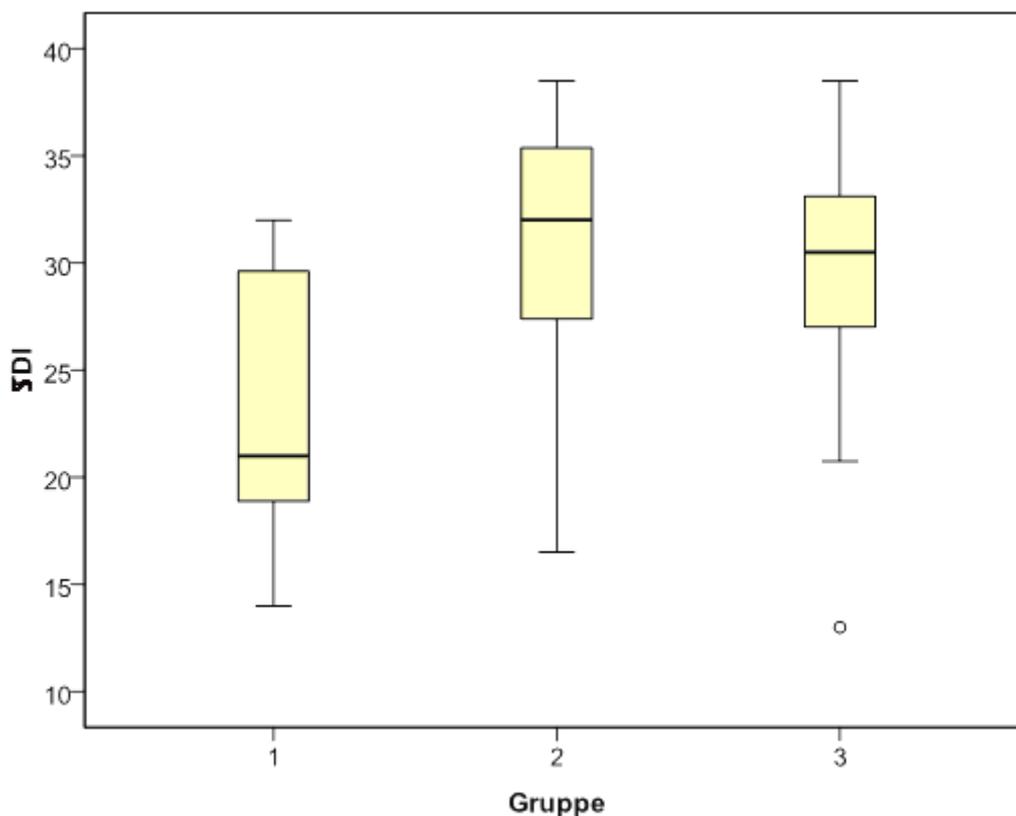


Abbildung 14 Darstellung der Verteilung des SDI-Wertes als Boxplot in den drei Patientengruppen
 Fettgedruckte Linie..... Mittelwert
 Obere und untere Boxränder..... Interquartilgrenzen
 Ausläufer..... 10. und 90. Perzentile
 Kreis ° Ausreißer
 SDI..... Wert des Gesamtriechvermögens

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Subtests zeigte sich das Diskriminations- (D) und Identifikationsvermögen (I) – gleichfalls wie der SDI-Wert für das Gesamtriechvermögen - signifikant unterschiedlich in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 (D: p<0.001 bzw. I: p=0.002) und Gruppe 1 gegenüber Gruppe 3 (D: p=0.003 bzw. I: p=0.027). Siehe hierzu Abbildung 15 und 16.

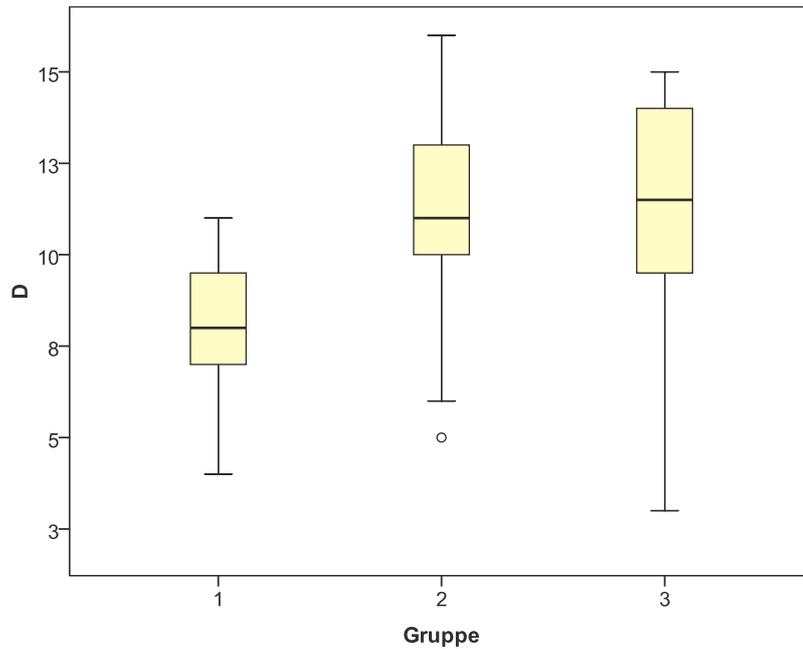


Abbildung 15 Darstellung der Verteilung des D-Wertes als Boxplot in den 3 Patientengruppen

Fettgedruckte Linie..... Mittelwert
 Obere und untere Boxränder..... Interquartilgrenzen
 Ausläufer..... 10. und 90. Perzentile
 Kreis ° Ausreißer
 D..... Diskriminationswert

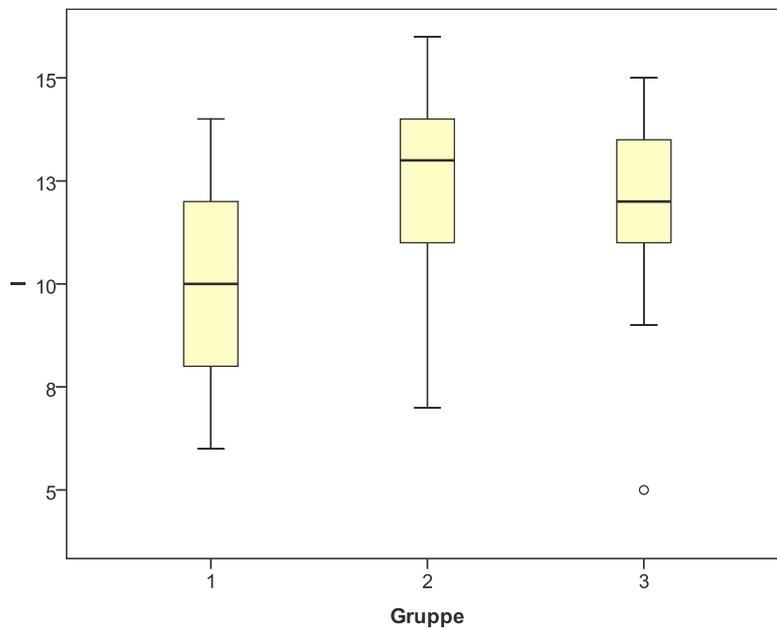


Abbildung 16 Darstellung der Verteilung des I-Wertes als Boxplot in den 3 Patientengruppen

Fettgedruckte Linie..... Mittelwert
 Obere und untere Boxränder..... Interquartilgrenzen
 Ausläufer..... 10. und 90. Perzentile
 Kreis ° Ausreißer
 I..... Identifikationswert

Hingegen konnte für den Schwellentest im paarweisen Vergleich nur ein sehr geringer ($p=0.047$) bzw. kein ($p=0.128$) signifikanter Unterschied zwischen den drei untersuchten Gruppen ermittelt werden (Abbildung 17). Der statistische Vergleich zwischen der Gruppe 2 („kein PS-Gruppe“) und der Gruppe 3 („keine NL-Gruppe“) zeigte für alle drei Subtests keinen signifikanten Unterschied. Eine Übersicht dazu bietet Tabelle 17.

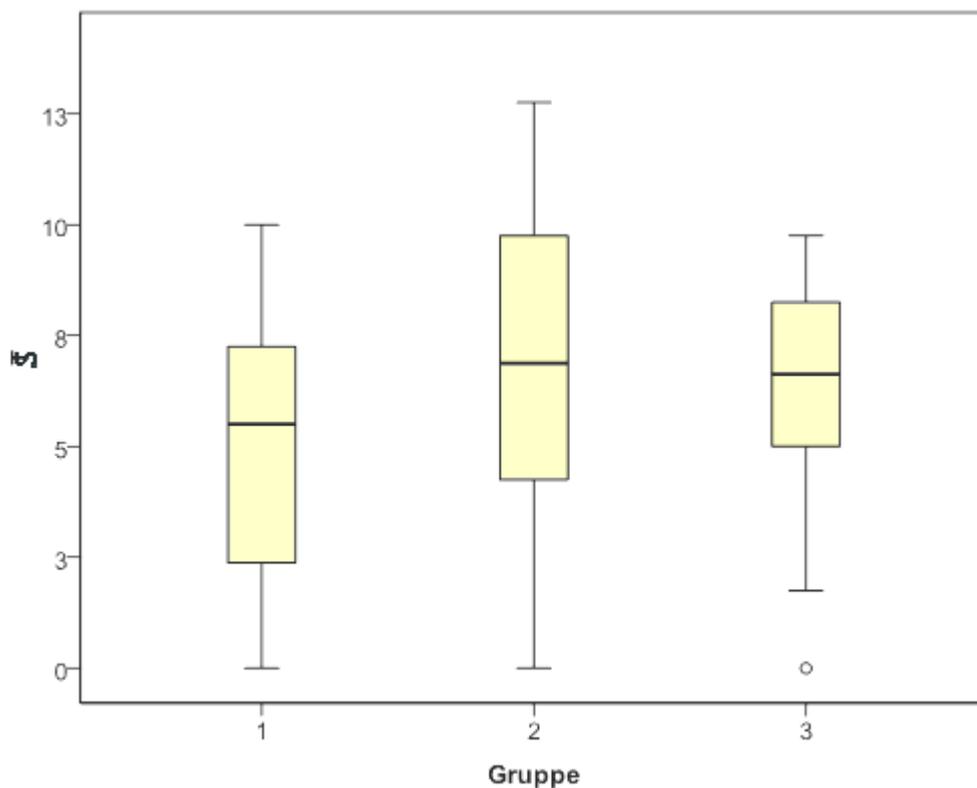


Abbildung 17 Darstellung der Verteilung des S-Wertes als Boxplot in den 3 Patientengruppen

- Fettgedruckte Linie..... Mittelwert
- Obere und untere Boxränder..... Interquartilgrenzen
- Ausläufer..... 10. und 90. Perzentile
- Kreis ° Ausreißer
- S..... Schwellenwert

	Gruppe	Vergleichs- gruppe	$\Delta\mu$	p
Gesamt (SDI)	1	2	7.60	<0.001
	1	3	6.40	0.005
	2	3	1.20	0.470
Schwelle (S)	1	2	1.98	0.47
	1	3	1.54	0.128
	2	3	0.45	0.564
Diskriminati- on (D)	1	2	3.11	<0.001
	1	3	2.95	0.003
	2	3	0.17	0.844
Identifikation (I)	1	2	2.45	0.002
	1	3	1.92	0.027
	2	3	0.54	0.408

Tabelle 17 Paarweiser Signifikanztest zu den Unterschieden des Riechvermögens zwischen den drei Gruppen
 $\Delta\mu$ Mittlere Differenz
 p Signifikanz

III.3.5 Riechvermögen – UPDRS

Schließlich wurde das Riechvermögen der Patienten innerhalb der „PS-Gruppe“ (Gruppe 1) untersucht. Die Patienten erreichten Punktwerte auf der UPDRS-Skala von 4 bis 28. Der Mittelwert μ lag bei 13.4 (± 7.38). Dabei zeigte sich ein Abfall der SDI-Mittelwerte mit Zunahme der Parkinson-Symptomatik, quantifiziert mithilfe des UPDRS III Skala. Die statistische Berechnung mittels Varianzanalyse bestätigt eine signifikante Abhängigkeit des Geruchsvermögens (SDI) vom UPDRS-Wert ($r=-0.663$, $p=0.007$). Damit ist die Korrelation zwischen SDI und UPDRS auf dem Niveau von 0.01 signifikant. Die graphische Darstellung dieser Ergebnisse zeigt die Abbildung 18.

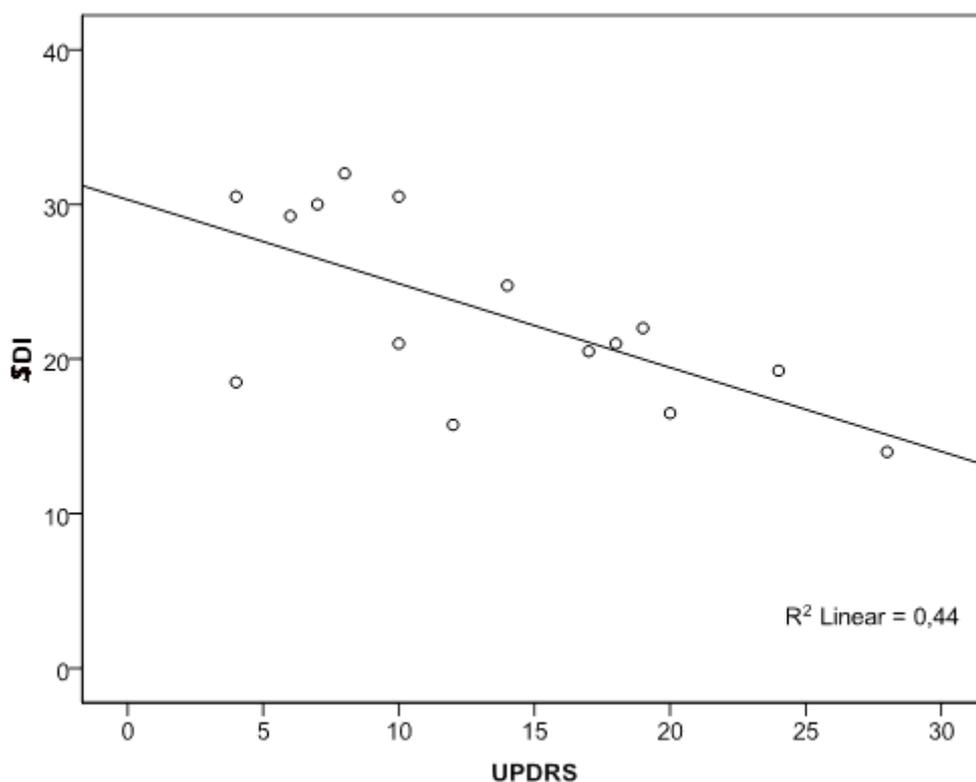


Abbildung 18 Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von SDI- und UPDRS-Werten der Patienten

SDI..... Gesamtriechvermögen

UPDRS..... Schwere der Parkinson-Symptomatik

Die Korrelationsanalyse der Subtests in Abhängigkeit vom UPDRS-Wert ergab für die Schwellenbestimmung einen Korrelationskoeffizienten von $r=-0.611$ ($p=0.016$) und für das Identifikationsvermögen $r=-0.599$ ($p=0.018$). Auch hierfür eignet sich die graphische Darstellung der Werte als Streudiagramm mit der errechneten Regressionsgerade (Abbildung 19 und 20).

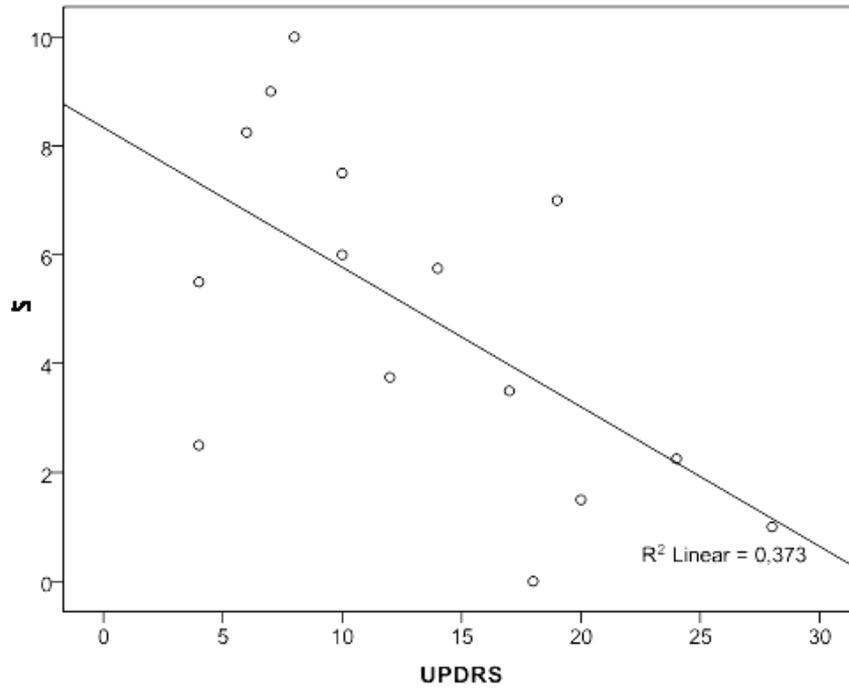


Abbildung 19 Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von S- und UPDRS-Werten der Patienten

S..... Schwellenwerte

UPDRS..... Schwere der Parkinson-Symptomatik

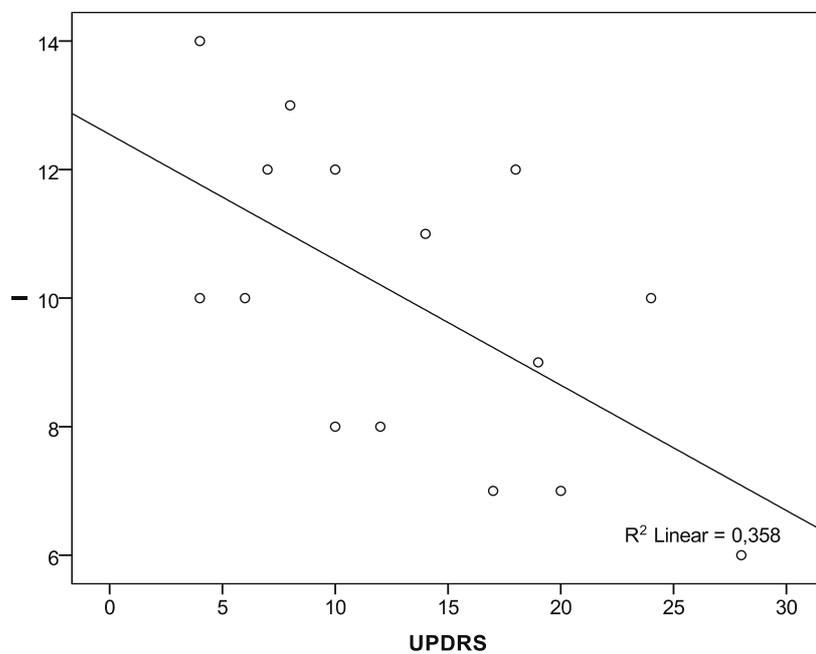


Abbildung 20 Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von I- und UPDRS-Werten der Patienten

I..... Identifikationswerte

UPDRS..... Schwere der Parkinson-Symptomatik

Im Gegensatz zu den Subtests der Schwellenbestimmung und Identifikationsleistung, ließ sich für die Ergebnisse der Diskriminationsprüfung kein Zusammenhang mit der Parkinsonsymptomatik beweisen. Der berechnete Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug $r=-0.323$ und war mit $p= 0.241$ nicht signifikant (siehe Abbildung 21).

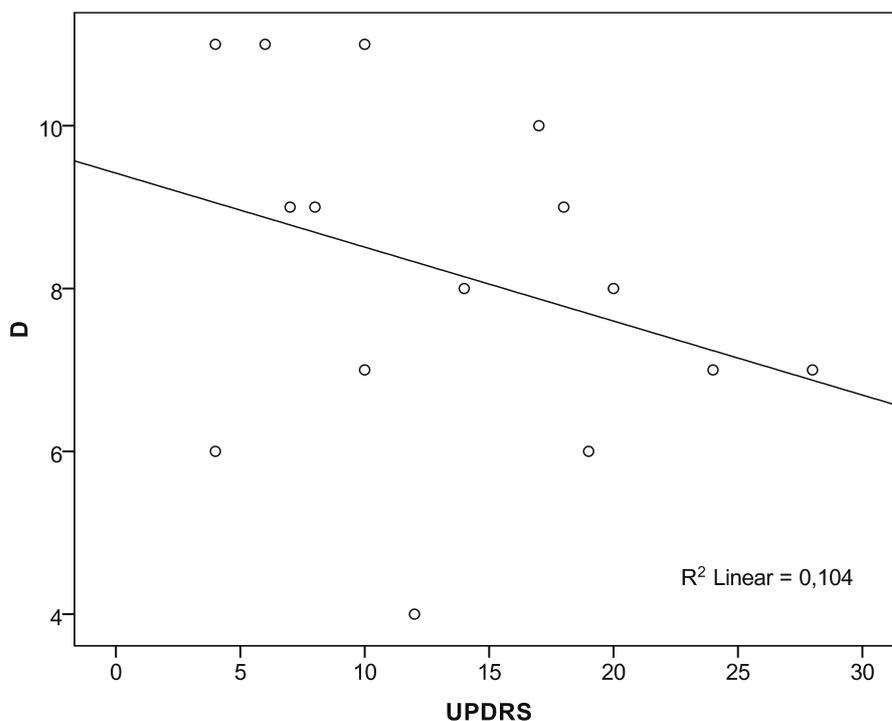


Abbildung 21 Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von D- und UPDRS-Werten der Patienten

D..... Diskriminationswerte

UPDRS..... Schwere der Parkinson-Symptomatik

Das heißt, während sich im paarweisen Vergleich der Gruppen (1 gegenüber 2 und 1 gegenüber 3) die Mittelwerte für SDI, D und I (nicht für S) signifikant unterschieden, zeigte sich innerhalb der Gruppe 1 („PS-Gruppe“) eine signifikante Korrelation für SDI, S und I (nicht für D). Mögliche Gründe hierfür werden unter IV diskutiert.

Das Bestimmtheitsmaß r^2 für die oben beschriebenen Zusammenhänge wird neben dem Korrelationskoeffizienten r und der Signifikanz p in Tabelle 18 angegeben.

	r	p	r ²
SDI-UPDRS	-0.663	0.007	0.440
S-UPDRS	-0.611	0.016	0.373
D-UPDRS	-0.323	0.241	0.104
I-UPDRS	-0.599	0.018	0.358

Tabelle 18 Übersicht zum Zusammenhang des UPDRS-Wertes mit dem Riechvermögen

SDI..... Gesamtriechvermögen
 S..... Schwellenwert
 D..... Diskriminationswert
 I..... Identifikationswert

Tabelle 18 zeigt, dass 44 % des SDI-Wertes, 37 % des S-Wertes und 36 % des I-Wertes durch lineare Abhängigkeit von der Ausprägung des PS erklärt werden können. Auch hier gilt die differenzierte Interpretation des Korrelationskoeffizienten, da bei einer großen Streuung nicht von einem absolut linearen Zusammenhang auszugehen ist.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sowohl der paarweise Vergleich der „PS-Gruppe“ (Gruppe 1) mit den Gruppen 2 („kein PS-Gruppe“) und 3 („keine NL-Gruppe“), als auch die statistische Varianzanalyse innerhalb der PS-Gruppe klar den Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und einem Parkinsonsyndrom zeigen. Mit zunehmender Schwere des Neuroleptika-induzierten PS sinkt das Riechvermögen der Patienten.

III.3.6 Analyse der Subtests

Die Testbatterie der „Sniffin' Sticks“ besteht aus drei Untertests: Der Schwellenbestimmung, der Diskriminations- und Identifikationsprüfung. Beim statistischen Vergleich mittels Pearsonschen Korrelationskoeffizienten korrelierten die Untertests untereinander signifikant auf einem Niveau von 0.01. Diese Korrelation bestätigte sich auch für die Ergebnisse des Gesamttests (SDI) in Beziehung zu dessen Untertests (S, D und I).

		SDI	S	D	I
SDI	r	-	0.751	0.725	0.698
	p	-	<0.001	0.001	<0.001
S	r	0.751	-	0.289	0.316
	p	<0.001	-	0.010	0,004
D	r	0.725	0.289	-	0.454
	p	0.001	0.010	-	<0.001
I	r	0.698	0.316	0.454	-
	p	<0.001	0,004	<0.001	-

Tabelle 19 Korrelation des SDI-Wertes mit den Subtests und zwischen den Subtests der „Sniffin' Sticks“

- r Pearsonscher Korrelationskoeffizient
- p..... Signifikanz
- SDI..... Gesamtriechvermögen
- S..... Schwellentest
- D..... Diskriminationstest
- I..... Identifikationstest

IV Diskussion

IV.1 Diskussion der Testmethoden

Mit den „**Sniffin' Sticks**“ wurde ein gut validiertes und bewährtes psychophysisches Riechtestverfahren zur Differenzierung von Norm-, Hyp- und Anosmie angewandt. Die Schwierigkeit dieses Verfahrens liegt in dem Anspruch an Konzentration, Auffassungsvermögen und Ausdauer der Patienten. Aufgrund ihrer Grunderkrankung wurden die Patienten diesem Anspruch teils nur ausreichend oder nicht konstant gerecht. Es gab jedoch keine Untersuchungsabbrüche, wodurch alle Untersuchungsergebnisse verwendet und in die Auswertung mit einbezogen werden konnten.

Zur Objektivierung der Schwere des Parkinson-Syndroms (PS) der Patienten wurde die Skala III der **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**²⁶⁷ verwendet, mit deren Hilfe Art, Anzahl und Schwere der extrapyramidalen Zeichen erfasst werden konnten. Bei insgesamt 14 Fragen und einer Maximalpunktzahl von 56 erreichten die Patienten der vorliegenden Studie Werte zwischen 4 bis 28. Der Durchschnitt lag bei 13,4. Die Patienten, die einen UPDRS-Wert von kleiner vier erreichten, wurden nachträglich aufgrund nur gering ausgeprägter extrapyramidal-motorischer Störungen aus der Studie ausgeschlossen. Die an die UPDRS-Skala angelehnte Untersuchung erwies sich aufgrund ihrer schnellen Durchführbarkeit und klinischen Relevanz als Screening für die Motorik der Patienten als geeignet.

Als *Einschränkung* unserer Studie ist die Heterogenität der Medikamente anzusehen, mit denen die Patienten behandelt wurden. Es wurden verschiedene Neuroleptika verabreicht, die jedoch alle zu einer Blockierung des D₂-Rezeptors führen. Die Therapie der Patienten wurde im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes nach deren psychopathologischen Befund und nicht nach einem bestimmten Studiendesign ausgerichtet. Die Studie ist im Rahmen des natürlich klinischen Alltags, mit einem natürlichem Patientenkollektiv und deren Therapie durchgeführt worden.

Ein weiterer Kritikpunkt richtet sich an das Fehlen einer Kontrollgruppe zum Ausschluss des Effektes „Depression“ auf das Riechvermögen. Dessen ungeachtet ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Geruchsvermögen der „kein PS-“ (Gruppe 2) und „keine NL-Gruppe“ (Gruppe 3) bei signifikant höheren HAMD-Werten in Gruppe 1 und 2

gegenüber Gruppe 3, nachweisen, womit sich ein wesentlicher Einfluss der Depression auf das Riechvermögen in unserer Studie ausschließen lässt. Des Weiteren erscheint es ethisch fraglich, gesunden Kontrollpersonen ohne psychotische Symptome NL zu Studienzwecken zu verabreichen.

Die vorliegende Studie umfasste die Untersuchung von 79 depressiven Patienten im Alter von 18 bis 81 Jahren der psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Dresden. Die Auswahl und Einteilung der Patienten erfolgte nach ihrer Medikation und deren extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen. Trotz der relativ geringen Fallzahl von 15 PS-Patienten bzw. 79 Patienten insgesamt, erscheinen die Ergebnisse dieser Untersuchung repräsentativ. Ziel sollte es dennoch sein, eine umfangreichere Studie mit größerer Fallzahl und gegebenenfalls homogenerem Patientenkollektiv durchzuführen.

IV.2 Diskussion der Studienergebnisse

Riechstörungen sind ein weit verbreitetes Symptom im Rahmen unterschiedlicher Grunderkrankungen, wobei der neurologische Formenkreis im Vordergrund steht. Es gibt zahlreiche Untersuchungen zu Riechstörungen bei der Demenz vom Alzheimer-Typ und beim Morbus Parkinson sowie bei einigen weiteren neurologischen Erkrankungen.²⁴³ Auch in der Psychiatrie wurden Riechstörungen bei depressiven und schizophrenen Patienten untersucht.^{72,243,350} Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Zusammenarbeit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie sowie der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, die (unseres Wissens nach) erstmalig das Riechvermögen depressiver Patienten unter Neuroleptikatherapie mit extrapyramidal-motorischen Störungen untersucht.

IV.2.1 Riechstörungen bei depressiven Patienten

Das Auftreten von Riechstörungen im Rahmen depressiver Grunderkrankungen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Bei depressiven Patienten wurden sowohl Hyposmien als auch Phantosmien beschrieben.^{93,181,229} Des Weiteren treten Depressionen und Riechstörungen häufig zusammen, im Rahmen anderer Grunderkrankungen wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS)³⁵⁷ oder der Demenz vom Alzheimer-Typ^{89,225} auf. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen

gen und dem Grad der Depression gemessen am HAMD-Wert. Es ließen sich tendenziell höhere HAMD-Werte in den Gruppen 1 („PS-Gruppe“) und 2 („kein PS-Gruppe“), d. h. bei den Patienten unter NL-Therapie bei psychotischen Symptomen nachweisen, wobei dies zu erwarten war, da psychotische Symptome den Grad einer Depression erhöhen.¹⁶⁷ Es ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied des Riechvermögens zwischen Gruppe 2 und 3 („keine NL-Gruppe“) nachweisen, was impliziert, dass der Grad der Depression keinen Einfluss auf das Riechvermögen hatte. Ob die Depression generell zu unterschiedlich stark ausgeprägten olfaktorischen Störungen führt, dazu kann im Rahmen dieser Studie keine Aussage getroffen werden, da in die Untersuchungen keine gesunden Kontrollpersonen einbezogen wurden. Festzuhalten ist jedoch, dass sich sowohl die Patienten der Gruppe 2 als auch die der Gruppe 3 mit einem durchschnittlichen SDI von 30,3 bzw. 29,4 im Übergangsbereich der Normosmie zur Hyposmie befanden. Phantosmien wurden nicht beschrieben. Der fehlende Zusammenhang von Depression und Riechen wird sowohl durch aktuelle Untersuchungen von Scinska und Mitarbeitern²⁹³ als auch bereits von über 20 Jahre alten Studien¹⁰ berichtet.

IV.2.2 Neuroleptika können Riechstörungen induzieren

Olfaktorische Störungen zählen zu den Kardinalsymptomen des idiopathischen *Parkinson-Syndroms* und wurden in zahlreichen Studien beschrieben.^{26,85,135,140} *Neuroleptika* können über die Blockade an Dopaminrezeptoren im nigrostriatalen System ein *Parkinson-Syndrom* auslösen. Obgleich umfangreiche Literatur zu Riechstörungen beim idiopathischen PS und auch Literatur zum sekundären PS durch NL veröffentlicht wurde, ist die Datenlage über olfaktorische Defizite beim sekundären PS äußerst spärlich. Einzig Riechstörungen beim atypischen PS^{134,239,338} im Rahmen eines Morbus Wilson²⁴¹ sowie durch das Toxin MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) wurden untersucht.⁹¹

Diese Arbeit widmet sich erstmalig der Untersuchung von Riechstörungen bei Patienten mit medikamentös-induziertem PS unter NL-Therapie. Untersucht wurden depressive Patienten mit einem PS unter NL-Therapie (Gruppe 1), depressive mit NL therapierte Patienten ohne ein PS (Gruppe 2) und depressive Patienten ohne NL-Therapie (Gruppe 3). Es ließ sich nachweisen, dass Neuroleptika Riechstörungen induzieren, womit die These 1 („**Neuroleptika können Riechstörungen induzieren**“) bestätigt wurde. Damit reiht sich die vorliegende Studie in andere Untersuchungsergebnisse über olfaktorische Störungen beim sekundären PS ein. Unzweifelhaft weist das IPS unter allen Parkinson-Syndromen die stärksten Riechstörungen auf. Sie ließen sich jedoch in geringerer Ausprägung auch

bei Patienten mit einer Multisystematrophie nachweisen. Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blicklähmung, Cortikal Basaler Degeneration und Essentiellem Tremor hingegen weisen ein weitgehend uneingeschränktes Riechvermögen auf.^{134,239,299,338} Die Grunderkrankung in dessen Rahmen es am häufigsten zu einem PS kommt, ist der *Morbus Wilson*. Die Kupferspeicherkrankheit kennzeichnet sich durch zwei Hauptmanifestationsorte: Leber und Zentralnervensystem. Für Morbus Wilson Patienten mit einer betont neurologischen Manifestation konnten Müller und Mitarbeiter²⁴¹ olfaktorische Störungen im Vergleich zu Patienten mit einer eher hepatischen Manifestation feststellen.

Unterschiede des Geruchsvermögens zwischen den Gruppen

Die häufigste Ursache für ein sekundäres PS sind Neuroleptika. Das NL-induzierte PS findet sich je nach Alter, Geschlecht und Prädisposition des Patienten sowie Dosis, Typ und Potenz des Neuroleptikums bei 5 bis 60 % aller behandelten Patienten.³²² 43 % der mit NL behandelten Patienten dieser Studie entwickelten ein PS, davon erreichten 20 % einen UPDRS-Wert von größer 4. Diese 15 Patienten der Gruppe 1 („PS-Gruppe“) wiesen zu 7 % eine Anosmie, zu 73 % eine Hyposmie und zu 20 % eine Normosmie auf. Diese Verteilung deckt sich im Wesentlichen mit einer aktuellen multizentrischen Studie von 400 Patienten mit einem IPS aus Deutschland, Österreich und den Niederlanden,¹²⁵ in der 75 % aller Patienten (im Vergleich zu einer altersgleichen Kontrollgruppe) eine Riechstörungen aufwiesen. Dabei zeigten sich 45 % der Patienten anosmisch, 52 % hyposmisch und nur 3 % der IPS-Patienten wiesen ein uneingeschränktes Riechvermögen nach. Das Riechvermögen der Patienten der vorliegenden Untersuchung aus Gruppe 2 („kein PS-Gruppe“) und 3 („keine NL-Gruppe“) unterschied sich untereinander nicht, jedoch signifikant gegenüber Gruppe 1. Das bedeutet, dass NL nur dann Riechstörungen verursachen, wenn Patienten ein PS entwickeln. Bei den anderen mit NL behandelten Patienten ohne PS zeigten sich keine Unterschiede der olfaktorischen Leistung, im Vergleich zu den depressiven Patienten der Gruppe 3, die ausschließlich antidepressiv therapiert wurden. Sowohl die Patienten der Gruppe 2 als auch die der Gruppe 3 rochen im unteren Normbereich. Damit gilt die Hypothese 1 („**Die Riechstörungen sind bei denjenigen Patienten ausgeprägter, welche im Zusammenhang mit der Neuroleptikaeinnahme eine Parkinsonsymptomatik entwickeln.**“) als bestätigt.

Unterschiede der einzelnen Riechfunktionen zwischen den Gruppen

Das Riechvermögen wurde im Einzelnen in Form von drei Untertests geprüft: Schwellenbestimmung, Identifikations- und Diskriminationsvermögen. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Subtests fielen Unterschiede auf. Während sich das Diskriminations- und Identifikationsvermögen, ferner das Gesamtriechvermögen (SDI), signifikant

unterschiedlich in der „PS-Gruppe“ (Gruppe 1) gegenüber der „kein PS-Gruppe“ (Gruppe 2) und der „keine NL-Gruppe“ (Gruppe 3) zeigte, konnte für den Schwellentest nur eine sehr geringe bzw. keine Signifikanz ermittelt werden. Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede zwischen der Schwellenbestimmung und dem Diskriminations- sowie Identifikationstest ist möglicherweise der unterschiedliche Ort der Geruchsverarbeitung. Während die Diskrimination und Identifikation von Gerüchen eher einer zentralnervösen Verarbeitung entspricht, wird die Ermittlung der Riechschwelle eher peripheren Leistungen zugeschrieben.²³⁸ Bei den Patienten der „PS-Gruppe“ standen medikamentös induzierte zentralnervöse Störungen im Vordergrund. Zahlreiche Studien^{104,135,183} wurden unter der Annahme einer selektiven Diskriminations- und Identifikationsstörung (bei physiologischer Riechschwelle) bei Patienten mit einer Einschränkung der zentralnervösen olfaktorischen Verarbeitung veröffentlicht. Diese Theorie einer speziellen Befundkonstellation für zentral verursachte olfaktorische Störungen wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt. Dies sollte jedoch mit Abstand betrachtet werden, da eine Vielzahl an Untersuchungen dieses typische pathologieassoziierte Muster nicht belegen konnten.^{70,225} Bei der zurzeit noch recht spärlichen Datenlage über die neurophysiologischen und –pathologischen Vorgänge des Riechens erscheint es wünschenswert, weitere Studien zur Untersuchung dieser Zusammenhänge zu initiieren.

Zusammenhang zwischen dem Geruchsvermögen und der Schwere des PS

Neben dem paarweisen Vergleich des Riechvermögens zwischen den Gruppen, wurde das Riechvermögen der Patienten der „PS-Gruppe“ in Abhängigkeit von der Ausprägung der Parkinsonsymptomatik untersucht. Dabei konnte ein progredienter Riechverlust (entsprechend einem Abfall des SDI-Wertes) mit zunehmender Schwere des Parkinson-Syndroms (entsprechend steigenden UPDRS-Werten) gezeigt werden. Die Frage, ob das Riechvermögen der Patienten bei weiterführender NL-therapie und zunehmenden extrapyramidalen Störungen sich weiter verschlechtern würde, bleibt offen. Jedoch scheint der Zusammenhang zwischen olfaktorischen Störungen und der Schwere des PS von großem Interesse. Während die vorliegende Studie die erste zur Untersuchung medikamentös induzierter Riechstörungen beim sekundären PS unter NL ist, existieren zahlreiche Studien über den Zusammenhang von olfaktorischen Störungen und der Dauer und Schwere des idiopathischen Parkinson Syndroms. Die Ergebnisse hierzu sind kontrovers. In einigen Studien^{85,135,334} ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Dauer und Schwere des IPS und dem Ausmaß der olfaktorischen Störung nachweisen. Dagegen publizierten speziell aktuellere Studien^{26,240,261} eine Korrelation zwischen dem Geruchsvermögen und der Dauer bzw. Schwere des PS vor allem für die frühen Stadien der Erkrankung.

Zusammenhang zwischen den einzelnen Riechfunktionen und der Schwere des PS

Zum Zusammenhang olfaktorischer Störungen mit der Schwere des PS wurde weiterhin eine Besonderheit bei der Betrachtung der Subtests beobachtet. Die Korrelationsanalyse zeigte eine Abhängigkeit des Gesamtriechvermögens (SDI), der Riechschwelle und des Identifikationsvermögens vom UPDRS-Wert. Bei den Ergebnissen der Diskriminationsprüfung ließ sich jedoch kein Zusammenhang mit der Parkinsonsymptomatik finden. Eine Erklärung für die Korrelation des Identifikationsvermögens und der Schwellenbestimmung mit der Schwere des PS sowie der fehlenden Korrelation der Diskriminationsleistung geben möglicherweise Untersuchungen zur funktionellen zerebralen Lokalisation der olfaktorischen Prozesse. Eine im Jahr 2007 veröffentlichte Studie²⁶⁴ untersuchte mittels der Positronen-Emissions-Tomographie bei 16 rechtshändigen Patienten welche kortikalen Areale bei der Unterscheidung zweier Gerüche involviert sind. Dabei zeigte sich für die Prüfung des Diskriminationsvermögens eine stärkere Aktivität in der anterioren Insula und den Gyri frontopolares der linken Gehirnhälfte im Vergleich zur zerebralen Aktivierung beim Riechen identischer Düfte. Für die Identifikationsleistung und Schwellenbestimmung ließ sich dagegen eine Beteiligung der Basalganglien, insbesondere des Nucleus caudatus nachweisen.¹¹⁸

Neuroleptika können über die Blockade dopaminerger D₂-Rezeptoren in nigrostriatalen Bahnen eine Störung des Basalganglienkreises und damit ein PS verursachen. Es kann also angenommen werden, dass olfaktorische Leistungen bei Patienten mit einem PS, die über Hirnregionen verarbeitet und moduliert werden welche für die gestörten motorischen Funktionen verantwortlich sind (wie die Schwellenbestimmung und die Identifikationsleistung), stärker beeinträchtigt werden als andere Riechfunktionen (wie die Diskrimination), die nicht in diesen Regelkreis involviert sind. Der Unterschied der zerebralen Verarbeitung der einzelnen olfaktorischen Prozesse wird durch folgende Studienergebnisse bestätigt: Während sich für das Identifikationsvermögen und die Schwellenbestimmung im Zusammenhang mit der Schwere und Dauer des idiopathischen PS keine Korrelation zeigte,^{85,316} wiesen weitere Untersuchungen³²⁵ darauf hin, dass olfaktorische Störungen mit der Progression des idiopathischen PS fortschreiten, was sich jedoch insbesondere für das Diskriminationsvermögen erwies. All diese Ergebnisse könnten ein Erklärungsansatz dafür sein, warum in der vorliegenden Studie lediglich das Identifikationsvermögen und die Riechschwelle der Patienten mit der Schwere ihres PS korrelierte, nicht aber deren Diskriminationsvermögen.

Das Riechvermögen nimmt mit zunehmendem Alter ab

Olfaktorische Leistungen des Erwachsenen nehmen mit zunehmendem Alter ab.^{45,148,191,244,335} Als Ursache für den progredienten Riechverlust finden sich sowohl altersphysiologische Prozesse (Abnahme olfaktorischer Rezeptorneurone durch eine verlangsamte Regeneration und erhöhte Apoptoserate,^{34,66} Abnahme des Bulbus olfactorius-Volumens³³ sowie der Verlust an Mitralzellen und Glomeruli²²²) als auch altersassoziierte Faktoren (zunehmende Infekte der oberen Atemwege,^{190,243} höhere Prävalenz von Polyposis nasi, Raumforderung und anderen Grunderkrankungen, die mit einer Störung des Riechvermögens einher gehen).

Auch in dieser Studie hat das Alter als Covariable eine wichtige Funktion bei der Erfassung des Riechvermögens. Unsere Ergebnisse zeigten einen signifikanten Abfall der Mittelwerte des SDI-Wertes mit zunehmendem Alter. Dabei ließ sich eine etwa 12 %ige lineare Abhängigkeit des Riechvermögens vom Alter berechnen.

Olfaktorische Leistungen von Männern und Frauen sind gleich

Ob Männer ein schlechteres Riechvermögen haben als Frauen wird in der Literatur kontrovers diskutiert.^{84,288,301} Die zugrunde liegenden Pathomechanismen der olfaktorischen Prozesse bei Männern und Frauen sind noch nicht ausreichend geklärt.

Das Geruchsvermögen der Patienten der vorliegenden Studie wies keine statistischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen auf. Der mittlere SDI-Wert der weiblichen Patienten lag geringfügig höher als der SDI der männlichen Patienten. Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant.

Die Ergebnisse unserer Studie belegen, dass 1) Neuroleptika ein Parkinson-Syndrom auslösen können und 2) dass es im Rahmen dieses NL-induzierten PS zu Riechstörungen kommen kann. Es stellt sich nun die Frage nach den dahinter stehenden Pathomechanismen. Im Zentrum der Überlegungen steht dabei das dopaminerge System.

IV.2.3 Rolle des dopaminergen Systems

Neuroleptika wirken über die Blockade an D₂-Rezeptoren im dopaminergen System. Eine stark erniedrigte Dopaminkonzentration im mesolimbischen System führt zu *depressiven Symptomen*, eine stark erhöhte zu *psychotischen Symptomen*. Für das *Parkinson-Syndrom* ließ sich ein pathologischer Dopaminmangel im nigrostriatalen System nachweisen. In den zentralen Prozessen der *Riechverarbeitung* wirkt der Neurotransmitter Dopamin als Neuromodulator.

Eine eindeutige Erklärung für den Zusammenhang von Riechstörungen beim medikamentös-induzierten PS unter neuroleptischer Therapie bei depressiven Patienten mit psychotischen Symptomen wird diese Arbeit nicht geben können. Hierfür wären weiterführende Studien zu diesem Thema von großem Interesse. Jedoch steht in dieser Arbeit das **dopaminerge System** im Mittelpunkt der Überlegungen. Im Folgenden sollen mögliche Erklärungsansätze und Zusammenhänge zwischen dem olfaktorischen System, dem Parkinson-Syndrom, der Wirkungsweise von Antipsychotika und den depressiven Störungen mit psychotischen Symptomen diskutiert werden.

Zum besseren Verständnis soll an dieser Stelle erneut auf die vier verschiedenen dopaminergen Neuronensysteme hingewiesen werden:

- *Nigrostriatale Bahnen* verbinden die Basalganglien miteinander und sind für die Willkürmotorik verantwortlich.
- *Mesolimbische Bahnen* ziehen vom mesenzephalen Tegmentum in das limbische System und sichern die Fähigkeit zur Integration sensorischer Informationen mit kognitiv-affektiven Prozessen.
- *Mesokortikale Bahnen* beginnen ebenfalls im lateralen Tegmentum und enden im Cortex frontalis, der Regio entorhinalis und dem Gyrus cinguli; zusammen mit den mesolimbischen Bahnen werden sie mit der Regulierung affektiver Funktionen sowie mit Lern- und Gedächtnisleistungen in Verbindung gebracht.
- *Tuberoinfundibuläre Bahnen* ziehen vom Nucleus arcuatus des Hypothalamus zur Eminentia mediana und regulieren die Prolaktinsekretion in der Hypophyse.

Die Patienten der vorliegenden Studie entwickelten im Rahmen ihrer depressiven Störung eine psychotische Symptomatik aufgrund dessen sie NL erhielten. Im Zuge dieser anti-psychotischen Therapie litten einige Patienten nach Tagen bis Wochen an einem PS und wiesen zu 80 % ein pathologisches Riechvermögen auf.

Affektive Störungen als Korrelat des Dopamingehaltes im limbischen System

Affektives Verhalten hat sein anatomisches Substrat im limbischen System. Zahlreiche Studien belegen, dass das Erleben von Freude und Genuss auf der Intaktheit der dopaminerg vermittelten Belohnungsmechanismen im limbischen System basiert.^{95,137,193} Durch die Freisetzung des Botenstoffes **Dopamin** in den zentralen Synapsen und die Überstimulation in postsynaptischen Dopaminrezeptoren können im Gehirn *psychotische Positiv-Symptome* hervorgerufen werden.³¹⁴ In den Gehirnen verstorbener schizophrener Patienten konnten abnorm hohe Konzentrationen von Dopamin und Dopaminrezeptoren besonders im limbischen System nachgewiesen werden.²⁷¹ Antriebslosigkeit, Anhedonie und fehlende Motivation gehören zum klinischen Bild einer *Major Depression* und konnten mit einer Störung des dopaminergen Verstärkersystems und einer verminderten Sensitivität zentraler Dopaminrezeptoren in Verbindung gebracht werden¹³⁷. Des Weiteren wiesen drei voneinander unabhängige Studien eine erniedrigte Homovanillinkonzentration (Hauptmetabolit des Dopamins) im Liquor,^{163,268} bzw. reduzierte Dopaminkonzentrationen im Plasma¹²⁹ depressiver Patienten nach.

Der Einsatz von **Neuroleptika** zur Therapie psychotischer Symptome im Rahmen einer *Major Depression* ist zum einen klar indiziert, zum anderen jedoch bedenklich, da Neuroleptika durch ihre Wirkung im mesolimbischen System Depressionen auslösen können,^{42,349} was folgerichtig erscheint, da die Depression bezüglich des Neurotransmitterhaushaltes das Gegenstück zur Psychose darstellt. Das gehäufte Auftreten depressiver Symptome unter der Therapie mit dopaminantagonistisch wirkenden Neuroleptika verdeutlicht wie eng beieinander die Pathomechanismen der Depression und der neuroleptischen Wirkmechanismen sind.

In der hier vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang der **Depression** mit dem **olfaktorischen System** hergestellt werden. An dieser Stelle soll auf die Zusammenhänge dieser beiden Systeme auf neurologischer Ebene eingegangen werden. Das limbische System (das im Zentrum affektiver Prozesse steht) verarbeitet sämtliche sensorische, so auch olfaktorische Reize. Es erhält seine Afferenzen aus sensorischen Arealen, wobei einzig der Tractus olfactorius direkt mit den Amygdalakernen sowie piriformen und entorhinalen Rindenarealen verbunden ist. Diese anatomische Nähe könnte ein Erklärungsansatz für das in verschiedenen Untersuchungen berichtete gehäufte Auftreten von Riechstörungen im Rahmen einer *Major Depression* sein.^{93,181,229} Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung diesbezüglich sind nicht eindeutig verwertbar, da sich alle Patienten (auch die Patienten ohne PS und ohne neuroleptische Therapie) an der Grenze zur Hyposmie befanden und diese Studie keine gesunden Kontrollpersonen einschloss. Die

vorgelegten Untersuchungsergebnisse zeigten keinen Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und dem Grad der Depression.

Neben den Riechstörungen stellen auch **Depressions-** und Angstsymptome Frühzeichen des IPS dar.³⁰⁰ Mit einer 40 bis 50 %igen Prävalenz leiden signifikant mehr **Parkinson-** Patienten im Laufe ihrer Erkrankung an Depressionen, Anhedonie und Apathie als andere Menschen mit einer chronischen Erkrankung.^{194,195} Dies kann mit dem Zelluntergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra, im limbischen System und anderen Hirnarealen in Zusammenhang gebracht werden.⁴⁴ Das limbische System bildet neben den Verbindungen zu sensorischen Arealen, komplexe Verbindungen zum motorischen Kortex sowie zum extrapyramidal-motorischen System aus. Der motorische Kortex erhält somit indirekt Informationen von Amygdala, Hippocampus und dem Gyrus cinguli.²⁵⁸ Lemke und Mitarbeiter¹⁹⁶ konnten mithilfe der Analyse kinematischer Parameter des Ganges nachweisen, dass Patienten mit depressiven Störungen ähnliche Veränderungen hinsichtlich statischer und dynamischer Gangfunktionen aufweisen wie Patienten mit Morbus Parkinson. Desweiteren zeigte eine aktuelle Untersuchung aus dem Jahre 2009 von 999 Parkinsonpatienten und mehr als 6000 Kontrollpersonen, dass eine antidepressive Therapie in den ersten zwei Jahren nach Therapiebeginn mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines IPS assoziiert ist, was auf die Depression als Frühzeichen eines IPS hinweist.⁷

Diese Untersuchungsergebnisse weisen bei noch unzureichender Datenlage auf die zentrale Rolle des Dopamins bei der Ätiopathogenese depressiver Störungen hin. Dabei ist von einer reduzierten Aktivität des dopaminergen Systems vor allem in mesolimbischen Arealen bei depressiven Störungen auszugehen. Die neuronalen Verknüpfungen des limbischen Systems mit sensorischen Arealen auf der einen und Verbindungen zum motorischen Kortex auf der anderen Seite, verdeutlichen die Zusammenhänge und gemeinsamen Verarbeitungsprozesse der affektiven Störungen mit dem olfaktorischen System, dem Parkinson-Syndrom und den Pathomechanismen neuroleptischer Wirkung.

Neuroleptika blockieren dopaminerge Rezeptoren

Ziel einer neuroleptischen Pharmakotherapie ist die Antagonisierung des **Dopamins** speziell am D₂-Rezeptor im mesolimbisch-mesokortikalen System, was klinisch zu deren antipsychotischer Wirkung führt.¹⁸⁷ Neuroleptika blockieren akut die postsynaptischen Dopaminrezeptoren und führen dadurch primär zu einer vermehrten Dopaminausschüttung in den synaptischen Spalt. Die neuroleptische Langzeittherapie beruht auf einer

Dauerdepolarisation der dopaminergen Neurone mit der Folge, dass weniger Aktionspotentiale generiert werden und somit die Dopaminausschüttung reduziert wird.

Ausnahmslos alle **Neuroleptika** (insbesondere NL der 1. Generation) blockieren Dopaminrezeptoren nicht selektiv im mesolimbisch/mesokortikalen Bereich, sondern entfalten ihre Wirkung auch im tuberoinfundibulären System, wo sie zu Prolaktinanstieg mit Libidoverlust und Zyklusstörungen führt und im nigrostriatalen System wo es durch die Blockade dopaminergere Rezeptoren nach einigen Tagen bis Wochen nach Therapiebeginn zu (EPS) wie dem **Parkinson-Syndrom** kommt. An dieser Stelle wird der enge Zusammenhang zwischen dem PS, der Depression und dem Wirkmechanismus der NL deutlich. Die angenommene neurophysiologische Basis des Neuroleptika-induzierten PS liegt in der Blockade von etwa der Hälfte der postsynaptisch dopaminergen D₂-Rezeptoren, die sekundär zu einem Mangel des Neurotransmitters Dopamin in nigrostriatalen und mesolimbischen Bereichen führt.⁶¹ Es kommt zu Fehlfunktionen des sensomotorischen Basalganglienkreises (Corpus Striatum, Globus pallidus, Substantia nigra und Nucleus subthalamicus) mit der typischen Trias Muskelrigor, Tremor und Bradykinese.^{32,144}

*Das **Parkinson-Syndrom** ist Folge eines reduzierten Dopamingehalts im Corpus striatum* Was beim medikamentös induzierten PS durch die Blockade von D₂-Rezeptoren verursacht wird, geschieht beim idiopathischen PS durch Degeneration. Erst bei einem Zellverlust von 60 % und einer damit verbundenen 80 %ig verringerten **Dopaminkonzentration** in der Substantia nigra kommt es zum klinischen Erscheinungsbild des Morbus Parkinson.³²⁶ Der Beginn der Erkrankung liegt zu diesem Zeitpunkt bereits vier bis sechs Jahre zurück,³⁰ als bereits für mehr als 90 % der betroffenen Patienten ein Riechdefizit besteht.^{126,135,310}

Die Bedeutung der **olfaktorischen Störung** im Zusammenhang mit der Genese des **Parkinson Syndroms** ist vielfach untersucht und diskutiert worden. Jedoch konnte bisher keine der gestellten Hypothesen eindeutig belegt werden. Bereits Frühstadien des IPS involvieren das olfaktorische System.⁷⁵ Ob dabei degenerative Prozesse,²¹⁸ Umwelttoxine²⁹⁵ oder aber eine gestörte adulte Neurogenese³⁴³ im Mittelpunkt der Pathomechanismen stehen ist unklar. Die dopaminerge Therapie des IPS hat keinen Einfluss auf Riechstörungen,⁸⁵ was entweder durch einen irreversiblen Verlust dopaminergere Fasern und Rezeptoren in Regionen der olfaktorischen Wahrnehmung oder durch eine verminderte L-Dopa-Penetration in diese Areale²¹⁸ zu erklären ist. Ersteres würde durch eine von Pearce und Kollegen durchgeführte Studie²⁶¹ bestätigt, die eine direkte Korrelation zwischen der

Dauer der IPS-Erkrankung und dem Verlust olfaktorischer Neurone im Nucleus olfactorius anterior (phylogenetisch Teil des Cortex piriformis) nachwies. Möglicherweise ist die *Degeneration dopaminergere Neurone* in olfaktorischen Arealen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (entsprechend dem Zeitpunkt des Auftretens motorischer Symptome) bereits soweit fortgeschritten, dass mit dopaminergen Pharmaka keine Besserung des Riechvermögens mehr zu erreichen ist. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Müller und Mitarbeitern,²⁴⁰ die in frühen Krankheitsstadien eine indirekte Korrelation zwischen der olfaktorischen Leistung und der Dauer und Schwere des PS fanden. Auch Ergebnisse von Post-mortem-Untersuchungen IPS-Erkrankter zeigte einen deutlichen Neuronenverlust und eine Infiltration mit α -Synuklein-Aggregaten (Lewy-Körperchen) zunächst im Hirnstamm sowie im Bulbus olfactorius und erst später im Locus coeruleus, den Raphe Kernen, der Substantia nigra und dem Kortex in Korrelation zu Dauer und Schwere der Erkrankung.^{43,261} Einen weiteren interessanten Ansatz zur Erklärung des Zusammenhangs von olfaktorischen Störungen und dem PS gibt die Frage nach der *adulten Neurogenese*. Das adulte Gehirn ist in der Lage, kontinuierlich neue Nervenzellen aus neuronalen Stammzellen zu generieren.²²⁸ Neurogenese wird in der subventrikulären Zone und im Bulbus olfactorius (postmitotische Zellen aus der subventrikulären Zone) über die gesamte Lebensspanne beobachtet. Im Gehirn von Parkinsonpatienten wurde eine reduzierte Proliferation von neuronalen Vorläuferzellen in der subventrikulären Zone im Vergleich zu Kontrollen nachgewiesen.¹⁴² Untersuchungen zum Einfluss des dopaminergen Systems auf die adulte Neurogenese weisen darauf hin, dass die Substantia nigra die subventrikuläre Zone innerviert¹⁰⁶ und es durch den Verlust dieser dopaminergen Innervation erstens zu einer Reduktion der Proliferation von adulten neuronalen Stammzellen und zweitens zu einer Veränderung des Differenzierungsverhaltens der neuronalen Vorläuferzellen im Sinne einer Steigerung dopaminergere Neurone im Bulbus olfactorius kommt.³⁴⁴ Studien zeigten,^{145,146} dass im Bulbus olfactorius bei Parkinson-Patienten 100 % mehr dopaminerge Neurone als bei gesunden Kontrollpersonen vorhanden sind. Das hieße, dass das dopaminerge Defizit der Substantia nigra zu einer Vermehrung dopaminergere Neurone im Bulbus olfactorius führt. Diese wiederum führen in ihrer Rolle als inhibierende Interneurone im olfaktorischen Regelkreis zu einer Reduktion des Riechvermögens.

Riechstörungen sind Folge gestörter dopaminergere Prozesse

Der Neurotransmitter **Dopamin** spielt eine regulierende und sehr entscheidende Rolle im olfaktorischen System. Der Bulbus olfactorius enthält eine der größten Ansammlungen dopaminergere Neurone im menschlichen Gehirn, wobei die D₂-Rezeptoren streng auf das Striatum glomerulosum und Striatum plexiforme externum,²⁰¹ genau genommen an den

präsynaptischen Nervenendigungen der olfaktorischen Rezeptorneurone²⁵¹ konzentriert sind. Dopamin wird im Bulbus olfactorius von Büschel- und vor allem von Periglomerulärzellen synthetisiert.³²⁸ Letztere bilden in den Glomeruli Synapsen mit den ORN sowie mit den Mitral- und Büschelzellen (sekundäre Neurone). Die Periglomerulärzellen inhibieren die Wirkung der olfaktorischen Eingänge und regulieren die olfaktorische Duftintensität. Eine Blockierung der D₂-Rezeptoren führt zu einer verbesserten olfaktorischen Funktion. Während die Aktivierung selbiger das Riechvermögen in gleicher Weise wie die Erniedrigung einer Duftstoffkonzentration verschlechtert.³³⁶

Riechstörungen sind wie bereits beschrieben häufige Symptome im Rahmen neurodegenerativer (Morbus Alzheimer und **Morbus Parkinson**) und neuropsychiatrischer Erkrankungen (Schizophrenie und Major **Depression**). Eine mögliche Erklärung dafür geben die Pathomechanismen des dopaminergen Systems.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten, dass depressive Patienten, die unter neuroleptischer Therapie ein medikamentös-induziertes Parkinson-Syndrom entwickelten, signifikant schlechtere olfaktorische Leistungen zeigten als Patienten unter neuroleptischer Therapie ohne PS und depressive Patienten ohne neuroleptische Therapie.

Selbstverständlich sind diese Ergebnisse nicht auf eine singuläre Kausalität zurückzuführen. Bei den Ergebnissen handelt es sich um ein Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren. In die Prozesse des *Riechens*, der *Depression*, des *Parkinson-Syndroms* und den Wirkmechanismen der *Neuroleptika* sind neben dem dopaminergen System auch weitere Neurotransmittersysteme, wie das serotonerge, noradrenerge und cholinerge System involviert. Jedoch treffen sich alle vier Bereiche in einem großen Nenner: dem dopaminergen System. Aus diesen Überlegungen heraus wurde vor der Studie die Hypothese 2 formuliert: „**Daher wird ein Zusammenhang zwischen dem dopaminergen System im mesokortikalen/ mesolimbischen System und dem Nachlassen der Riechfunktion vermutet, was wiederum die entscheidende Rolle des Dopamins bei IPS-Riechstörungen belegen würde.**“

Psychotische Symptome im Rahmen einer Depression entstehen auf dem Boden eines dopaminergen Überschusses im mesolimbisch/mesokortikalen System. Genau dieses ist der Hauptangriffspunkt für *Antipsychotika*. Sie reduzieren Positiv-Symptome durch die Blockade postsynaptischer D₂-Dopaminrezeptoren. Jedoch ist diese Blockade nicht auf das mesolimbisch/mesokortikale System beschränkt, sondern betrifft unter anderem auch das nigrostriatale System. Durch die Blockade dopaminergener Neurone in diesem System können Patienten ein *Parkinson-Syndrom* entwickeln, was dem - durch die Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra verursachten - IPS sehr ähnlich, jedoch durch Absetzen der Medikamente reversibel ist. 80 % der PS-Patienten der vorliegenden Untersuchung entwickelten zusätzlich zu ihrem PS eine *Riechstörung*. Inwiefern diese Riechstörungen reversibel sind, dazu kann die Studie keine Antwort geben. Da in dieser Arbeit jedoch eher von einer funktionellen Schädigung dopaminergener D₂-Nervenendigungen in olfaktorischen Arealen ausgegangen wird, als von einer strukturellen Schädigung im Bulbus olfactorius oder kortikalen Arealen, ist eine Reversibilität der olfaktorischen Störungen zu vermuten. Dies sollte Objekt weiterer umfangreicher Studien sein.

Diese Zusammenfassung sollte als möglicher Erklärungsansatz und nicht als wissenschaftlich gesicherte Tatsache der Zusammenhänge psychotischer Symptome, des Parkinson-Syndroms, des olfaktorischen Systems und der Wirkmechanismen von Neuroleptika verstanden werden. Die genauen Pathomechanismen sind und bleiben auch zunächst unklar.

Letztlich stellt sich die Frage, ob Patienten, die im Rahmen einer neuroleptischen Therapie ein PS mit Riechstörungen entwickeln, auch prädisponiert sind, im Verlauf ihres weiteren Lebens ein idiopathisches Parkinson-Syndrom zu entwickeln. Und wenn ja, ob der Grund dafür an einem - bereits zum Zeitpunkt des Neuroleptika-induzierten PS bestehenden - reduzierten Dopamingehalt im Corpus striatum liegt (These 2: **„Es wird angenommen, dass Patienten mit einem Neuroleptika-induzierten Parkinsonsyndrom für die Entwicklung eines Idiopathischen Parkinson Syndroms prädisponiert sind, d. h. einen bereits grenzwertigen Dopamingehalt im Striatum aufweisen.“**).

IV.2.4 Prädisposition der Patienten für ein idiop. Parkinson-Syndroms

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist charakterisiert durch die langsam fortschreitende Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra und anderen Strukturen der Basalganglien. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und des ersten Auftretens extrapyramidal-motorischer Störungen sind bereits 60 % der dopaminergen Neurone zerstört.³²⁶ Antiparkinsonmittel, wie Anticholinergika, Levodopa, Dopaminagonisten, COMT-Inhibitoren, MAO-B-Hemmer oder NMDA-Antagonisten, können eine weitere Progression der Degeneration verlangsamen und Symptome lindern, nicht aber aufhalten oder rückgängig machen. Daher konzentriert sich die Forschung auf die Identifikation von Prädiktoren für das IPS. Nur das Erkennen von Frühsymptomen macht eine zeitgerechte Diagnosestellung sowie einen zeitnahen an das Erkrankungsstadium adaptierten Therapiebeginn möglich.

Zu den bekannten Risikofaktoren des PS zählen das Alter (direkte Korrelation ab einem Alter von 40 Jahren), Umweltbelastungen und Toxine (durch Mangan, Kohlenmonoxid, Cobalt, MPTP), die Einnahme bestimmter Medikamente (Neuroleptika, Antiemetika, Calciumantagonisten), verschiedene Grunderkrankungen (Alzheimer Demenz, Multiple System Atrophie, Dementielle Syndrome, Morbus Wilson, Chorea Huntington), familiäre Belastung, zerebrale Raumforderungen, zerebrovaskuläre Insuffizienzen sowie das Vorkommen bestimmter genetischer Varianten (Mutation des α -Synukleins, Vorkommen bestimmter Allele auf dem Dopamin D₂ Rezeptor und dem Dopamintransporter).¹²¹

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung werfen die Frage auf, ob auch das medikamentös-induzierte PS ein Risikofaktor bzw. Frühzeichen für das IPS ist. Neuroleptika haben das Potenzial je nach Dosis, Potenz und Dauer der Einnahme EPS auszulösen, jedoch entwickeln nicht alle Patienten ein PS unter NL. Und nicht alle Patienten mit einem PS entwickeln Riechstörungen. Dies legt nahe, dass weitere prädisponierende interindividuelle Faktoren eine Rolle spielen. Welche das sind, lässt sich im Rahmen dieser Arbeit nicht klären. Ein bereits grenzwertig erniedrigter Dopamingehalt im Corpus striatum dieser Patienten kommt als mögliche Ursache in Frage. Eine Follow-up Studie, die Patienten mit einem medikamentös-induzierten PS nach einem, fünf und zehn Jahren erneut mittels der UPDRS-Skala und der „Sniffin' Sticks“ sowie gegebenenfalls auch mithilfe eines bildgebenden Verfahrens untersucht, könnte weiteren Aufschluss geben.

IV.2.5 Klinische Relevanz und Anwendbarkeit

Die depressive Symptomatik und olfaktorische Störungen zählen nicht zu den Risikofaktoren eines idiopathischen Parkinson-Syndroms, jedoch handelt es sich bei diesen Symptomen neben Persönlichkeitsveränderungen, Nacken- und Schultersteifigkeit sowie Störung der Feinmotorik um Frühsymptome eines IPS, die zu erhöhter Wachsamkeit und weiterführenden diagnostischen Schritten führen sollten. Depression und Riechstörungen – wie sie sich auch in diesem Patientenkollektiv zeigten – können nicht nur als Frühsymptome, sondern bei der Häufigkeit deren Auftretens bei Patienten mit einem IPS auch als Kardinalsymptome bezeichnet werden.

Wie depressive und olfaktorische Störungen, die keine eindeutige Kausalität aufweisen, so könnte auch das medikamentös-induzierte PS einen Hinweis auf ein sich im Frühstadium befindliches IPS sein.

Riechtests werden trotz ihres vielfach erwiesenen Nutzens noch immer unterbewertet. Auch in dieser Dissertationsschrift wird das Einsetzen von Riechtests zum Screening gesunder Menschen mit Risikofaktoren für das PS empfohlen. Die Durchführung wiederholter Riechtests nach dem Auftreten eines medikamentös-induzierten PS scheint angebracht und könnte zur Früherkennung und damit zum rechtzeitigen Therapiebeginn beitragen. Die Untersuchung mittels „Sniffin’ Sticks“ scheint dabei als durchaus geeignet, da es sich dabei um ein hoch sensitives und spezifisches Screening des Riechvermögens handelt.

V Zusammenfassung

Obwohl Riechstörungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom und das medikamentös-induzierte PS durch Antipsychotika umfangreich untersuchte Phänomene sind, ist die Datenlage über Riechstörungen im Rahmen eines Neuroleptika-induzierten PS sehr spärlich.

Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift war die Untersuchung olfaktorischer Störungen im Rahmen des medikamentös-induzierten PS bei depressiven Patienten mit psychotischen Symptomen unter Neuroleptikatherapie. Dabei wurden 79 depressive Patienten im Alter von 18 bis 81 Jahren unter neuroleptischer und/oder antidepressiver Therapie mithilfe des psychophysischen Riechtestverfahrens „Sniffin’ Sticks“ und einer neurologischen Untersuchung der Schwere des PS mithilfe des Teil III der Unified Parkinson’s Disease Rating Scale untersucht. Es erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Gruppen. Zur Gruppe 1 („PS-Gruppe“) gehörten Patienten, die im Zuge ihrer neuroleptischen Therapie ein PS entwickelten, Patienten der Gruppe 2 („kein PS-Gruppe“) erhielten Antipsychotika ohne ein PS zu entwickeln sowie die Patienten der Gruppe 3 („keine NL-Gruppe“), welche ausschließlich antidepressiv therapiert wurden. Innerhalb dieses Patientenkollektivs wurden sowohl die Unterschiede des Riechvermögens zwischen den Gruppen als auch der Zusammenhang des Riechvermögens mit der Schwere des Parkinson-Syndroms untersucht. Zusätzlich wurde der Einfluss von Alter und Geschlecht der Patienten geprüft.

Die wesentlichen Erkenntnisse dieser Arbeit sind:

- 1) Depressive Patienten mit einem medikamentös-induzierten Parkinson-Syndrom unter Neuroleptikatherapie erzielten signifikant schlechtere olfaktorische Leistungen als depressive Patienten ohne Neuroleptika bzw. Patienten unter Neuroleptikatherapie jedoch ohne die Entwicklung eines Parkinson-Syndroms.
- 2) Der Riechverlust der Patienten mit Neuroleptika-induzierten Parkinson-Syndrom korreliert positiv mit der Schwere der Parkinsonsymptomatik.

Neben dem unter 1) beschriebenen Unterschied der olfaktorischen Leistungen im paarweisen Vergleich der Gruppe 1 gegenüber den Gruppen 2 und 3, bestätigte sich die Signifikanz bei Betrachtung der Untertests ausschließlich für das Diskriminations- sowie Identifikationsvermögen, nicht aber für die Riechschwellenbestimmung. Des Weiteren zeigte der UPDRS-Wert - wie unter 2) beschrieben - ausschließlich für die Riechschwelle und das Identifikations- nicht aber das Diskriminationsvermögen eine Abhängigkeit. Das Alter, jedoch nicht das Geschlecht erwies sich in unserer Studie als Einflussfaktor.

Zusammenfassend ließ sich einen Zusammenhang zwischen dem medikamentös-induzierten Parkinson-Syndrom und den olfaktorischen Störungen bei depressiven Patienten mit psychotischen Symptomen unter neuroleptischer Therapie nachweisen. Dies legt zum einen die individuelle Vulnerabilität eines jeden Patienten zur Entwicklung eines PS und zum anderen eine entscheidende Rolle der Basalganglien bei olfaktorischen Prozessen nahe. Es stellt sich nun die Frage nach den zugrunde liegenden Pathomechanismen, in deren Zentrum das dopaminerge System steht. Fraglich bleibt, ob Patienten mit olfaktorischen Störungen im Rahmen eines NL-induzierten PS prädisponiert für ein späteres IPS sind. Theoretisch könnte eine neuroleptische Therapie zu einer funktionellen Schädigung dopaminerger D₂-Nervenendigungen in olfaktorischen Arealen führen und bei einer bereits latenten Schädigung der Basalganglien bzw. einem bereits reduzierten Dopamingehalt im Corpus striatum zu einem Parkinson-Syndrom führen, was einige Jahre später zu einem idiopathischen PS werden kann.

Die hier vorliegenden Untersuchungsergebnisse bieten einen Einblick in die Prozesse des olfaktorischen Systems, der neuroleptischen Wirkmechanismen, der affektiven Prozesse, der zugrunde liegenden Prozesse des Parkinson-Syndroms sowie deren Zusammenhänge. Es besteht dennoch die Notwendigkeit der Initiierung weiterer umfassender Untersuchungen.

Literaturverzeichnis

- 1 Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Huttenbrink KB Hummel T: MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* (2002); 23:157-164.
- 2 Adell A, Artigas F: The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci Biobehav Rev* (2004); 28:415–431.
- 3 Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR): Treatment of depression – newer pharmacotherapies. AHCPR Pub. No. 99-E 014. Evidence Report/Technology Assessment (1999).
- 4 Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB: Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* (2003); 60(12):1228-1235.
- 5 Ahrens B: Wesentliches zur Erkrankung und Diagnostik affektiver Erkrankungen. In: Möller HJ (Hrsg.): Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (2000); 300-301.
- 6 Albert R, Merz A, Schubert A, Ebert D: Sleep deprivation and subsequent sleep phase advance stabilizes the positive effect of sleep deprivation in depressive episodes. *Nervenarzt* (1998); 69(1):66-69.
- 7 Alonso A, Rodríguez LA, Logroscino G, Hernán MA: Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2009); 80(6):671-674.
- 8 American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington D.C.: (1994).
- 9 Amoores JE: Effects of chemical exposure on olfaction in humans. In: Barrows CS (ed.): Toxicology of Nasal Passages. Washington, DC: Hemisphere Publishing (1986); 155-190.
- 10 Amsterdam JD, Settle RG, Doty RL, Abelman E, Winokur A: Taste and smell perception in depression. *Biol Psychiatry* (1987); 22:1481-1485.
- 11 Ananth J, Sangani H, Noonan JP: Amantadine in drug-induced extrapyramidal signs: a comparative study. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* (1975); 11(4): 323–326.
- 12 Anderson IM: Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* (2001); 57:161-178.
- 13 Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M: Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* (2002); 22: 393-399.
- 14 Araneda RC, Kini AD, Firestein S: The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nat Neurosci* (2000); 3:1248-1255.

- 15 Arnt J, Skarsfeldt T: Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? *Neuropsychopharmacol* (1998); 18:63-101.
- 16 Arroll B, MacGillivray S, Ogston S et al.: Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* (2005); 3:449-456.
- 17 Asan E: Geruchssystem. In: Benninghoff A, Drenckhahn D (Hrsg): *Anatomie - Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. Band 2. München: Elsevier Urban und Fischer, 16. Auflage (2004); 746-754.
- 18 AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften): Leitlinie für Parkinson-Syndrome. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme, 4. überarbeitete Auflage (2008).
- 19 AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften): Riechstörungen – Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Stuttgart: Georg Thieme (2007).
- 20 Axel R: Scents and sensibility: a molecular logic of olfactory perception (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* (2005); 44(38):6110-6127.
- 21 Ayabe-Kanamura S, Endo H, Kobayakawa T, Takeda T, and Saito S: Measurement of the olfactory evoked magnetic fields by a 64-channel whole-head SQUID system. *Chemical Senses* (1997); 22:214-215.
- 22 Ayd Jr FJ: A survey on drug-induced extrapyramidal reactions. *J Am Med Assoc* (1961); 175:1054-1060.
- 23 Bacon AW, Bondi MW, Salomon DP, Murphy C: Very early changes in olfactory functioning due to Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* (1998); 855:723-731.
- 24 Bagnall A-M, Lewis RA, Leitner ML: Ziprasidon for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2* (2004). Chichester, UK: Wiley & Sons.
- 25 Barbee JG, Jamhour NJ: Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* (2002); 63:737-741.
- 26 Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang CJG, Kobal G: Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* (1997); 49:1424-1431.
- 27 Beck AT: The development of depression. A cognitive model. In: Friedman RJ, Katz MM (eds.): *The psychology of depression*. New York: Wiley (1974).
- 28 Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G: *Kognitive Therapie der Depression*. München: Urban und Schwarzenberg (1981).
- 29 Benkert O, Hippus H: *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin: Springer, 7th edition (2008).

- 30 Berendse HW, Booij J, Francot CM, Bergmans PLM, Hijman R, Stoof JC, Wolters EC: Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* (2001); 50:34-41.
- 31 Berger M, Calkers D van: Affektive Störungen. In: Berger M (Hrsg.): Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie. München: Jena: Urban und Fischer, 3. Auflage (2009); 542-626.
- 32 Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F: Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* (1973); 20(4):415-455.
- 33 Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA: Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat Rec* (1987); 218(1):73-87.
- 34 Biacabe B, Nores JM, Bonfils P: Analysis of olfactory disorders in aging. *Presse Med* (1999); 28(31):1729-1735.
- 35 Binggeli C, Candinas R, Brunckhorst C: Psychopharmaceuticals and arrhythmias. *Ther Umsch* (2004); 61(4):279-283.
- 36 Birkmayer W, Riederer P: Die Parkinson-Krankheit: Biochemie, Klinik, Therapie Wien, New York: Springer, 2. neu bearbeitete Auflage (1985).
- 37 Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS: The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* (1994); 151(7):979-86.
- 38 Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malinvaud D: Distorted odorant perception: analysis of a series of 56 patients with parosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (2005); 131(2):107-112.
- 39 Bowden CL: Atypical antipsychotic augmentation of mood stabilizer therapy in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* (2005); 66(3):12-19.
- 40 Bowden CL, Karren NU: Anticonvulsants in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* (2006); 40:386-393.
- 41 Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Moller HJ: Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* (2001); 63:79-83.
- 42 Bourin M, Lambert O, Guitton B: Treatment of acute mania – from clinical trials to recommendations for clinical practice. *Psychopharmacol* (2005); 20(1):15-26.
- 43 Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* (2002); 24:197-211.
- 44 Braak H, Rüb U, Braak E: Neuroanatomie des Morbus Parkinson. Veränderungen des neuronalen Zytoskeletts in nur wenigen für den Krankheitsprozess empfänglichen Nervenzellen führen zur progredienten Zerstörung umschriebener Bereiche des limbischen Systems. *Nervenarzt* (2000); 71:459–469.

- 45 Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M: Prevalence of olfactory dysfunction: The Skövde population-based study. *Laryngoscope* (2004); 114:733-737.
- 46 Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC: GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol Psychiatry* (2003); 8(8):715,721-737.
- 47 Braun S, Langguth B, Landgrebe M, Frank E, Sand P, Hajak G, Eichhammer P: Depression und kortikale Inhibition. *Psychiat Prax* (2007); 34(1):4-5.
- 48 Breer H: Olfactory receptors: molecular basis for recognition and discrimination of odors. *Anal Bioanal Chem* (2003); 377(3):427-433.
- 49 Bremner JD: A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* (1995); 56:519-525.
- 50 Buck LB: Olfactory receptors and odor coding in mammals. *Nutr Rev* (2004); 62(112):184-188.
- 51 Buck L, Axel R: A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* (1991); 65:175-187.
- 52 Bunney WE jr, Davis JM: Norepinephrine in depressive reactions. *Arch gen Psychiat* (1965); 13:483.
- 53 Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seeman P, Wong DT. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* (1996); 14(2):87-96.
- 54 Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G: Evaluation of the olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC). *Laryngoscope* (1988); 98:83-88.
- 55 Calabrese JR, Elhaj O, Gajwani P, Gao K: Clinical highlights in bipolar depression: focus on atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* (2005a); 66(5):26-33.
- 56 Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, Monaghan ET, Leadbetter RA: Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord* (2008); 10(2):323-333.
- 57 Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* (2005b); 162(7):1351-1360.
- 58 Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL: Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* (2002); 63:1012-1019.
- 59 Caligiuri MP, Lacro JP, Jeste DV: Incidence and predictors of drug-induced parkinsonism in older psychiatric patients treated with very low doses of neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* (1999); 19(4):322-328.
- 60 Campanella G, Filla A, De Michele G: Smell and taste acuity in epileptic syndromes. *Eur Neurol* (1978); 17:136-141.

- 61 Casey DE: Motor and mental aspects of acute extrapyramidal syndromes. *Acta Psychiatrica Scandinavica* (1994); 89(380):14-20.
- 62 Casey DE, Keepers GA: Neuroleptic side effects: acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In: Casey DE, Christensen AV (eds): *Psychopharmacology: current trends*. Berlin: Springer-Verlag (1988); 74-93.
- 63 Catena M, Fagiolini A, Consoli G, Ducci F, Carlini M, Picchetti M, Marazziti D: The rabbit syndrome: state of the art. *Curr Clin Pharmacol* (2007); 2(3):212-216.
- 64 Claghorn JL, Lesem MD: A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affect Disord* (1995); 34:165-171.
- 65 Clausius N, Born C, Grunze H: The relevance of dopamine agonists in the treatment of depression. *Neuropsychiatr* (2009); 23(1):15-25.
- 66 Conley DB, Robinson AM, Shinnors MJ, Kern RC: Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat. *Am J Rhinol* (2003); 17(3):169-175.
- 67 Correll CU, Leucht S, Kane JM: Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* (2004); 161(3):414-425.
- 68 Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER: Head injury and olfaction. In: Doty RL (ed.): *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York, Basel: Marcel Dekker (2003); 629-638.
- 69 Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink KB, Hummel T: Epidemiologie und Therapie von Riechstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO* (2004); 52:112-120.
- 70 Daum RF, Sekinger B, Kobal G, Lang CJ: Riechprüfung mit "Sniffin' Sticks" zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Nervenarzt* (2000); 71: 643-650.
- 71 Davis JM, Chen N, Glick ID: A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553-564.
- 72 Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr.: Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the university of Pennsylvania smell and taste center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (1991); 117:519-528.
- 73 Delank KW, Fechner G: Pathophysiology of post-traumatic anosmia. *Laryngorhinootologie* (1996); 75(3):154-159.
- 74 Delay J, Deniker P, Bourguignon A, Lempérière T: Extrapyramidal complications during treatment with chlorpromazine and reserpine: clinical and electromyographic study. *Vertex* (2005); 16(64):469-472.
- 75 Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H: Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* (2002); 61:413-426.
- 76 Demarquay G, Ryvlin P, Royet JP: Olfaction and neurological diseases: a review of the literature. *Rev Neurol, Paris* (2007); 162(2):155-167.

- 77 Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA: Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized doubleblind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* (2002); 63: 308-315.
- 78 Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I: Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo-and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* (2004); 14:457-470.
- 79 Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. (DGBS): Weißbuch - Bipolare Störungen in Deutschland. Norderstedt: BoD GmbH, 2. Auflage (2006).
- 80 Dilling H, Monbour W, Schmidt MH: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD 10 Kapitel V (F). Klinisch diagnostische Leitlinien. Bern: 6. Auflage, Huber (2008).
- 81 Dodd J, Castellucci VF: Smell and taste: the chemical senses. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Hrsg.): Principles of Neural Science. McGraw-Hill Education (1991); 513-529.
- 82 Doty RL: Studies of human olfaction from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Chem Senses* (1997); 22:565-586.
- 83 Doty RL, Bromley SM: Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* (2004); 37(6):1229-1254.
- 84 Doty RL, Cameron EL: Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol Behav* (2009); 97(2):213-228.
- 85 Doty RL, Deems D, Steller S: Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* (1988); 38:1237-1244.
- 86 Doty RL, Hastings L: Neurotoxic exposure and olfactory impairment. *Clinic Occupant Environ Med Neurotoxicology* (2001); 1:547-575.
- 87 Doty RL, Marcus A, Lee WW: Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT). *Laryngoscope* (1996); 106:353-356.
- 88 Doty RL, Mishra A: Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis and rhinosinusitis. *Laryngoscope A* (2001); 111:409-423.
- 89 Doty RL, Reyes P, Gregor T: Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* (1987); 18:597-600.
- 90 Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L: Smell identification ability: changes with age. *Science* (1984); 226(4681):1441-1443.
- 91 Doty RL, Singh A, tetrud J, Langston JW: Lack of major olfactory dysfunction in MPTP-induced parkinsonism. *Ann Neurol* (1992); 32:87-100.
- 92 Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW: Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* (1997); 54(9):1131-1140.

- 93 Duff K, McCaffrey RJ, Solomon GS: The Pocket Smell Test: successfully discriminating probable Alzheimer's dementia from vascular dementia and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2002); 14(2):197-201.
- 94 Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S: Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 (2004). Chichester, UK: Wiley & Sons.;
- 95 Ebert D, Lammers CH: Das zentrale dopaminerge System und die Depression. *Nervenarzt* (1997); 68:545-555.
- 96 Elsberg CA, Levy I, Brewer ED: The Sense of smell VI. The trigeminal effects of odorous substances. *Bull Neurol Inst NY* (1935); 4:270-285.
- 97 Eskenazi B, Cain WS, Novelly RA, Mattson R: Odor perception in temporal lobe epilepsy patients with and without temporal lobectomy. *Neuropsychologia* (1986); 24(4):553-562.
- 98 Everett GM, Toman JEP: Mode of action of Rauwolfia alkaloids and motor activity. In: Masserman JH (ed.): Biological Psychiatry. New York-London: Grune & Stratton (1959).
- 99 Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Lamotrigin Sandoz® 2009, Neurotop® retard 2008, Valproat Sandoz® 2008, Solian® 2008, Abilify® 2009, Leponex® 2008, Zyprexa® 2009, Seroquel® 2008, Risperdal® 2008,
- 100 Finger TE, Silver WL: The Neurobiology of taste and smell. New York: Wiley-Liss (1987); 49-65.
- 101 Firestein S, Werblin F: Olfaction-induced membrane currents in vertebrate-olfactory receptor neurons. *Science* (1989); 244:79-82.
- 102 Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Koch H et al.: Mehr oder weniger typische Neuroleptika. Eine naturalistische Studie zu extrapyramidalen Nebenwirkungen. Ergebnisse der „Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie Bayern“ (AMÜP) Nervenheilkunde 2002; 21: 379-385.
- 103 Fleischhacker WW, Miller CH, Bermann KJ: Die neuroleptikainduzierte Akathisie. *Nervenarzt* (1989); 60:719-723.
- 104 Frasnelli JA, Temmel AF, Quint C, Oberbauer R, Hummel T: Olfactory function in chronic renal failure. *Am J Rhinol* (2002); 16:275-279.
- 105 Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL: The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord* (2002); 68:1-23.
- 106 Freundlieb N, François C, Tandé D, Oertel WH, Hirsch EC, Höglinger GU: Dopaminergic substantia nigra neurons project topographically organized to the subventricular zone and stimulate precursor cell proliferation in aged primates. *J Neurosci* (2006); 26(8):2321-2325.
- 107 Gaillard R: Comparative efficacy and acceptability of new-generation antidepressants. Synthesis meta-analysis "Cipriani". *Encephale* (2009); (5):499-504.

- 108 Geddes1 J, Butler R: Depressive Disorders. *American Family Physician* (2002); 1395-1397.
- 109 Geddes2 J, Butler R, Hatcher S: Depressive disorders. In: BMJ Publishing Group (Hrsg.): clinical evidence. London: BMJ Publishing Group (2002); 1121-1139.
- 110 Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression and analysis. *BMJ* (2000); 321:1371–1376.;
- 111 Gershon AA, Dennon PN, Grunhaus L: Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* (2003); 160:835–845.
- 112 Gershon AA, Vishne T, Grunhaus L: Dopamine D2-like Receptors and the Antidepressant Response. *Biol Psychiatry* (2007); 61:145–153.
- 113 Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK: Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* (2003); 5: 421-433.
- 114 Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang R, Nasrallah HA: Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* (2002); 63:920–930.
- 115 Götz C, Klawans H, Tanner C: Movement disorders induced by neuroleptic drugs. In: Shah N, Donald A (ed.): Movement Disorders. New York: Pelum (1986); 309-322.
- 116 Goldberg JF: Treatment guidelines: Current and future management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* (2000); 61(13):12-18.
- 117 Goodwin F, Ebert M, Bunney W: Mental effects of reserpine in men: a review. In: Shader F (ed): Psychiatric complications of medical drugs. (1972); 73–101.
- 118 Gottfried JA: Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol* (2006); 63:44-69.
- 119 Grace AA: The depolarization block hypothesis of neuroleptic action: implications for the etiology and treatment of schizophrenia. *J Neural Transm* (1992); 36:91-131.
- 120 Gudziol H, Förster G: Zur Durchführung präoperativer Riechtests aus medicolegaler Sicht. *Laryngorhinootologie* (2002); 81:586-590.
- 121 Güzey C, Scordo MG, Spina E, Landsem VM, Spigset O: Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol* (2007); 63:233-241.
- 122 Haase HJ: Der standardisierte Handschriftentest. Diagnostische Verwertung bei akuten schizophrenen Psychosen. *Psycho* (1986); 12:620-630.
- 123 Haase HJ: Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmakotherapie mit Tranquilizern und Neuroleptika. *Dtsch med Wschr* (1963); 88:505–514.

- 124 Haddad PM, Wieck A: Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanism, clinical features and management. *Drugs* (2004); 64:2291-2314.
- 125 Hähner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T: Prevalence of smell loss in Parkinson's disease-a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* (2009); 15(7):490-494.
- 126 Hähner A, Hummel T, Reichmann H: Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* (2009); 9(12):1773-1779.
- 127 Hähner A, Landis BN, Hüttenbrink KB, Zahnert T, Hummel T: Symptome und Ursachen von Riechstörungen. In: Hopf HC, Kömpf D (Hrsg): *Erkrankungen der Hirnnerven*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2006); 5-7.
- 128 Hamilton M: A rating scale for depression. *J of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (1960); 23:56-62.
- 129 Hamner MB, Diamond BI: Plasma dopamine and norepinephrine correlations with psychomotor retardation, anxiety, and depression in non-psychotic depressed patients: a pilot study. *Psychiatry Res* (1996); 64(3):209-211.
- 130 Hardie RJ, Lees AJ: Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (1988); 51:850-854.
- 131 Harrigan EP, Micelli JJ, Anziano R et al.: A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QT_c, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* (2004); 24:62-69.
- 132 Hastings L, Miller MM: Influence on environmental toxicants on olfactory function. In: Doty RL (ed.): *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York, Basel: Marcel Dekker (2003); 575-591.
- 133 Hatt H: Geruch. In Schmidt F, Schaible HG (Hrsg.): *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Berlin: Springer Verlag, 5. Auflage (2006); 357-364.
- 134 Hawkes CH: Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv Otorhinolaryngol* (2006); 63:133-151.
- 135 Hawkes CH, Shephard BC: Olfactory evoked responses and identification tests in neurological disease. *Ann NY Acad Sci* (1998); 855:608-615.
- 136 Heiden A, Schussler P, Itzlinger U, Leisch F, Scharfetter J, Gebhardt C, et al.: Association studies of candidate genes in bipolar disorders. *Neuropsychobiology* (2000); 42:18-21.
- 137 Heinz A: Anhedonie-nosologieübergreifendes Korrelat einer Dysfunktion des dopaminergen Verstärkersystems. *Nervenarzt* (1999); 70(5):391-398.
- 138 Hellewell JSE: Patients' subjective experiences of antipsychotics. *CNS Drugs* (2002); 16:457-471.
- 139 Henn F: The psychobiology of depression; data from animal models. In: Häfner H, Wolpert EM (eds): *New research in psychiatry*. Göttingen: Hogrefe & Huber (1996).

- 140 Herting B, Bietenbeck S, Scholz K, Hähner A, Hummel T, Reichmann H: Riechstörungen bei Morbus Parkinson. *Nervenarzt* (2008); 79:175-184.
- 141 Hippus H, Stille G: Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika (anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin). *Pharmacopsych* (1971); 4:182-191.
- 142 Höglinger GU, Rizk P, Muriel MP, Duyckaerts C, Oertel WH, Caille I, Hirsch EC: Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat Neurosci* (2004); 7(7):726-735.
- 143 Horni G, Meirik K, Lund MB: Neuroleptic malignant syndrome in a patient treated with olanzapine. *Tidsskr Nor Laegeforen* (2003); 23;123(20):2867-2869.
- 144 Hornykiewicz O: Die topische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin und Dopamin in der Substantia nigra des normalen und parkinsonkranken Menschen. *Wien. Klin. Wochenschrift* (1963); 75:309-312
- 145 Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV: Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* (2008); 30;23(10):1407-1413.
- 146 Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV: A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2004); 19(6):687-692.
- 147 Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner, B, Kobal, G: Chemosensorisch evozierte Potenziale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO* (2000); 48:481-485.
- 148 Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Kay-Sim A: 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* (2007); 264(3):237-243.
- 149 Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G: Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (2001); 110:976-981.
- 150 Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G: "Sniffin' Sticks": Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination, and Olfactory Thresholds. *Chem Senses* (1997); 22:39-52
- 151 Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F: Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 (2004). Chichester, UK: Wiley & Sons.;
- 152 Hurley SC: Lamotrigine update and its use in mood disorders. *Ann Pharmacother* (2002); 36:860-873.
- 153 Jafek BW, Gordon AS, Moran DT, and Eller PM: Congenital anosmia. *Ear Nose Throat J* (1990); 69:331-337.
- 154 Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M: Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem. Senses* (2002); 27:623-628.

- 155 Jakobi F, Wittchen HU, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, Lieb R: Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey. *Psychol Med* (2004); 34:594-611.
- 156 Janowski DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ: A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* (1972); 632-635.
- 157 Jellinger KA: Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* (1991); 14:153-197.
- 158 Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW: Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* (2006); 63:1079-1087.
- 159 Juckel G, Sass L, Heinz A: Anhedonia, self-experience in schizophrenia and implications for treatment. *Pharmacopsychiatry* (2003); 36:76-80.
- 160 Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghie MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, Lopez-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE: Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* (2008); 371:1085-1097.
- 161 Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE: The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* (1944); 48:203-221.
- 162 Kang BJ, Cho MJ, Oh JT, Lee Y, Chae BJ, Ko J: Long-term patient monitoring for clozapine-induced agranulocytosis and neutropenia in Korea: when is it safe to discontinue CPMS? *Hum Psychopharmacol* (2006); 21(6):387-391.
- 163 Kapur S, Mann JJ: Role of the dopaminergic System in depression. *Biol Psychiatry* (1992); 32:1-17.
- 164 Kareken DA, Sabri M, Radnovich AJ, Claus E, Foresman B, Hector D, Hutchins GD: Olfactory system activation from sniffing: effects in piriform and orbitofrontal cortex. *Neuroimage* (2004); 22:456-465.
- 165 Karow T, Lang-Roth R: Arzneitherapie in der Psychiatrie – Neuroleptika. In: Karow T, Lang-Roth R (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Thomas Karow Verlag (2009), 17. Auflage.
- 166 Kato T: Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psy and Clinical Neuroscience* (2007); 61:3-19.
- 167 Keck PE, Jr., McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA et al.: Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry* (2003); 44(4):263-269.
- 168 Keefe RS, Young CA, Rock SL, Purdon SE, Gold JM, Breier A; HGGN Study Group: One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res* (2006); 81(1):1-15.

- 169 Keepers GA, Casey DE: Use of neuroleptic induced extrapyramidal symptoms to predict future vulnerability. *Am J Psychiatry* (1991); 148:85-89.
- 170 Keks NA, Culhane C: Risperidone (Risperdal): Clinical experience with a new antipsychosis drug. *Expert Opin Investig Drugs* (1999); 8(4):443-452.
- 171 Kendell SF, Krystal JH, Sanacora G: GABA and glutamate system as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opin Ther Targets* (2005); 9:153-168.
- 172 Kennedy N, Abbott R, Paykel ES: Remission and recurrence of depression in the maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort. *Psychol Med* (2003); 33(5):827-838.
- 173 Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME : Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* (2009); 25(1):161-175.
- 174 Kern RC, Conley DB, Haines GK, Robinson AM: Pathology of the olfactory mucosa: implications for the treatment of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* (2004); 114(2):279-285.
- 175 Klimek L, Muttray A, Moll B, Konietzko J, Mann W: Riechstörungen durch inhalative Schadstoffexposition. *Laryngo-Rhino-Otol* (1999); 78:620-626.
- 176 Klimek V, Maj J: Repeated administration of antidepressants enhances agonist affinity for mesolimbic D2-receptors. *J Pharm Pharmacol* (1989); 41:555-558.
- 176 Klinke R, Pape H & Silbernagl S (2005): /Physiologie. /5. Auflage, Thieme, Stuttgart.
- 177 Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf SR: "Sniffin' Sticks": Screening of olfactory performance. *Rhinology* (1996); 34: 222-226.
- 178 Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E und Hummel T: 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* (2000); 257:205-211.
- 179 Kohler CG, Moberg PJ, Gur RE, O'Connor MJ, Sperling MR, Doty RL: Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* (2001); 14(2):83-88.
- 180 Koller EA, Doraiswamy PM: Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* (2002); 22:841-852.
- 181 Kopala LC, Good KP, Goner WG: Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophr Res* (1994); 12(3):205-211.
- 182 Kopecek M, Bares M, Svrac J et al: Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett* (2004); 25:419-422.
- 183 Koss E, Weiffenbach JM, Haxby JV, Friedland RP: Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimer's disease. *Neurology* (1988);38:1228-1232.

- 184 Kremer B, Klimek L, Mösges R: Clinical validation of a new olfactory test. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (1998); 255:355-358.
- 185 Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, Charney DS, Marek G: Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry* (2002); 7(1):71-80.
- 186 Kuroki T, Nagao N, Nakahara T: Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Prog Brain Res* (2008);172:199-212.
- 187 Lambert M, Perro C, Holzbach R, Krausz M, Naber D. Olanzapin: Ein Antipsychotikum der zweiten Generation in der Behandlung schizophrener Erkrankungen. *Psychopharmakother* (1999); 6:38-52.
- 188 Lammers CH, Diaz J, Schwatz JC, Sokoloff P: Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol Psychiatry* (2000); 5:378-388.
- 189 Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS: Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* (2003); 28:691-694.
- 190 Landis BN, Hummel T, Lacroix JS: Basic and clinical aspects of olfaction. *Adv Tech Stand Neurosurg* (2005); 30:69-105.
- 191 Landis BN, Konnerth CG, Hummel T: A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* (2004); 114(10):1764-1769.
- 192 Laux G: Affektive Störungen: Einleitung und Übersicht. In: Möller HJ (Hrsg.): Psychiatrie und Psychotherapie. Berlin, Heidelberg, N.Y.: Springer Verlag (2000); 1103-1148.
- 193 Lemke MR: Dopaminagonisten als Antidepressiva – Experimentelle und klinische Befunde. *Nervenarzt* (2007); 78:31-38.
- 194 Lemke MR: Depression und Morbus Parkinson: Klinik, Diagnose, Therapie. Bremen: Uni-Med (2002).
- 195 Lemke MR, Ceballos-Baumann AO: Depression bei Parkinson-Patienten. Diagnostische, pharmakologische und psychotherapeutische Aspekte. *Dtsch Arztebl* (2002); 99:2625-2631.
- 196 Lemke MR, Wendorff T, Mieth B, Buhl K, Linnemann M: Spatiotemporal gait patterns during over ground locomotion in major depression compared with healthy controls. *J Psychiatr Res* (2000); 34:277-283.
- 197 Leonard BE: Antidepressants, current concepts of mode of action. *Encephale* (1991); 17:127-131.
- 198 Lepine JP: Comorbidity of anxiety and depression: epidemiologic perspectives. *Encephale Spec* (1994); 4:683-692.
- 199 Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* (2009); 373(9657):31-41.

- 200 Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W: Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizo Res* (1999); 35: 51–68.
- 201 Levey AI, Hersch SM, Rye DB, Sunahara RK, Niznik HB, Kitt CA, Price DL, Maggio R, Brann MR, Ciliax BJ: Localization of D1 and D2 dopamine receptors in brain with subtype-specific antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1993); 90(19):8861-8865.
- 202 Lewinsohn PM: A behavioural approach to depression. In: Friedman RJ, Katz MM (eds.): *The psychology of depression*. New York: Wiley (1974); 157-178.
- 203 Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TR, Murray RM, Kerwin R, Taylor D, Hayhurst KP, Markwick A, Lloyd H, Dunn G: Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess* (2006); 10(17):iii-iv, ix-xi, 1-165.
- 204 Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* (2005); 353:1209–1223 .
- 205 Linden M, Maier W, Achberger M, Herr R., Helmchen H, Benkert O: Psychiatric diseases and their treatment in general practice in Germany. Results of a World Health Organization (WHO) study. *Nervenarzt* (1996); 67(3):205-215.
- 206 Lledo PM, Gheusi G, Vincent JD: Information Processing in the Mammalian Olfactory System. *Physiol Rev* (2005); 85:281–317.
- 207 Lohr JB, Wisniewski AA: *Movement Disorders* (1987). New York: Wiley.
- 208 Lotsch J, Hummel T: The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function. *Behav Brain Res* (2006); 170(1):78-83.
- 209 Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME: Metaanalysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* (1999); 20: 226-247.
- 210 Louter M, Tromp SC: Parkinsonism due to the medication. *Ned Tijdschr Geneeskde* (2009); 153:336.
- 211 Maj J, Dziedzicka-Wasylewska M, Rogoz R, Rogoz Z: Effect of antidepressant drugs administered repeatedly on the Dopamine D3 receptors in the rat brain. *Eur J Pharmacol* (1998); 351:31–37.
- 212 Maj J, Dziedzicka-Wasylewska M, Rogoz R, Rogoz Z, Skuza G: Effect of antidepressant drugs given repeatedly change the binding of the dopamine D₂ receptor agonist, [³H]N-0437, to dopamine D₂ receptors in the rat brain. *Eur J Pharmacol* (1996); 304:49–54.
- 213 Maj J, Gogoz Z, Szuza G: Antidepressant effects of pramipexole, a novel dopamine receptor agonist. *J Neural Transm* (1997); 104:525–533.

- 214 Malhi GS, Sachdev P: Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. *J Psychosom Res* (2002); 53(2):709-719.
- 215 Malnic B, Hirono J, Sato T et al.: Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* (1999); 96:713-723.
- 216 Marek GJ: Serotonin and dopamine interactions in rodents and primates: implications for psychosis and antipsychotic drug development. *Int Rev Neurobiol* (2007); 78:165-192.
- 217 Marsden CD, Tarsdy D, Baldessarini RJ: Spontaneous and drug induced movement disorder in psychotic patients. In: Benson DF, Blumer D (Hrsg): Psychiatric aspects of neurological disease. New York, San Francisco, London: Grune & Stratton (1975); 219-266.
- 218 Martzke JS, Kopala LC, Good KP: Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders. Review and methodological considerations. *Biol Psychiatry* (1997); 42:721-732.
- 219 Massat I, Souery D, Del-Favero J, Van GEstel S, Serretti A, Macciardi F: Positive association of dopamine D2 receptor polymorphism with bipolar affective disorder in a European Multicenter Association Study of affective disorders. *Am J Med Genet* (2002); 114:177-185.
- 220 McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C, Weiden P, Strakowski SD: Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* (2007); 164:1050-1060.
- 221 McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J: Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* (2005); 15(5):573-585.
- 222 Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP: Human olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Ann N Y Acad Sci* (1998); 855:708-715.
- 223 Meltzer HY, Gudelsky GA: Dopaminergic and serotonergic effects of clozapine. Implications for a unique clinical profile. *Arzneimittelforschung* (1992); 42(2A):268-272.
- 224 Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J: Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2003); (7):1159-1172.
- 225 Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL: Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* (1998); 55:84-90.
- 226 Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Gyulai L, Araga M, Gonzalez JM, Shirley ER, Thase ME, Sachs GS: Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry* (2007); 64(4):419-426.

- 227 Millan MJ: Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther* (2006); 110:135–370.
- 228 Ming GL, Song H: Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* (2005); 28:223-250.
- 229 Moberg PJ, Agrin R, Gur RE, Gur RC, Turetsky BI, Doty RL: Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology* (1999); 21:325-340.
- 230 Modestin J, Wehrli MV, Stephan PL, Agarwalla P: Evolution of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes under long-term neuroleptic treatment. *Schizophr Res* (2008); 100(1-3):97-107.
- 231 Möller HJ: Neue bzw. atypische Neuroleptika bei schizophrener Negativsymptomatik. *Nervenarzt* (2000); 71:345–353.
- 232 Möller HJ, Laux G, Deister A: Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart: Georg Thiem Verlag, 4. überarbeitete Auflage (2009); 73-103.
- 233 Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE: The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol* (2003); 23: 45-50.
- 234 Monti-Graziadei GA, Graziadei PP: Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. II. Degeneration and reconstitution of the olfactory sensory neurons after axotomy (1979) 8:197-213.
- 235 Moos DD, Hansen DJ: Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case report. *J Perianesth Nurs* (2008); 23(5):292-299.
- 236 Morrison EE, Constanzo RM: Morphology and plasticity of the vertebrate olfactory epithelium. In: Serby MJ, Chobor KL (Hrsg.): Science of Olfaction. Springer-Verlag (1992); 31-50.
- 237 Mota Neto JIS, Lima MS, Soares BGO: Amisulpride for schizophrenia. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 (2004). Chichester, UK: Wiley & Sons.;
- 238 Müller A, Landis BN, Zahnert T, Reichmann H, Hummel T: Riechen: Normale Funktion und Störungen. *Akt Neurol* (2005); 32:15-27.
- 239 Müller A, Mungersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T: Olfactory dysfunction in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci* (2002); 9(5):521-524.
- 240 Müller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T: 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* (2002); 109(5-6):805-811.
- 241 Müller A, Reuner U, Landis B, Kitzler H, Reichmann H, Hummel T: Extrapyramidal symptoms in Wilson's disease are associated with olfactory dysfunction. *Mov Disord* (2006); 21(9):1311-1316.

- 242 Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter K-H (Hrsg.): Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. München, Jena: Urban & Fischer (1999).
- 243 Murphy C, Doty RL, Duncan HJ: Clinical disorders of olfaction. In: Doty RL (ed.): Handbook of Olfaction and Gustation. New York, Basel: Marcel Dekker (2003):461-478.
- 244 Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM: Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama* (2002); 288:2307-2312.
- 245 Muscettola G, Barbato G, Pampallona S, Casiello M, Bollini P: Extrapiramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* (1999); 19(3):203-208.
- 246 Naber D: A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol* (1995); 10(3):133-138.
- 247 Naber D, Lambert M, Krausz M, Haasen C: Atypische Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Patienten. 2. erweiterte Auflage, Uni-Med, 2000.
- 248 Nakamura T, Gold GH: A cyclic nucleotide-gated conductance in olfactory receptor cilia. *Nature* (1987); 325:442-444.
- 249 National Institute for Clinical Excellence: Depression: Management of depression in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 23. Full version. December (2004).
- 250 Negrotti A, Calzetti S: A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord* (1997); 12(1):107-110.
- 251 Nickell WT, Norman AB, Wyatt LM, Shipley MT: Olfactory bulb DA receptors may be located on terminals of the olfactory nerve. *Neuroreport* (1991); 2(1):9-12.
- 252 Nordin S, Broman DA, Olofsson JK, Wulff M: A longitudinal descriptive study of self-reported abnormal smell and taste perception in pregnant women. *Chemical Senses* (2004); 29(5):391-402.
- 253 Oldehinkel A, Wittchen Hum Schuster P: Prevalence, 20-month incidence and outcome of unipolar depressive disorders in a community sample of adolescents. *Psychol Med* (1999); 29:655-668.
- 254 Ollendorf DA, Joyce AT, Rucker M: Rate of new-onset diabetes among patients treated with atypical or conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Med Gen Med* (2004); 6:5.
- 255 Ordway GA, Klimek VA, Mann JJ: Neurocircuitry of mood disorders. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 5th edition (2002); 1051-1064.
- 256 Osser DN: Neuroleptic-induced pseudoparkinsonism. In: Joseph AB, Young RR: Movement disorders in neurology and neuropsychiatry. Boston: Blackwell Scientific (1993).

- 257 Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, Smith DV: Human olfactory biopsy: the influence of age and receptor distribution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (1992); 118:731-738.
- 258 Pandya DN, Kuypers HGJM: Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Res* (1969); 13:13-36.
- 259 Papacostas GI: Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *European Neuropsychopharmacology* (2006); 16:391-402.
- 260 Paul IA, Skolnick P: Glutamate and depression: Clinical and preclinical studies. *Ann N Y Acad Sci* (2003); 1003:250–272.
- 261 Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE: The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* (1995); 10(3):283-287.
- 262 Perez de Castro I, Santos J, Torres P, Visedo G, Saiz-Ruiz J, Llinares C, Fernandez-Piqueras J: A weak association between TH and DRD2 genes and bipolar affective disorder in a Spanish sample. *J Med Genet* (1995); 32:131–134.
- 263 Philipp M, Lech OM, Walter H et al.: Wirksamkeit von Flupentixol vs. Risperidon auf die Negativsymptomatik schizophrener Patienten. *Psychopharmakotherapie* (2002); 9:67-74.
- 264 Plailly J, Radnovich AJ, Sabri M, Royet JP, Kareken DA: Involvement of the left anterior insula and frontopolar gyrus in odor discrimination. *Hum Brain Mapp* (2007); 28(5):363-372.
- 265 Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR, Kwong KK: Activation and habituation in olfaction – an fMRI study. *Neuroimage* (2001); 13:547-560.
- 266 Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Deliyannides D, Taylor BP, Davies CA, Klein DF: Remission rates with 3 consecutive antidepressant trials: effectiveness for depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* (2005); 66(6):670-676.
- 267 Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ: Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2002); 17(5):867-876.
- 268 Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, Channabasavanna SM, Rao BS: CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry* (1992); 31:112–118.
- 269 Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T, Hummel T: A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2007); 264(2):139-144.
- 270 Regitz-Zagrosek V, Schubert C, Krüger S: Gender differences in psychopharmacology. *Internist* (2008); 49(12):1516-1519, 1521-1523.
- 271 Reinbold, H: Psychogenicum - Taschenbuch mit Themen aus der Psychiatrie. Biochemie der Psychopharmaka/ Differenzierter Umgang mit Neuroleptika. Dortmund: PsychoGen Verlag (1998); +8-14.
- 272 Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB: A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell* (1993); 73:597-600.

- 273 Ricken R, Pilhatsch M, Bauer M: Pharmakotherapie bipolarer Erkrankungen. *Psychiatr Psychother* (2007); 1:129-148.
- 274 Ristić AJ, Vojvodić N, Janković S, Sindelić A, Sokić D: The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia* (2006); 47(12):2183-2185.
- 275 Robertson MM, Katona CLE: Depression and physical illness. Chichester: John Wiley and Sons (1997).
- 276 Rogoz R, Dziedzicka-Wasyelevska M: Effects of antidepressant drugs on dopamine D2/D3 receptors in the rat brain differentiated by agonist and antagonist binding—an autoradiographic analysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* (1999); 359:178–186.
- 277 Roose SP: Treatment of depression in patients with heart disease. *Biol Psychiatry* (2003); 54: 262-268.
- 278 Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, Cramer J, Xu W, Thomas J, Charney D: Impact of Clozapine on Negative Symptoms and on the Deficit Syndrome in Refractory Schizophrenia. *Am J Psychiatry* (1999); 156:88-93.
- 279 Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Nelson J, et al.: Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord* (2006); 21(12);2062-2067.
- 280 van Rossum I, Tenback D, van Os J: Bipolar disorder and dopamine dysfunction: an indirect approach focusing on tardive movement syndromes in a naturalistic setting. *BMC Psychiatry* (2009); 28:9-16.
- 281 Roy A, Karoum F, Pollack S: Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. *Arch Gen Psychiatry* (1992); 49:447–450.
- 282 Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT: A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* (1998); 59:116-122.
- 283 Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S: New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 (2004). Chichester, UK: Wiley & Sons.;
- 284 Rupp CI, Fleischhacker WW, Hausmann A, Mair D, Hinterhuber H, Kurz M: Olfactory functioning in patients with alcohol dependence: impairments in odor judgments. *Alcohol Alcohol* (2004); 39(6):514-519.
- 285 Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* (2006); 163(11):1905-1917.
- 286 Sacre Hazouri JA, Davidson T, Jalowayski A, Murphy C: Olfaction dysfunction. *Rev Alerg Mex* (2000); 47(3):87-93.

- 287 Saß H, Wittchen HU, Zaudig M: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM-IV). Göttingen: Hogrefe (2003).
- 288 Scheibe M, Opatz O, Hummel T: Are there sex-related differences in responses to repetitive olfactory/trigeminal stimuli? *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2009); 266(8):1323-1326.
- 289 Schildkraut JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Amer. J. Psychiat.* (1965); 122:509.
- 290 Schmidt LG, Grohmann R: Neuroleptika-Nebenwirkungen - Ein Überblick. In Heinrich K (Hrsg): Leitlinien der Neuroleptika-Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer, (1990); 195-207.
- 291 Schmidt K, Nolte-Zenker B, Patzer J, et al.: Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry* (2001); 34:66–72.
- 292 Schosser A, Kindler J, Mossaheb N, Aschauer H: Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie; *J Neurologie, Neurochirurgie und der Schizophrenie* (2006); 7(4):19-24.
- 293 Scinska A, Wrobel E, Korkosz A, Zatorski P, Sienkiewicz-Jarosz H, Lojkowska W, Swiecicki L, Kukwa W: Depressive symptoms and olfactory function in older adults. *Psychiatry Clin Neurosci* (2008); 62(4):450-456.
- 294 Seemüller F, Grunze H: Akute und therapieresistente Depressionen. Berlin Heidelberg: 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer (2005).
- 295 Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Smith EO, Charney DS, et al.: Decreased single-photon emission computed tomographic [123I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* (1995); 38(4):589-598.
- 296 Seiden AM.: Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am* (2004); 37(6):1159-1166.
- 297 Serby M, Larson P, Kalkstein D: The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* (1991); 148(3):357-360.
- 298 Serby M, Larson P, Kalkstein D: Olfactory sense in psychosis. *Biol Psychiatry* (1990); 28(9):830.
- 299 Shah M, Muhammed N, Findley LJ, Hawkes CH: Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* (2008); 4(7):563-568.
- 300 Shiba M, BowerJH, Maraganore DM: Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* (2000); 15:669–677.
- 301 Ship JA, Weiffenbach JM: Age, gender, medical treatment, and medication effects on smell identification. *J Gerontol* (1993); 48(1):26-32.
- 302 Siever LJ, Davis KL: Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* (1985); 142:1017-1031.

- 303** Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delperto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA: Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* (2008); 165:1420–1431.
- 304** Silverstone PH, Ravindran A: Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. *J Clin Psychiatry* (1999); 60:22-28.
- 305** Simmen D, Briner HR, Hess K: Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten. *Laryngorhinootologie* (1999); 78:125-130.
- 306** Skramlik E von: Handbuch der Physiologie der niederen Sinne. Leipzig: Georg Thieme, 1926.
- 307** Smith M, Wasmuth JJ, MaPherson JD: Cosegregation of an 11q22.3-9p22 translocation with affective disorder: Proximity of the dopamine D2 receptor gene relative to the translocation breakpoint. *Am J Hum Genet* (1989); 45:178.
- 308** Sobel N, Prabhakaran V, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV, Gabrieli JD: Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. *J Neurophysiol* (2000); 83:537-551.
- 309** Sobel N, Thomason ME, Stappen I, Tanner CM, Tetrud JW, Bower JM, Sullivan EV, Gabrieli JD: An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* (2001); 98:4154-4159.
- 310** Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H: Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combination of olfactory tests, transcranial sonography, and 123 I-FP-CIT-SPECT. *Mov Disord* (2004); 19:1196-1202.
- 311** Souery D, Lipp O, Mahieu B, Mendelbaum K, De Martelaer V, Van Broeckhoven C, et al.: Association study of bipolar disorder with candidate genes involved in catecholamine neurotransmission: DRD2, DRD3, DAT1, and TH genes. *Am J Med Genet* (1996); 67:551–555
- 312** Spaner D, Bland RC, Newman SC: Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* (1994); 376:7-15.
- 313** Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N: Quetiapine for schizophrenia. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library (2004), Issue 2. Chichester, UK:Wiley & Sons.
- 314** Stahl SM: Essential Psychopharmacology- Neuroscientific Basis and Clinical Applications. Cambridge University Press, 1998.
- 315** Stephen PJ, Williamson J: Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* (1984); 10:1082–1083.
- 316** Stern MB, Doty RL, Dotti M, et al: Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* (1994); 44:266-268.

- 317 Stone JM, Pilowsky LS: Novel targets for drugs in schizophrenia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* (2007); 6(4):265-272.
- 318 Sümegi A: Neurobiological and pharmacologic aspects of atypical antipsychotic drugs. *Orv Hetil* (2009); 150(33):1539-1544.
- 319 Suzuki M, Saito K, Min W, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami S: Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* (2006); 117(2):272-277.
- 320 Szegedi A, Hillert A, Wetzel H et al.: Pramipexole, a dopamine agonist, in major depression: antidepressant effects and tolerability in an open label study multiple doses. *Clin Neuropharmacol* (1997); 20:536–545.
- 321 Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ; Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association: World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* (2008); 100(1-3):20-38.
- 322 Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI: Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* (2003); 17(3):202.
- 323 Tellenbach, H: Melancholie. Berlin: 4. Aufl., Springer-Verlag (1961).
- 324 Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR; BOLDER II Study Group: Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* (2006); 26(6):600-609.
- 325 Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, Wolters EC: Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* (2001); 16(1):41-46.
- 326 Tissingh G, Bergman P, Booij J, Winogrodzka A, van Royen EA, Stoof JC, Wolters EC.: Drug-naïve patients with Parkinson's disease in Hoehn and Yahr stages I and II show a bilateral decrease in striatal dopamine transporters as revealed by [¹²³I]β-CIT SPECT. *J Neurol* (1998); 245:14-20.
- 327 Tohen M, Marneros A, Bowden CL: Olanzapine vs. lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. *Bipolar Disord* (2003); 5:89.
- 328 Toida K, Kosaka K, Aika Y, Kosaka T: Chemically defined neuron groups and their subpopulations in the glomerular layer of the rat main olfactory bulb--IV. Intraglomerular synapses of tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons. *Neuroscience* (2000); 101(1):11-17.
- 329 Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Trojak B, Pinoit JM, André D, Bonin B, Gisselmann A: Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: need for monitoring the QT interval. *Presse Med* (2006); 35(4 Pt 2):699-704.
- 330 Uchida N, Takahashi YK, Tanifuji M et al.: Odor maps in the mammalian olfactory bulb: domain organization and odorant structural features. *Nat Neurosci* (2000); 3:1035-1043.

- 331 Vacheron-Trystram MN, Braitman A, Cheref S, Auffray L. Antipsychotics in bipolar disorders. *Encephale* (2004); 30(5):417-424.
- 332 Vent J, Robinson AM, Gentry-Nielsen MJ, Conley DB, Hallworth R, Leopold DA, Kern RC: Pathology of the olfactory epithelium: smoking and ethanol exposure. *Laryngoscope* (2004); 114(8):1383-1388.
- 333 Walrave TR, Bulens C: Parkinsonism during lithium use. *Tijdschr Psychiatr* (2009); 51(2):123-127.
- 334 Ward CD, Hess WA, Calne DB: Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology* (1983); 33:943-946.
- 335 Wang J, Eslinger PJ, Smith MB, Yang QX.: Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2005); 60(4):510-514.
- 336 Wei CJ, Linster C, Cleland TA: Dopamine D2 Receptor Activation Modulates Perceived Odor Intensity. *Behav Neurosci* (2006); 120(2):393-400.
- 337 Welge-Lüssen A: Chemosensorisch evozierte Potentiale. Anwendung und Bedeutung im klinischen Alltag. *HNO* (1999); 47(5):453-455.
- 338 Wenning GK, Shepard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees A, Quinn N: Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* (1995); 91:247-250.
- 339 Wetterling T: Gewichtszunahme bei Gabe von atypischen Neuroleptika – eine unterschätzte Nebenwirkung? *Fortschr Neurol Psychiatr* (2000); 68: 546–556.
- 340 Wijkstra J, Lijmer J, Balk F, Geddes J, Nolen WA: Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev* (2005); (4):CD004044.
- 341 Willner P: The mesolimbic dopamine system as a target of rapid antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacol* (1997); 12:7–14.
- 342 Windgassen K, Bick O: Fortschritte in der neuroleptischen Schizophreniebehandlung. *Dtsch Arztebl* (2004); 101:3270-3275.
- 343 Winkler J: Dopaminerges System: Klinische Relevanz beim Morbus Parkinson. *Akt Neurol* (2007); 34(1):11-14.
- 344 Winner B, Geyer M, Couillard-Despres S, Aigner R, Bogdahn U, Aigner L, Kuhn G, Winkler J: Striatal deafferentation increases dopaminergic neurogenesis in the adult olfactory bulb. *Exp Neurol* (2006); 197(1):113-121.
- 345 Wittchen HU, Müller N, Schmidkunz B, Winter S, Pfister H: Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse der bundesweiten Gesundheitssurveys „Psychische Störungen“. *Fortschr Med Orig* (2000); 118:4-10.
- 346 Wolfensberger M, Schnieper I, Welge-Lüssen A: Sniffin'Sticks®: a New Olfactory Test Battery. *Acta Otolaryngol* (2000); 120:303-306.
- 347 World Health Organization. Composite International Diagnostic Interview (CIDI, Version 2.1). Geneva: World Health Organization (1997).

-
- 348 World Medical Association (WMA): Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Seoul (2008).
- 349 Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH: A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr Res* (2007); 89(1-3):211-224.
- 350 Wrobel BB, Leopold D A: Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* (2004); 37:1127-1142.
- 351 Yamagishi M, Okazoe R, Ishizuka Y: Olfactory mucosa of patients with olfactory disturbance following head trauma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (1994); 103:279-284.
- 352 Zarate CA Jr, Du J, Quiroz J, Gray NA, Denicoff KD, Singh J, et al.: Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: Role of the glutamatergic system. *Ann N Y Acad Sci* (2003); 1003:273–291.
- 353 Zarate CA Jr, Payne JL, Quiroz J, Sporn J, Denicoff KK, Luckenbaugh D, et al.: An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. *Am J Psychiatry* (2004); 161:171-174.
- 354 Zarate CA Jr, Quiroz J, Singh JB, Denicoff KD, De JG Luckenbaugh DA, et al.: An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry* (2005); 57:430–432.
- 355 Zhao H, Ivic L, Otaki JM et al.: Functional expression of a mammalian odorant receptor. *Science* (1998); 279:237-242.
- 356 Ziemann U, Hallett M, Belmaker RH: Basic neurophysiological studies with TMS. In: George MS (ed): Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc (2000); 45–98.
- 357 Ziemssen T, Reichmann H: Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* (2007); 13(6):323-332.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1	Risiko für unipolare und bipolare Störungen bei Verwandten affektiv erkrankter Patienten.....	5
2	Darstellung der vier zentralnervösen dopaminergen Bahnen.....	24
3	Schematische Darstellung der Basalganglien im coronaren Schnitt.....	37
4	Querschnitt des olfaktorischen Sinnesepithels des Menschen.....	41
5	Verschaltung im Bulbus olfactorius.....	44
6	Vereinfachung der zentralnervösen Riechbahnen.....	46
7	Ursachenbezogene Einteilung von Riechstörungen.....	51
8	Vollständige Testbatterie der „Sniffin' Sticks“.....	61
9	Beispiel eines Protokollbogens für den Schwellentest.....	63
10	Darstellung der Altersverteilung der drei Gruppen als Boxplot.....	69
11	Darstellung der HAMD-Verteilung der drei Gruppen als Boxplot.....	70
12	Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von SDI-Werten und dem Alter der Patienten.....	73
13	Darstellung der Geschlechtsunterschiede des SDI-Wertes als Boxplot.....	74
14	Darstellung der Verteilung des SDI-Wertes als Boxplot in den drei Patientengruppen.....	76
15	Darstellung der Verteilung des D-Wertes als Boxplot in den 3 Patientengruppen.....	77
16	Darstellung der Verteilung des I-Wertes als Boxplot in den 3 Patientengruppen.....	77
17	Darstellung der Verteilung des S-Wertes als Boxplot in den 3 Patientengruppen.....	78
18	Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von SDI- und UPDRS-Werten der Patienten.....	80
19	Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von S- und UPDRS-Werten der Patienten.....	81
20	Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von I- und UPDRS-Werten der Patienten.....	81
21	Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von D- und UPDRS-Werten der Patienten.....	82

Tabellenverzeichnis

1	Prävalenz der Depression bei körperlichen Erkrankungen.....	4
2	Wirksamkeit und Zulassungsstatus ausgewählter atypischer Neuroleptika für affektive Störungen.....	22
3	Physiologie und Pathophysiologie der dopaminergen Systeme.....	25
4	Substanzspezifische Rezeptorbindungsprofile ausgewählter Neuroleptika.....	27
5	Therapeutische und unerwünschte neuroleptische Effekte durch verschiedene Rezeptorblockaden.....	29
6	Parkinson-Syndrom auslösende Substanzen, deren Substanzgruppe und Indikationsgebiete.....	35
7	Riechstörungen auslösende Medikamente.....	52
8	Einteilung des Patientenkollektivs in 3 unterschiedliche Gruppen.....	58
9	Einschlussdiagnosen nach ICD-10.....	59
10	Protokollbogen des Identifikationstests.....	64
11	Quantitative Einteilung des menschlichen Riechvermögens anhand des SDI-Wertes.....	65
12	Altersverteilung innerhalb der drei Patientengruppen.....	68
13	Anzahl der männlichen und weiblichen Patienten in den drei untersuchten Gruppen.....	69
14	Durchschnittliche Neuroleptika-Dosierungen der Patienten von Gruppe 1 („PS-Gruppe“) und Gruppe 2 („kein PS-Gruppe“)......	71
15	Geschlechtsunterschiede bezüglich des Riechvermögens in den drei Gruppen.....	74
16	Prozentuale Verteilung von Norm-, Hyp- und Anosmikern in den drei Patienten- gruppen.....	75
17	Paarweiser Signifikanztest zu den Unterschieden des Riechvermögens zwischen den drei Gruppen.....	79
18	Übersicht zum Zusammenhang des UPDRS-Wertes mit dem Riechvermögen.....	83
19	Korrelation des SDI-Wertes mit den Subtests und zwischen den Subtests der „Sniffin‘ Sticks“.....	84

Eidesstattliche Erklärung

Diese Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden unter der wissenschaftlichen Betreuung von Prof. Dr. med. Stephanie Krüger angefertigt.

Ich versichere, die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Hilfsmittel und Quellen angefertigt zu haben.

Die Dissertation wurde in dieser oder ähnlicher Form an keiner anderen Stelle zum Zweck eines Promotions- oder anderen Prüfungsverfahrens eingereicht. Die Antragstellung auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens ist ausschließlich bei der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus erfolgt.

Dieser Dissertation sind keine erfolglosen Promotionsversuche vorangegangen.

Dresden, 23.12.2009

Claudia Thiem

Dank

Zum Abschluss bedanke ich mich an erster Stelle bei allen 97 Patienten, die an den Untersuchungen teilnahmen und ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich bei allen, die zur Umsetzung und zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Stephanie Krüger (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Charité Berlin) für die Überlassung dieses interessanten Themas, die Hilfe bei der Auswahl der Patienten sowie ihre beachtliche theoretische und praktische Unterstützung über den gesamten Zeitraum der Anfertigung meiner Dissertation.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Hummel (Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden) für seine hervorragende Mitbetreuung, und hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse sowie für die stets zeitnahe, menschliche und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Ferner danke ich Frau Dr. med. Antje Hähner (Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden) für ihre Einführung in die Untersuchung von Patienten mit extrapyramidal-motorischen Störungen sowie ihre hilfsbereite Art.

Außerdem gilt mein Dank dem Pflegepersonal der Station 4 sowie Frau Dr. med. Manz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Dresden für ihr organisatorisches Entgegenkommen und die Vermittlung der ambulanten Patienten.

Ein ganz besonders großes Dankeschön richtet sich an meine Eltern die mir auf vieler Art und Weise überhaupt erst diesen Weg geebnet haben. Ich danke meinen Freunden und ganz besonders Shenja für ihre Geduld, Motivation und moralische Unterstützung während der schriftlichen Ausarbeitung dieser Dissertation. Außerdem möchte ich Julia Nikolaus und Christina Lehmann für ihre wertvollen kritischen Kommentare, ihre investierte Zeit und Hilfe danken, die ich sehr zu schätzen weiß.

Thesen & Hypothesen

zur Dissertation:

Zum Zusammenhang motorischer Auffälligkeiten (Bewegungsstörungen) mit der olfaktorischen Funktionsfähigkeit bei depressiven Patienten mit Neuroleptika-Therapie

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden
vorgelegt von Claudia Thiem, 2009

These 1:

Neuroleptika können Riechstörungen induzieren.

These 2:

Es wird angenommen, dass Patienten mit einem Neuroleptika-induzierten Parkinsonsyndrom für die Entwicklung eines Idiopathischen Parkinson Syndroms (IPS) prädisponiert sind, d. h. einen bereits grenzwertigen Dopamingehalt im Striatum aufweisen.

Hypothese 1:

Die Riechstörungen sind bei denjenigen Patienten ausgeprägter, welche im Zusammenhang mit der Neuroleptikaeinnahme eine Parkinsonsymptomatik entwickeln.

Hypothese 2:

Daher wird ein Zusammenhang zwischen dem dopaminergen System im mesokortikalen/ mesolimbischen System und dem Nachlassen der Riechfunktion vermutet, was wiederum die entscheidende Rolle des Dopamins bei IPS-Riechstörungen belegen würde.