

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas Zahnert

**Untersuchung der peripheren und zentralen Verarbeitung
trigeminaler Aktivierung bei Patient:innen mit Riechstörungen
unterschiedlicher Genese und Gesunden nach intranasaler Reizung**

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Rosa Emrich

aus Hamburg

Dresden 2020

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	1
2 GRUNDLAGEN	3
2.1 Das olfaktorische System	3
2.1.2 Riechstörungen	6
2.2 Das trigeminale System	8
2.2.1 Chemosensorik	10
2.3 Interaktionen des olfaktorischen und trigeminalen Systems	11
2.4 Die Parkinson-Krankheit	14
2.4.1 Klassifikation	15
2.4.2 Ätiopathogenese	16
2.4.3 Klinik	23
2.4.4 Therapie	33
2.5 Elektrophysiologie	34
2.5.1 Das Olfaktometer	34
2.5.2 Das Elektroenzephalogramm	37
2.5.3 Trigeminale ereigniskorrelierte Potenziale	38
2.5.4 Das negative Mukosapotenzial	40
3 METHODEN	42
3.1 Proband:innenkollektiv	42
3.2 Ablauf und Durchführung	43
3.2.1 Voruntersuchungen	43
3.2.2 Psychophysische Testungen	44
3.2.3 Elektrophysiologische Testungen	48
3.3 Auswertung	51
3.3.2 Statistische Analyse	53
4 ERGEBNISSE	56
4.1 Deskriptive Statistik	56

4.1.1	IPS-Gruppe	56
4.1.2	NPAR-Gruppe	56
4.1.3	Kontrollgruppe	56
4.1.4	Vergleich der Gruppen	57
4.2	Psychophysische Testungen	57
4.2.1	Depression	58
4.2.2	Kognition	59
4.2.3	Riechvermögen	59
4.2.4	Schmerzschwelle	61
4.2.5	CO ₂ -Schwelle	61
4.2.6	CO ₂ -Intensitäts- und Schmerzempfinden	62
4.3	Elektrophysiologie	63
4.3.1	Das negative Mukosapotenzial	63
4.3.2	Trigeminale ereigniskorrelierte Potenziale	65
4.4	Korrelationen	70
4.4.1	Psychophysische und elektrophysiologische Tests	70
4.4.2	IPS-Schweregrad	71
4.5	Diskriminanzanalyse	71
4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	73
5	DISKUSSION	75
5.1	Diskussion der Ergebnisse	75
5.1.1	Reaktionen auf intranasale trigeminale Stimuli	75
5.1.2	Riechvermögen	82
5.1.3	Einflussfaktoren	83
5.1.4	Diskriminanzanalyse	87
5.2	Ausblick	88
6	ZUSAMMENFASSUNG	92
6.1	Summary	94
7	LITERATURVERZEICHNIS	96
8	ANHÄNGE	119
9	ANLAGEN	VIII

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANOVA	Varianzanalyse (<i>engl.</i> Analysis of variance)
AON	Nucleus olfactorius anterior (<i>engl.</i> Anterior olfactory nucleus)
BG	Basalganglien
CO ₂	Kohlendioxid
Cz	Central-zero
D	Geruchsdiskrimination im Sniffin' Sticks Test
DA	Dopamin
EEG	Elektroenzephalogramm
ENS	Enterisches Nervensystem
EKP	Ereigniskorrelierte Potenziale
Fz	frontal-zero
GABA	γ -Aminobuttersäure (<i>engl.</i> Gamma-Aminobutyric acid)
GPe	Globus pallidus Pars externa
GPI	Globus pallidus Pars interna
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HY	Hoehn und Yahr
Hz	Hertz
I	Geruchsidentifikation im Sniffin' Sticks Test
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
LEDD	tägliche Levodopa Äquivalenzdosis (<i>engl.</i> Levodopa equivalent daily dose)
M.	Musculus
mA	Milliampere
MoCA	Montreal Cognitive Assesment
μ V	Mikrovolt
N	Negative Komponente der Reizantwort des NMP
N1	Erste negative Komponente der Reizantwort des tEKP
N1P2	Spitze-zu-Spitze-Amplitude zwischen N1 und P2 des tEKP
N.	Nervus
n.	nervi
Ncl.	Nucleus
NMP	Negatives Mukosapotenzial
NMS	Nicht-motorische Symptome
NPAR	nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung

OB	Bulbus olfactorius (<i>engl.</i> Olfactory bulb)
OE	Olfaktorisches Epithel
OFC	Orbitofrontaler Cortex
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
P1	Erste positive Komponente der Reizantwort des tEKP
P2	Zweite positive Komponente der Reizantwort des tEKP
P1N1	Spitze-zu-Spitze-Amplitude zwischen P1 und N1 des tEKP
PD	Parkinson Krankheit (<i>engl.</i> Parkinson's Disease)
Pz	parietal-zero
REM	<i>engl.</i> Rapid Eye Movement
S	Geruchsschwelle im Sniffin' Sticks Test
SDI	Gesamtwert im Sniffin' Sticks Test (Schwelle-Diskrimination-Identifikation)
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra Pars compacta
SNr	Substantia nigra Pars reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
tEKP	trigeminale ereigniskorrelierte Potenziale
TRP	<i>engl.</i> Transient receptor potential
TSH	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	<i>engl.</i> Unified Parkinson's Disease Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

Im deutschen Sprachraum üblicherweise verwendete Abkürzungen und Maßeinheiten sind nicht aufgeführt.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 2.1.1: Zentrale olfaktorische Verarbeitung in den primären, sekundären und tertiären Strukturen	5
Abbildung 2.2.1: Zentrale trigeminale Verarbeitung	9
Abbildung 2.2.2: Zentrale chemosensorische Verarbeitung	11
Abbildung 2.4.1: Unterteilung der Parkinson-Syndrome laut aktueller Leitlinie	15
Abbildung 2.4.2: Basalganglien.	17
Abbildung 2.4.3: Physiologie der Basalganglien	18
Abbildung 2.4.4: Pathophysiologie der Basalganglien bei der Parkinson-Krankheit.....	19
Abbildung 2.5.1: Olfaktometer	35
Abbildung 2.5.2: Funktionsprinzip des Olfaktometers im Interstimulus-Intervall	36
Abbildung 2.5.3: Funktionsprinzip des Olfaktometers bei Reizdarbietung	37
Abbildung 2.5.4: Beispielhaftes tEKP nach Mittelung	40
Abbildung 2.5.5: Beispielhaftes NMP	41
Abbildung 3.2.1: Ablauf der Untersuchung.....	43
Abbildung 3.2.2: Sniffin' Sticks.....	46
Abbildung 3.2.3: Apparat zur CO ₂ -Schwellenmessung.....	48
Abbildung 3.2.4: Schema der zur Testung angebrachten Elektroden	50
Abbildung 3.2.5: Versuchsaufbau	51
Abbildung 3.3.1: Auswertung eines NMP	52
Abbildung 3.3.2: Auswertung eines tEKP	53
Abbildung 4.1.1: Verteilung von Frauen und Männern in den Gruppen	57
Abbildung 4.2.1: Boxplot der Testergebnisse des BDI-FS.....	58
Abbildung 4.2.2: Ergebnisse der Riechtestung	60
Abbildung 4.2.3: Boxplot der Ergebnisse der trigeminalen Schwellenmessung mittels CO ₂ . 62	
Abbildung 4.2.4: Ergebnisse der Bewertung von Intensität und Schmerzhaftigkeit des CO ₂ -Stimulus	63
Abbildung 4.3.1: Ergebnisse für die Latenz der Negativität im NMP	64
Abbildung 4.3.2: Ergebnisse für die Amplitude der Negativität im NMP.....	65
Abbildung 4.3.3: Ergebnisse für die Latenz der verschiedenen Komponenten an den drei Elektrodenpositionen im tEKP	66
Abbildung 4.3.4: Ergebnisse für die Amplitude der verschiedenen Komponenten an den drei Elektrodenpositionen im tEKP	67

Abbildung 4.3.5: Ergebnisse für die Spitze-zu-Spitze-Werte P1N1 und N1P2 an den drei Elektrodenpositionen im tEKP	69
Abbildung 4.3.6: Ergebnisse für den Spitze-zu-Spitze-Wert P1N1 im Gruppenvergleich	70
Abbildung 4.5.1: Diskriminanzanalyse	72

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 2.3.1: Schema der Reaktion auf trigeminale Stimuli bei Riechstörungen verschiedener Genese.....	14
Tabelle 2.4.1: Ausbreitung der Lewy-Pathologie in den Stadien nach Braak.....	21
Tabelle 3.2.1: Stadieneinteilung der IPS-Erkrankung	44
Tabelle 4.2.1: Überblick der Ergebnisse aller psychophysischen Tests.....	57
Tabelle 4.5.1: Vierfeldertafel zur Sensitivität und Spezifität der Zuordnung zur IPS-Gruppe.....	73
Tabelle 5.1.1: Erweitertes Schema der Reaktion auf trigeminale Stimuli bei Riechstörungen verschiedener Genese.....	81

1 EINLEITUNG

Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS) ist eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung mit weltweit steigender Inzidenz (Dorsey et al., 2007). Für die Entwicklung erfolgreicher Therapien und Prävention ist das Verständnis der Ätiologie und die frühestmögliche Diagnostik essenziell. Doch die Ursache der Krankheit bleibt trotz jahrzehntelanger Forschung unbekannt und die Diagnose wird weiterhin klinisch bei Vorliegen definierter motorischer Symptome gestellt (Gerlach et al., 2007; AWMF & DGN, 2016).

In den letzten Jahren wird ein vermehrtes Augenmerk auf nicht-motorische Symptome (NMS) gelegt, wodurch erkannt wurde, dass der Krankheitsprozess bis zu 20 Jahre vor Auftreten erster motorischer Symptome beginnt (Haehner & Duda, 2014). Zentral sind die bei IPS-Patient:innen auftretenden Riechstörungen, die als nicht-motorisches Kardinalsymptom gelten (Ansari & Johnson, 1975; Gerlach et al., 2007; Doty, 2012). Sie haben eine so hohe Sensitivität, dass die Diagnose IPS bei fehlendem Vorliegen einer Riechstörung angezweifelt wird (Haehner et al., 2009).

Die Riechtests könnten wegweisend sein, um die Frühdiagnostik zu verbessern. Jedoch sind sie sehr unspezifisch (Iannilli et al., 2017). Die Prävalenz von Riechstörungen in der Bevölkerung ist mit ca. 20 % sehr hoch (Nordin & Tuorila, 2014) und nur ein kleiner Teil davon ist neurodegenerativ bzw. durch IPS bedingt (Damm et al., 2004). Die differenzierte Untersuchung der olfaktorischen und trigeminalen Funktion ist ein vielversprechender Ansatz, um die Spezifität zu erhöhen. Beide sensorischen Systeme sind eng miteinander verknüpft und für eine vollständige Funktion aufeinander angewiesen.

Das olfaktorische und trigeminale System werden häufig mit psychophysischen Methoden (z. B. mithilfe der Sniffin' Sticks) überprüft. Deren Einschränkung liegt trotz standardisierter Testverfahren in der Subjektivität der Ergebnisse und in der fehlenden Differenzierung zwischen peripheren und zentralen Reaktionen. Jedoch ist genau diese Differenzierung wichtig: Patient:innen mit nicht-Parkinson-assoziiertes Riechstörung (NPAR) (z. B. postinfektiös bedingt) zeigten peripher an der Nasenschleimhaut erhöhte, zentral aber verminderte Reaktionen auf trigeminale Reize (Frasnelli et al., 2007a). Bei IPS-Patient:innen scheint ein anderes Muster vorzuliegen, was bislang allerdings nur zentral (Barz et al., 1997) und mit psychophysischen Methoden (Tremblay et al., 2017) gemessen wurde.

Ziel der vorliegenden Studie ist demnach das chemosensorische trigeminale System bei IPS-Patient:innen besser zu charakterisieren und von dem der Patient:innen mit anderweitigen Riechstörungen abzugrenzen. Dafür wird mit elektrophysiologischen Methoden die Reaktion auf intranasal appliziertes Kohlendioxid (CO₂) als trigeminaler Reiz gemessen und zwischen

gesunden Proband:innen, IPS-Patient:innen sowie Patient:innen mit NPAR verglichen. Die Messung erfolgt sowohl peripher an der Nasenschleimhaut mittels negativem Mukosapotenzial (NMP) als auch zentral durch die Ableitung von trigeminalen ereigniskorrelierten Potenzialen (tEKP).

2 GRUNDLAGEN

2.1 DAS OLFAKTORISCHE SYSTEM

Die zentrale Funktion der Nase besteht in der Bereitstellung sauberer, angefeuchteter und warmer Luft für die unteren Atemwege. Nur etwa 10 % der in einem Atemzug eingeatmeten Luft gelangt bis zur Riechschleimhaut (Schroeter et al., 2010), die sich hauptsächlich in der Riechspalte entlang des oberen Nasengangs befindet. Diese kann auch retronasal über die Choanen von Duftstoffen erreicht werden, die beim Kauen freigesetzt werden. Dort angekommen binden Moleküle an Chemorezeptoren von Riechsinneszellen, die die Informationen direkt zum Bulbus olfactorius (OB) weiterleiten. Dieser stellt die erste Umschaltstation im zentralen Nervensystem (ZNS) dar und wirkt als Filter bzw. Verstärker. Riecheindrücke werden in verschiedenen Hirnregionen weiterverarbeitet, mit trigeminalen und Geschmackseindrücken kombiniert und wirken sich u. a. auf Gedächtnis und Verhalten aus (Witt & Hansen, 2009). Zentrale Weiterverarbeitung bedeutet jedoch nicht zwangsläufig Bewusstwerdung, denn viele Riecheindrücke bleiben unbewusst und beeinflussen uns dennoch (Prehn-Kristensen et al., 2009). Der Geruchssinn ist evolutionär gesehen der älteste Sinn und ist essenziell als chemosensorisches Warnsystem, zur Regulation der Essensaufnahme und für die soziale Kommunikation (Nordin & Tuorila, 2014).

2.1.1.1 Aufbau der Riechschleimhaut, Signaltransduktion und -kodierung

Der Riecheindruck beginnt mit der Bindung von Duftmolekülen an olfaktorische Rezeptorproteine, die sich in der Membran olfaktorischer Rezeptorneurone (ORN) in der Riechschleimhaut befinden. Diese besteht aus mehrreihigem olfaktorischem Epithel (OE) und subepithelialer Lamina propria mit Bindegewebe, Blutgefäßen, Bowman-Drüsen und den zum Nervus (N.) olfactorius gebündelten Axonen der ORN.

Im Epithel lassen sich verschiedene Zelltypen differenzieren. Die ORN sind bipolare Sinneszellen mit dendritischen Fortsätzen, die mit unbeweglichen Zilien in den nasalen Mukus ragen. In den Zellmembranen der Zilien sitzen die Rezeptorproteine. 300-400 funktionelle Gene des Menschen kodieren für jeweils einen Rezeptorproteintyp und die ORN bilden vermutlich jeweils nur einen Typ davon aus (Hornung & Rawson, 2014). Ein Duftstoff kann mit verschiedenen Molekülanteilen an verschiedene Rezeptoren binden, gleichzeitig können verschiedene Duftstoffe denselben Rezeptortyp aktivieren. Dies ergibt gemeinsam mit den bis zu 400 unterschiedlichen Rezeptortypen eine extrem hohe Anzahl möglicher Kombinationsmuster. Der durch die Bindung zwischen Duftmolekül und Rezeptor in der Zilienmembran generierte chemische Impuls wird in den ORN über eine G-Protein gekoppelte

Signaltransduktionskaskade in ein elektrisches Signal umgewandelt. Das bei überschwelliger Depolarisation entstehende Aktionspotenzial gelangt über axonale Weiterleitung zum OB. Besonders ist die für neuronale Zellen ungewöhnliche Regenerationsfähigkeit der ORN, die nur etwa 2-3 Monate alt werden und lebenslang aus Basalzellen ersetzt werden. Im Alter nimmt die Regenerationsfähigkeit ab. Stützzellen zur Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichts sind durch Tight Junctions von den ORN abgegrenzt (Witt & Hansen, 2009). Auch trigeminale Nervenfasern projizieren auf die Oberfläche des OE (Hornung & Rawson, 2014). Die für das Riechen wichtige trigeminale Chemosensorik wird in Kapitel 2.2.1 ausführlich beschrieben.

Das seröse Sekret der subepithelialen Bowman-Drüsen ist essenziell für die Ionenbalance und die pH-Regulation im extrazellulären Milieu. Außerdem enthält es duftstoffbindende Proteine (Odorant Binding Proteins, (Amoore, 1967)), die die Bindung von Duftmolekülen an die Rezeptoren ermöglichen. Gleichzeitig ist das Sekret wichtig für die Immunbarriere, denn die ORN stellen eine direkte Verbindung der Nasenhöhle und dementsprechend der Umwelt ins Gehirn dar und bergen damit das Risiko eines transneuronalen Pathogentransports (Witt & Hansen, 2009).

Die Axone der 12-30 Millionen ORN sind markscheidenfrei, werden jedoch auf dem Weg durch die Lamina cribrosa von gliaähnlichen Olfactory Ensheathing Cells ummantelt, die Eigenschaften von Schwann-Zellen sowie von Astrozyten vereinen und somit bei der richtigen Verknüpfung der ständig sich erneuernden ORN mit Zellen im OB helfen. Die zu ca. 10-15 Filia olfactoria gebündelten Axone bilden gemeinsam den N. Olfactorius und führen durch die Löcher der Lamina cribrosa ins ZNS zum OB.

2.1.1.2 Der Bulbus olfactorius, die Riechbahn und zentrale Verarbeitung

Der OB liegt beidseits der Lamina cribrosa auf und ist die erste olfaktorische Schaltstation des ZNS (Freiherr et al., 2014). Da der OB Informationen sensorisch verarbeitet bevor sie zum Cortex gelangen, wird er auch als olfaktorischer Thalamus bezeichnet (Doty, 2012). Die Axone der ORN konvergieren im OB auf als Glomeruli bezeichnete funktionelle Einheiten. Dort werden sie über glutamaterge Synapsen auf Mitralzellen umgeschaltet, die zweiten Neurone der Riechbahn. Diese wiederum bilden für die Kontrastierung des Riecheindrucks wichtige inhibitorischen Synapsen mit Körnerzellen und γ -Aminobuttersäure (GABA) als Transmitter sowie dopaminergen periglomerulären Zellen (Maresh et al., 2008; Marin et al., 2018). Interneurone des OB werden durch Neurogenese und Migration aus der subventrikulären Zone lebenslang ersetzt.

Die Axone der Mitralzellen ziehen im Tractus olfactorius lateralis zu sekundären olfaktorischen Strukturen. Die sekundären olfaktorischen Strukturen umschließen den Nucleus olfactorius

anterior (AON), den piriformen und entorhinalen Cortex, das ventrale Striatum und die mediale Amygdala (Witt & Hansen, 2009). Der AON, Ausgangspunkt inhibitorischer Rückkopplungen zum OB, liegt zwischen den Fasern des Tractus olfactorius lateralis. Die Beteiligung des ventralen Striatums mit Bahnverbindungen zum Nucleus (Ncl.) accumbens beeinflusst vermutlich das Sexualverhalten (Freiherr et al., 2014) und dopaminerge Belohnungszentren (Witt & Hansen, 2009). Der piriforme Cortex ist der wichtigste sekundäre Projektionsort. Hier finden unterschiedliche Prozessierungen wie z. B. eine hedonische Bewertung oder Speicherung von Geruchseindrücken statt und es bestehen viele Verbindungen zu tertiären olfaktorischen Strukturen. Die Amygdala und der entorhinale Cortex sind für das olfaktorische Gedächtnis relevant (Freiherr et al., 2014). In der folgenden Abbildung 2.1.1 sind die Strukturen der olfaktorischen Verarbeitung im ZNS schematisch gruppiert.

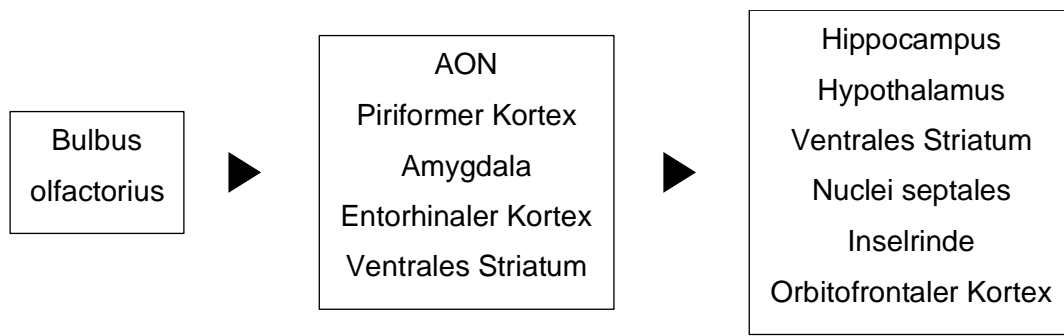


Abbildung 2.1.1: Zentrale olfaktorische Verarbeitung in den primären, sekundären und tertiären Strukturen. Eigene Darstellung; AON=Nucleus olfactorius anterior

Ausgehend von den genannten Regionen bestehen Bahnverbindungen zu tertiären olfaktorischen Strukturen. Hierzu zählt der Hippocampus, der Hypothalamus, erneut das ventrale Striatum, die Nuclei septales, der orbitofrontale Cortex (OFC) und die Inselrinde. Die Inselrinde ist der Ort der Integration mit weiteren chemosensorischen Stimuli (Lundström et al., 2010) und auch im OFC werden verschiedene Sinnesmodalitäten zusammengeführt (Freiherr et al., 2014). Die zentrale Verarbeitung geschieht also hauptsächlich in phylogenetisch alten telenzephalen Strukturen (basales Vorderhirn und medialer Temporallappen). Die bewusste Wahrnehmung und Integration mit anderen Sinneseindrücken wird durch den Meso- und Neocortex vermittelt (Witt & Hansen, 2009). Als einziger Sinnesreiz verläuft die Riechbahn nicht durch den Thalamus, was die Bedeutung des Geruchssinns als evolutionäres Warnsignal und unmittelbares soziales Kommunikationsmittel unterstreicht.

2.1.2 Riechstörungen

Riechstörungen sind häufig. Etwa 20 % der erwachsenen Bevölkerung sind davon betroffen. Wichtig ist allerdings, die Prävalenz alters- und geschlechtsabhängig zu differenzieren (Nordin & Tuorila, 2014), da Frauen durchschnittlich eine bessere Riechleistung zeigen und ab der 6. Lebensdekade das Riechvermögen deutlich abnimmt. Ungefähr ein Drittel aller über 70-Jährigen ist funktionell anosmisch (Doty et al., 1984). Dies liegt an der reduzierten Regenerationsfähigkeit des Riechepithels im Alter und an sekundären Faktoren wie z. B. der im Alter zunehmenden Medikamenteneinnahme oder dem schlechteren allgemeinen Gesundheitsstatus (Nordin & Tuorila, 2014). Häufig bleibt die Riechstörung unbemerkt und stellt dann ein Risiko dar, wenn z. B. verdorbene Lebensmittel oder Brandgeruch unerkant bleiben (Welge-Lüssen & Hummel, 2009a). Diese Gefahr ist ein Aspekt der verminderten Lebensqualität bei Patient:innen mit Riechstörungen, da sie zu Verunsicherungen oder Schwierigkeiten im Alltag führen kann. Ebenso kann es zu Veränderungen des Essverhaltens und der sozialen Interaktionen sowie der Partnerschaft kommen, z. B. durch Unsicherheit hinsichtlich des eigenen Körpergeruchs (Nordin & Tuorila, 2014). Etwa ein Viertel bis ein Drittel der Patient:innen zeigen depressive Symptome (Croy, Nordin, et al., 2014), wobei beachtet werden muss, dass Depressionen ebenso Riechstörungen bedingen können (Croy & Hummel, 2017).

Die meisten Menschen können ihre Riechfunktion schlecht einschätzen, eigene Angaben und gemessene Werte korrelieren nicht sehr hoch. Eine validierte Testung ist also wichtig, um das Riechvermögen bewerten zu können. Quantitativ unterscheidbar sind Normosmie, Hyposmie und Anosmie. Qualitative Riechstörungen sind einteilbar in Parosmien (veränderte Wahrnehmung eines Duftreizes), Phantosmien (Geruchswahrnehmung ohne Duftreiz) oder olfaktorische Intoleranz (übersteigerte subjektive Empfindlichkeit bei normaler Sensitivität).

Weiterhin wird nach Ätiologie unterteilt in sinunasale bzw. nicht sinunasale Störungen. Letztere können postinfektiös, posttraumatisch, toxisch, kongenital oder anderweitig (z. B. neurodegenerativ) bedingt sein (Welge-Lüssen & Hummel, 2009a).

2.1.2.1 Postinfektiöse Riechstörungen

Postinfektiöse Riechstörungen treten definitionsgemäß im Anschluss an eine Infektion der oberen Atemwege auf. Sie sind für 11-42 % der Riechstörungen verantwortlich und betreffen Frauen häufiger als Männer (Philpott & DeVere, 2014). Die Ätiologie ist noch nicht abschließend geklärt, ein Zusammenhang v. a. mit Influenza-, Parainfluenza- und Rhinoviren wird diskutiert. Histologisch sind Schädigungen des OE sichtbar, wobei die ORN vermindert

bzw. verändert sind, so dass z. B. die Zilien nicht mehr bis zur Oberfläche gelangen. Betroffene beschreiben hauptsächlich Hyposmien und Parosmien, da nur eine teilweise Schädigung vorliegt. Parosmien entstehen vermutlich dadurch, dass die partiell fehlenden ORN zu einem unvollständig vermittelten und damit „falschen“ Duftmuster führen (Welge-Lüssen & Hummel, 2009b). Es werden auch zentrale Effekte diskutiert, da mit bildgebenden Verfahren zentrale Veränderungen gezeigt werden konnten und die ORN eine potenzielle Eintrittsstelle für Viren ins ZNS darstellen. Generell werden postinfektiöse Riechstörungen jedoch als periphere Riechstörungen kategorisiert (Philpott & DeVere, 2014).

2.1.2.2 Neurodegenerative Riechstörungen

Die Neurologie ist nach der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO) das Fachgebiet mit der höchsten Anzahl auftretender Riechstörungen. Diese haben eine hohe diagnostische Aussagekraft bei neurodegenerativen Erkrankungen. Auf den Zusammenhang von Parkinson-Syndromen mit dem olfaktorischen System wird in Kapitel 2.4.3.3 genauer eingegangen.

Auch bei der Demenz vom Alzheimer-Typ kommt es typischerweise zum Verlust des Riechvermögens, wobei keine signifikanten Unterschiede zu den IPS-assoziierten Riechstörungen beobachtet werden konnten (Haehner & Heckmann, 2009). Sie sind bei der Alzheimer-Demenz ebenfalls ein Frühsymptom, da früh im Krankheitsverlauf die transentorhinale Region des entorhinalen Cortex und somit die Geruchsverarbeitung und das Geruchsgedächtnis betroffen sind (Braak et al., 2003). Anders als beim IPS korreliert in diesem Fall die Schwere der Riechstörung mit der Schwere der Demenz.

Zudem gehen die Huntington-Erkrankung, Motoneuron-Erkrankungen und Ataxien häufig mit leicht- bis mittelgradiger Hyposmie einher.

Veränderungen des Riechvermögens treten auch bei anderen neurologischen Krankheiten wie z. B. Multipler Sklerose, Epilepsie, Morbus Wilson oder Migräne auf. Bei der Migräne wird eine olfaktorische Hypersensitivität berichtet, wobei chemosensorische Stimuli auch als Trigger der Migräneattacken wirken können (Haehner & Heckmann, 2009). Auch psychiatrische Krankheiten sind mit Riechveränderungen assoziiert, wie z. B. Schizophrenie oder akute Depression (Haehner & Duda, 2014).

2.1.2.3 Andere Riechstörungen

Drei Viertel der HNO-ärztlich diagnostizierten Riechstörungen sind sinunasal bedingt, d.h. sie basieren auf Erkrankungen oder Funktionsstörungen des oberen Respirationstrakts. Die detaillierten Pathomechanismen dieser Riechbeschwerden sind noch wenig bekannt. Verursachend ist entweder eine Behinderung bzw. Aufhebung des Duftstofftransports (konduktiv), eine Funktionsstörung bzw. Degeneration des Riechepithels (epithelial) oder eine

Kombination. Typische ursächliche Krankheitsbilder sind z. B. die akute, chronische oder allergische Rhinitis oder Rhinosinusitis oder intranasale Raumforderungen (Damm, 2009). Die Prognose für eine Besserung der Beschwerden ist gut, da verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (Welge-Lüssen & Hummel, 2009a).

17–24 % der Fälle diagnostizierter Riechstörungen sind posttraumatisch verursacht (Philpott & DeVere, 2014). Sie beruhen entweder auf einer Schädigung des OE durch Verletzungen der Nase oder des Gesichtsschädels, auf einem Schädel-Hirn-Trauma mit Abscherung der Fila olfactoria oder mit intrakraniellen Verletzungen und Beschädigung zentraler olfaktorischer Strukturen.

Weiter können Riechstörungen postoperativ oder tumorbedingt auftreten, toxisch oder medikamenteninduziert sein, kongenital vorliegen oder im Rahmen endokriner oder internistischer Erkrankungen entstehen (Welge-Lüssen & Hummel, 2009b). Die als idiopathisch kategorisierten Riechstörungen sind meist Ausdruck präsymptomatischer neurologischer Krankheiten (Haehner & Duda, 2014).

2.2 DAS TRIGEMINALE SYSTEM

Der N. trigeminus (N. V) besteht aus den drei Hauptästen N. ophthalmicus (V/1), N. maxillaris (V/2) und N. mandibularis (V/3) (Paulsen & Waschke, 2010), die überwiegend somatosensible, aber auch motorische sowie Schmerz- und Temperaturfasern führen (Bähr & Frotscher, 2014). Es können also beispielsweise die Berührung der Wange, die Schärfe einer Speise oder Zahnschmerzen wahrgenommen und der Kauvorgang gesteuert werden. Die Chemosensorik und die Beteiligung am Riecheindruck werden an späterer Stelle erläutert. Der Trigemini-Nerv ist essenziell für die Warnung und den Schutz vor potenziell schädlichen Noxen, die mit seiner Hilfe detektiert werden und z. B. im Niesreflex oder in gesteigerter nasaler Sekretion resultieren (Frasnelli et al., 2014).

Periphere Anatomie

Der N. ophthalmicus innerviert das Auge, die Haut der Stirn, des oberen Augenlids und des Nasenrückens, sowie die Schleimhäute der Nasen- und Nasennebenhöhlen. Die Haut zwischen Schläfe, unterem Augenlid und Oberlippe wird vom N. maxillaris versorgt. Dieser innerviert außerdem den Gaumen, Zähne und Zahnfleisch des Oberkiefers. Der N. mandibularis führt mit der Innervation der Kaumuskulatur sowie des Musculus (M.) mylohyoideus, Venter anterior des M. digastricus, M. tensor veli palatini und M. tensor tympani als einziger motorische Äste. Seine sensiblen Fasern versorgen das Gebiet zwischen hinterer Schläfenregion und Kinn, ebenso die Zähne und das Zahnfleisch des Unterkiefers. Die

sensible Innervation der Nasenschleimhaut erfolgt über freie Nervenendigungen des N. ethmoidalis anterior (V/1) und N. infraorbitalis (V/1), N. nasopalatinus (V/2) und Rami Nasales (V/2) (Paulsen & Waschke, 2010).

Zentrale Verarbeitung

Das trigeminale System ist eingebunden in die generellen Pfade der epikritischen bzw. protopathischen Sensibilität, weshalb die zentrale Verarbeitung analog bzw. gemeinsam mit dem spinalen Schmerzsystem verläuft (Lundström et al., 2010). Die Abbildung 2.2.1 skizziert die trigeminale Verarbeitung im ZNS.

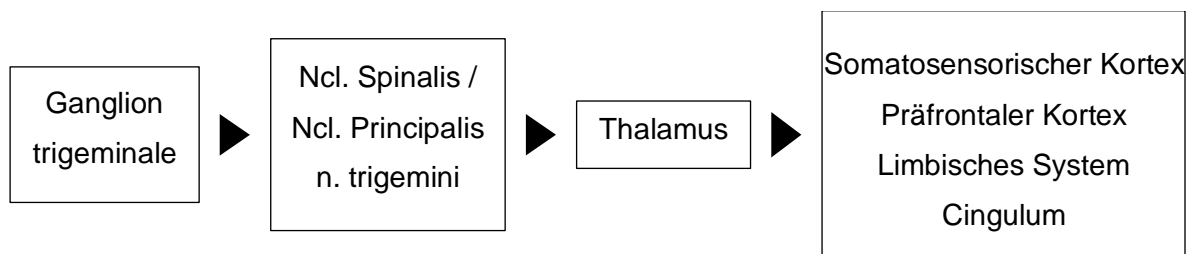


Abbildung 2.2.1: Zentrale trigeminale Verarbeitung. Lokalisation des 1., 2. und 3. Neurons sowie involvierter Projektionsareale. Eigene Darstellung; *Ncl.=Nucleus, n.=nervi*

Die Perikarya der trigeminalen Nervenendigungen liegen in Form pseudounipolarer Ganglienzellen im Ganglion trigeminale, das sich an der Schädelbasis im Os petrosum befindet (Bähr & Frotscher, 2014). Das zweite Neuron der mechanosensiblen, schnell leitenden A-beta Fasern, die z. B. die Gesichtsberührung vermitteln, liegt im Ncl. principalis nervi (n.) trigemini. Die Axone kreuzen auf die kontralaterale Seite und ziehen anschließend gemeinsam mit den Axonen des Hinterstrangsystems im Lemniscus medialis zum dritten Neuron im Thalamus und von dort aus zum Cortex (Behrends, 2017).

Die dünn myelinisierten A-delta und unmyelinisierten C-Fasern der protopathischen Sensibilität, die also Schmerz und Temperatur vermitteln, werden im Ncl. spinalis n. trigemini auf das zweite Neuron umgeschaltet. Sie kreuzen nach kontralateral und ziehen zum dritten Neuron im Thalamus. Ausgehend vom Thalamus werden diese Informationen ebenfalls zu somatosensorischen Cortexarealen wie dem primären somatosensorischen Cortex im Gyrus postcentralis sowie zum präfrontalen Cortex, dem limbischen System und dem Gyrus cinguli geleitet (Trepel, 1999). In diesen Regionen findet die affektive und motivationale Schmerzverarbeitung statt (Albrecht et al., 2010).

2.2.1 Chemosensorik

Die bereits beschriebenen trigeminalen Nervenendigungen in der Nasen- und Mundschleimhaut können bei Stimulierung durch chemische oder thermische Reize wie z. B. CO₂, Capsaicin oder hohe Temperaturen Eindrücke wie z. B. Kribbeln, Schärfe, Brennen, Hitze oder Schmerz hervorrufen (Kollndorfer et al., 2015). Die chemosensorische Wahrnehmung ist eng mit dem olfaktorischen System verknüpft. Die Interaktionen werden im Anschluss erläutert.

Rezeptorebene

An den freien Nervenendigungen befinden sich verschiedene Rezeptoren, wobei es sich bei den meisten um Ionenkanäle wie die TRP-Kanäle (Transientes Rezeptor Potenzial-Kanäle) handelt (Frasnelli & Manescu, 2017). Von diesen existieren mehrere Subtypen, die auf unterschiedliche Stimuli reagieren. Der TRPV1-Rezeptor wird beispielsweise durch Hitze, Capsaicin oder CO₂ aktiviert und der TRPM8-Rezeptor reagiert auf Kälte, Menthol oder Eucalyptol (Kollndorfer et al., 2015). Der TRPA1-Rezeptor wird ebenfalls durch Kälte stimuliert, sowie durch Senföl und CO₂. Das Vorhandensein weiterer Mechanismen, wie z. B. der Solitary Chemosensory Cells oder nikotinerger Rezeptoren, wird aktuell diskutiert (Frasnelli & Manescu, 2017).

Zentrale Ebene

Es gibt wenige Studien zu neuronalen Korrelaten trigeminaler intranasaler Stimuli und die Datenlage ist inkonsistent (Albrecht et al., 2010). Die Verarbeitung intranasaler trigeminaler Reize unterscheidet sich von der somatosensorischer Reize wie z. B. der kutanen Stimulierung des Gesichts (Hummel et al., 2005). Es wird angenommen, dass intranasale trigeminale Reize kein separates Schmerznetzwerk aktivieren, sondern vorhandene Netzwerke in einem spezifischen Muster nutzen (Lundström et al., 2010).

Die involvierten Areale der zentralen chemosensorischen Verarbeitung sind in Abbildung 2.2.2 schematisch dargestellt.

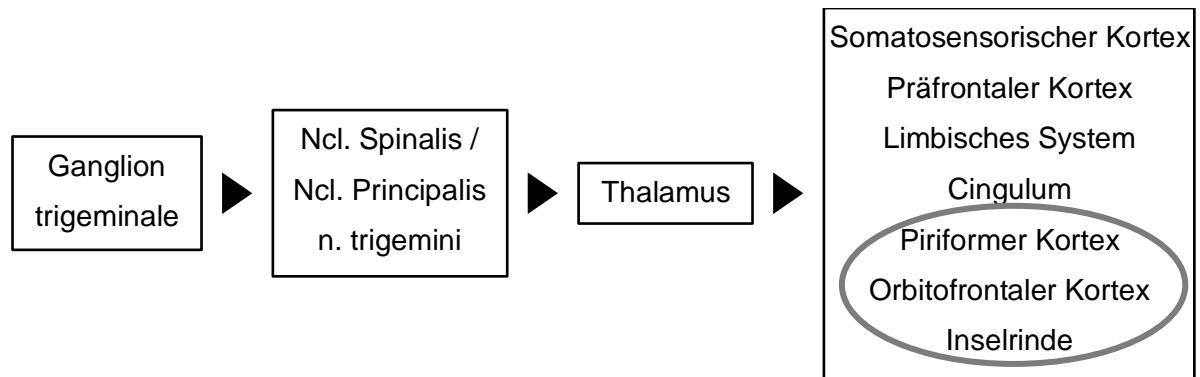


Abbildung 2.2.2: Zentrale chemosensorische Verarbeitung. Zum Vergleich mit der trigeminalen Verarbeitung sind die chemosensorischen Areale grau umrandet. Eigene Darstellung; *Ncl.=Nucleus, n.=nervi*

Hinzu kommt die Überschneidung mit der olfaktorischen Verarbeitung (Boyle et al., 2007; Han, Mann, et al., 2018). So bewirkt z. B. CO₂, das als relativ selektiver trigeminaler Reiz gilt (Kobal & Hummel, 1988; Frasnelli et al., 2010) eine Aktivierung olfaktorischer Strukturen wie des piriformen Cortex oder OFC (Lundström et al., 2010). In einer Meta-Analyse basierend auf bildgebenden Verfahren nach intranasaler Reizung mit CO₂ konnte dies bestätigt werden. Die Inselrinde wird beispielsweise nur bei intranasaler, nicht bei kutaner trigeminaler Reizung aktiviert. Weiterhin führt die Reizung mit CO₂ in höherer Dosis zu Aktivierung des piriformen Cortex, der als traditionell olfaktorisches Areal gilt (Albrecht et al., 2010). Hierauf basierend wurde vorgeschlagen, die Inselrinde, den orbitofrontalen und piriformen Cortex als chemosensorische Areale zu bezeichnen (Frasnelli & Manescu, 2017).

2.3 INTERAKTIONEN DES OLFAKTORISCHEN UND TRIGEMINALEN SYSTEMS

Das olfaktorische und trigeminale System sind eng miteinander verknüpft. Sie interagieren auf mehreren Ebenen miteinander.

Bereits auf der Stimulus-Ebene ist die isolierte Untersuchung der Systeme schwierig. Fast alle Gerüche aktivieren in hoher Konzentration den Trigeminus-Nerv (Doty et al., 1978). Als pur olfaktorisch werden Gerüche bezeichnet, wenn sie von Anosmikern nicht oder kaum wahrgenommen werden, was auf Vanillin und Phenylethylalkohol zutrifft. Letzteres entspricht Rosenduft. Mit bildgebenden Verfahren konnte eine zentrale Aktivierung trigeminaler Areale nach Darbietung von Phenylethylalkohol beobachtet werden, obwohl keine trigeminalen Empfindungen wie Stechen oder Brennen berichtet wurden (Croy, Schulz, et al., 2014). Analog

kann das geruchslose CO₂ (Coates, 2001; Husner et al., 2006) auch chemosensorische Areale aktivieren (Boyle et al., 2007).

Die Frage nach dem Ort der Interaktion – ob peripher oder zentral – ist Gegenstand vieler Studien. Im OE (Schaefer et al., 2002) sowie in der glomerulären Schicht des OB konnten peptiderge Fasern des N. ethmoidalis (N. V/1) nachgewiesen werden (Finger & Böttger, 1993), wobei das funktionelle Prinzip weiter unklar ist. Jedoch hat die Stimulierung von intranasalen Trigemini-Fasern einen inhibitorischen Effekt auf die Geruchsintensität (Daiber et al., 2013; Genovese et al., 2017).

Psychophysische, elektrophysiologische und bildgebende Verfahren haben gezeigt, dass das olfaktorische und trigeminale System voneinander abhängen. Olfaktorische Kostimulation bei trigeminaler Reizung führt zu Verstärkung der Reizantwort und umgekehrt (Kobal & Hummel, 1988; Livermore et al., 1992; Gudziol et al., 2001). Auch führt ein gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reiz zu stärkerer kortikaler Aktivierung als die Summe der isolierten Reize (Boyle et al., 2007). Desweiteren ist die Lokalisierung von Gerüchen nur mit trigeminaler Komponente möglich (Hummel & Kobal, 1992; Kleemann et al., 2009; Croy, Schulz, et al., 2014). Allerdings kann wie o. g. bei höherer Konzentration des Stimulus ein inhibitorischer Einfluss des N. Trigemini auf den N. Olfactorius beobachtet werden (Cain & Murphy, 1980). Dies beruht vermutlich auf der Inhibition von Geruchsverarbeitung zu Gunsten von Abwehrreflexen wie z. B. Niesen (Genovese et al., 2017).

In elektrophysiologischen Messungen wurde sichtbar, dass die erste Verarbeitungsphase unterschiedlich verläuft. Trigeminale Reize aktivieren zuerst motorische und atemregulatorische Areale, Gerüche hingegen erst olfaktorische Areale. Im Anschluss (>300 ms) beginnt eine überlappende Verarbeitung (Iannilli et al., 2013). So bewirkt z. B. der trigeminale Stimulus CO₂ die Aktivierung primär olfaktorischer Strukturen wie des piriformen Cortex (Lundström et al., 2010). Dieser spielt, ebenso wie der OFC und der Inselcortex, vermutlich eine Rolle in der Modulation und Integration beider Systeme. Diese Hirnregionen werden deshalb auch als chemosensorische Integrationsareale bezeichnet (Frasnelli & Hummel, 2007).

Im Gegensatz zu anderen sensorischen Systemen führt der Verlust des Riechens zu verminderter Aktivierung des trigeminalen Sinns (Migneault-Bouchard et al., 2019). Diese Minderaktivierung betrifft allerdings nur das chemosensorische trigeminale System, keine somatosensorischen Reize (Frasnelli et al., 2006). Patient:innen mit Riechstörungen verschiedener, jedoch nicht neurodegenerativer Genese zeigen generell eine verminderte intranasale trigeminale Sensitivität (Rombaux et al., 2008; Tremblay et al., 2017). Verschiedene Ursachen und Schweregrade der Riechstörung wirken sich unterschiedlich auf

das trigeminale System aus (Frasnelli et al., 2010). An verschiedenen Verarbeitungsorten sind mit elektrophysiologischen Methoden zudem unterschiedliche Reaktionen messbar. Die peripheren Reaktionen in den im Folgenden genannten Studien wurden jeweils mithilfe des NMP, die zentralen Reaktionen mithilfe der tEKP gemessen. Patient:innen mit erworbener Riechstörung (z. B. postinfektiös) zeigen peripher in der Nasenschleimhaut erhöhte, zentral aber verminderte Antworten mit verlängerter Latenz und verminderter Amplitude (Frasnelli et al., 2007b). Kongenital anosmische Personen zeigen peripher auch erhöhte, zentral jedoch in etwa gleiche Reaktionen wie Kontrollproband:innen (Frasnelli et al., 2007a). Dies könnte durch eine über die Jahre entwickelte Adaptation bedingt sein. Eine Besserung der Riechstörung führt in der Regel zur Besserung der trigeminalen Sensitivität, was ebenfalls auf die Plastizität des Systems hindeutet (Hummel et al., 1996; Frasnelli et al., 2010).

Frasnelli und Kollegen schlagen hierfür ein dynamisches Modell der sensorischen Adaptation und Kompensation vor (Frasnelli et al., 2007b). Demnach verstärkt das olfaktorische System einerseits die trigeminale Aktivierung in den oben beschriebenen Integrationsarealen. Weiterhin interagieren die Systeme im OB, wo trigeminale Kollaterale in den Glomeruli zu finden sind. Bei dauerhafter olfaktorischer Aktivierung kommt es zu dauerhafter Kostimulation dieser Kollaterale. Diese wiederum führt zu Herunterregulation trigeminaler Rezeptoren in der Peripherie und somit zu einer geringeren peripheren Reizantwort bei gesunden Proband:innen. Im Fall des Riechverlusts erfolgt keine olfaktorische Aktivierung mehr im OB, sodass auch weniger trigeminale Kostimulation auftritt. Durch die daraus folgende Disinhibition der peripheren Rezeptoren sind NMP mit kürzerer Latenz und vergrößerter Amplitude messbar. Durch ausbleibende Riecheindrücke findet auch weniger olfaktorische Verstärkung in den Integrationsarealen statt und bewirkt tEKP mit verlängerter Latenz und kleinerer Amplitude. Bei IPS-Patient:innen scheint ein anderes Muster vorzuliegen, was bislang allerdings nur zentral (Barz et al., 1997) und mit psychophysischen Methoden (Tremblay et al., 2017) gemessen wurde. Die Tabelle 2.3.1 fasst die Resultate der bisher durchgeführten Studien zusammen, um einen Überblick zu ermöglichen.

Tabelle 2.3.1: Schema der Reaktion auf trigeminale Stimuli bei Riechstörungen verschiedener Genese. Die Angaben beziehen sich stets auf den Vergleich zu gesunden Proband:innen. Eigene Darstellung; *Amp.*= Amplitude, *IPS*=idiopathisches Parkinson-Syndrom, *NMP*=negatives Mukosapotenzial, *OD*=Riechstörung (engl. olfactory dysfunction), *tEKP*=trigeminale ereigniskorrelierte Potenziale, ↑: gesteigert, ↓: vermindert, =: keine Unterschiede

	Kongenitale OD (Frasnelli et al., 2007a)	Erworbene OD (Frasnelli et al., 2007b)	OD bei IPS
Periphere Reizantwort (NMP)	Amp. ↑	Amp. ↑	Bislang nicht untersucht
Zentrale Reizantwort (tEKP)	=	Amp. ↓	= (Barz et al., 1997)
Psychophische Tests	=	↓	= (Tremblay et al., 2017)

2.4 DIE PARKINSON-KRANKHEIT

Die Parkinson-Krankheit (*engl.* Parkinson's disease, PD) ist eine chronisch progrediente neuro-degenerative Erkrankung. Ursprünglich als Bewegungsstörung mit Mangel an Dopamin (DA) in den Basalganglien (BG) klassifiziert, existiert heute ein breiteres, wenn auch noch immer unvollständiges Verständnis. Die Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität werden von verschiedenen NMS begleitet, die den motorischen um Jahre vorausgehen können und sowohl weitere Hirnregionen als auch das enterische Nervensystem (ENS) betreffen (Klingelhoefer & Reichmann, 2017b).

Bereits in alten Aufzeichnungen aus Indien (Ayurveda, um 2400 v. Chr.), China (Traditionelle chinesische Medizin, um 300 v. Chr.) und Europa (Galen, um 100-200 n. Chr.; da Vinci, um 1500) lassen sich Beschreibungen der Krankheit finden (Blonder, 2018). Ein Meilenstein bleibt jedoch „An Essay on the Shaking Palsy“, in dem James Parkinson 1817 die Krankheit als „Paralysis agitans“ (Schüttellähmung) beeindruckend akkurat beschreibt (Parkinson, 2002). Charcot greift dies später auf, korrigiert und erweitert die Beobachtungen. Er lehnt den Begriff „Paralysis agitans“ ab, da keine Schwäche oder Lähmung im neurologischen Sinne zu Grunde liegt und prägt „maladie de Parkinson“ (Parkinson-Krankheit) ab 1884 als neuen Namen (Blonder, 2018).

PD ist die weltweit häufigste Bewegungsstörung (Tysnes & Storstein, 2017) und nach Alzheimer-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Hirtz et al., 2007). Angaben der Inzidenz und Prävalenz schwanken zwischen verschiedenen Studien beträchtlich (Wirdefeldt et al., 2011). Das Erkrankungsrisiko ist für Männer knapp doppelt so hoch wie für Frauen (Hirtz et al., 2007) und steigt mit dem Alter. 1-2 % der über 60-Jährigen sind betroffen (de Lau & Breteler, 2006).

Demnach ist PD vor allem für Staaten mit alternder Bevölkerung eine wachsende soziale und finanzielle Herausforderung, denn laut Berechnungen wird sich bis 2030 die Zahl der Betroffenen auf ca. 9 Millionen mehr als verdoppeln (Dorsey et al., 2007). Intensive Forschungsarbeit ist also weiterhin notwendig, sowohl für jede Einzelperson, als auch aus sozioökonomischer Perspektive. Für die Entwicklung erfolgreicher Therapien und Prävention ist das Verständnis der Ätiologie und die frühestmögliche Diagnostik besonders wichtig.

2.4.1 Klassifikation

PD kann klinisch, pathologisch und genetisch klassifiziert werden (Thenganatt & Jankovic, 2014). Der Oberbegriff „Parkinson-Syndrom“ fasst die Krankheitsbilder zusammen, die definiert sind durch Bradykinese in Kombination mit mindestens einem der weiteren Kardinalsymptome Rigor, Tremor und posturale Instabilität, welche unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. Schon seit längerem wird der Riechverlust als fünftes Kardinalsymptom genannt (Gerlach et al., 2007).

Die folgende Abbildung 2.4.1 stellt dar, welche Formen der Erkrankung in der aktuellen Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ unterschieden werden (AWMF & DGN, 2016).

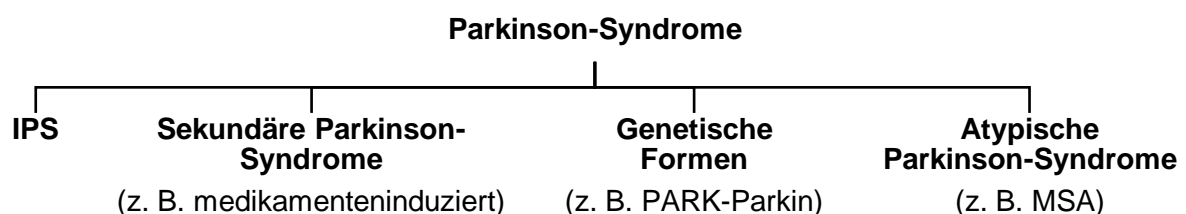


Abbildung 2.4.1: Unterteilung der Parkinson-Syndrome laut aktueller Leitlinie (AWMF & DGN, 2016). *IPS=Idiopathisches Parkinson-Syndrom, MSA=Multisystematrophie*

Das IPS ist die häufigste Form und liegt in ca. 75 % der Fälle vor. Basierend auf der klinischen Verlaufsform lassen sich hier wiederum folgende Untergruppen bilden: Der Tremor-Dominanz-Typ, der akinetisch-rigide-Typ und der Äquivalenztyp.

Im Gegensatz zum IPS ist die Ursache bei den symptomatischen oder auch sekundären Parkinson-Syndromen bekannt. Diese können medikamenteninduziert (z. B. Neuroleptika oder Calcium-Antagonisten), tumorbedingt, posttraumatisch (z. B. Kopftreffer beim Boxen), toxininduziert (z. B. Kohlenmonoxid), entzündlich (z. B. Enzephalitis) oder metabolisch (z. B. Morbus Wilson) bedingt sein (AWMF & DGN, 2016).

Etwa 5 % der Erkrankungen sind genetische Formen des Parkinson-Syndroms. Dies meint explizit monogene Ursachen, denn auch für das IPS werden polygene Krankheitsfaktoren diskutiert. Sechs Gene, die teils autosomal-dominant (z. B. PARK-LRRK2), teils autosomal-rezessiv (z. B. PARK-Parkin) vererbt werden, wurden bislang identifiziert (Lill & Klein, 2017).

Die atypischen Parkinson-Syndrome treten im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie Multisystematrophie, Lewy-Körperchen-Demenz, progressiver supranukleärer Blick-Parese oder kortikobasaler Degeneration auf.

Diese Einteilung der Krankheitsformen ist durch die noch immer unbekannte Ätiologie des IPS und sich häufig überlappende pathophysiologische Mechanismen stetiger Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen (Schapira, 2006; Jost & Reichmann, 2016; von Coelln & Shulman, 2016; Rodríguez-Violante et al., 2017).

2.4.2 Ätiopathogenese

Namensgebend für das IPS ist der weiterhin unbekannte Auslöser, der den Krankheitsprozess in Gang setzt. Die neurophysiologischen Mechanismen, die den Symptomen zu Grunde liegen sind, v. a. für die motorischen Manifestationen, schon besser bekannt und sollen hier kurz dargestellt werden.

2.4.2.1 Pathophysiologie

Im Zentrum der Pathophysiologie des IPS stehen die BG. Diese liegen beidseits subkortikal und fungieren als aktions-selektierendes Netzwerk für den Motorcortex (Mink, 1996). Sie prozessieren Informationen aus nahezu dem gesamten Cortex und gleichen ab, welche Bewegung gerade erforderlich ist. Obwohl die BG selbst keine Kommandos zur Muskelkontraktion geben, beeinflussen sie über Hemmung bzw. Förderung bestimmter Aktivierungsmuster die Initiierung und Terminierung komplexer Bewegungen und den Muskeltonus (Bähr & Frotscher, 2014). Sie sind außerdem mitverantwortlich für motorisches Lernen, Verhalten und Emotionen (Lanciego et al., 2012) sowie Schmerzverarbeitung (Chudler & Dong, 1995).

In der folgenden Abbildung 2.4.2 sind die Komponenten der BG im Überblick gezeigt.



Abbildung 2.4.2: Basalganglien. Parasagittalschnitt durch das Affengehirn, der die Lokalisation und Begrenzungen aller wichtigen Komponenten des Basalganglien-Systems zeigt (Lanciego et al., 2012). *Acb=Nucleus accumbens, CN=Nucleus caudatus, Gpe/i=Globus pallidus externus/internus, Put=Putamen, SNc/r=Substantia nigra Pars compacta/reticulata, STN=Nucleus subthalamicus*

Hauptkerne sind das Putamen, der Ncl. caudatus und der Ncl. accumbens, die gemeinsam das Striatum bilden, und der Globus pallidus, der sich aus dem Pars interna (GPi) und Pars externa (GPe) zusammensetzt.

Funktionell gehören auch die mesencephale Substantia nigra (SN), zusammengesetzt aus Pars compacta (SNc) und Pars reticulata (SNr), und der diencephale Ncl. subthalamicus (STN) dazu (Bähr & Frotscher, 2014).

Die BG sind in mehrere kortikal-thalamo-kortikale Rückkopplungsschleifen eingebunden (Gerlach et al., 2007). Abbildung 2.4.3 zeigt eine stark vereinfachte Darstellung der motorischen Schleife im physiologischen Zustand.

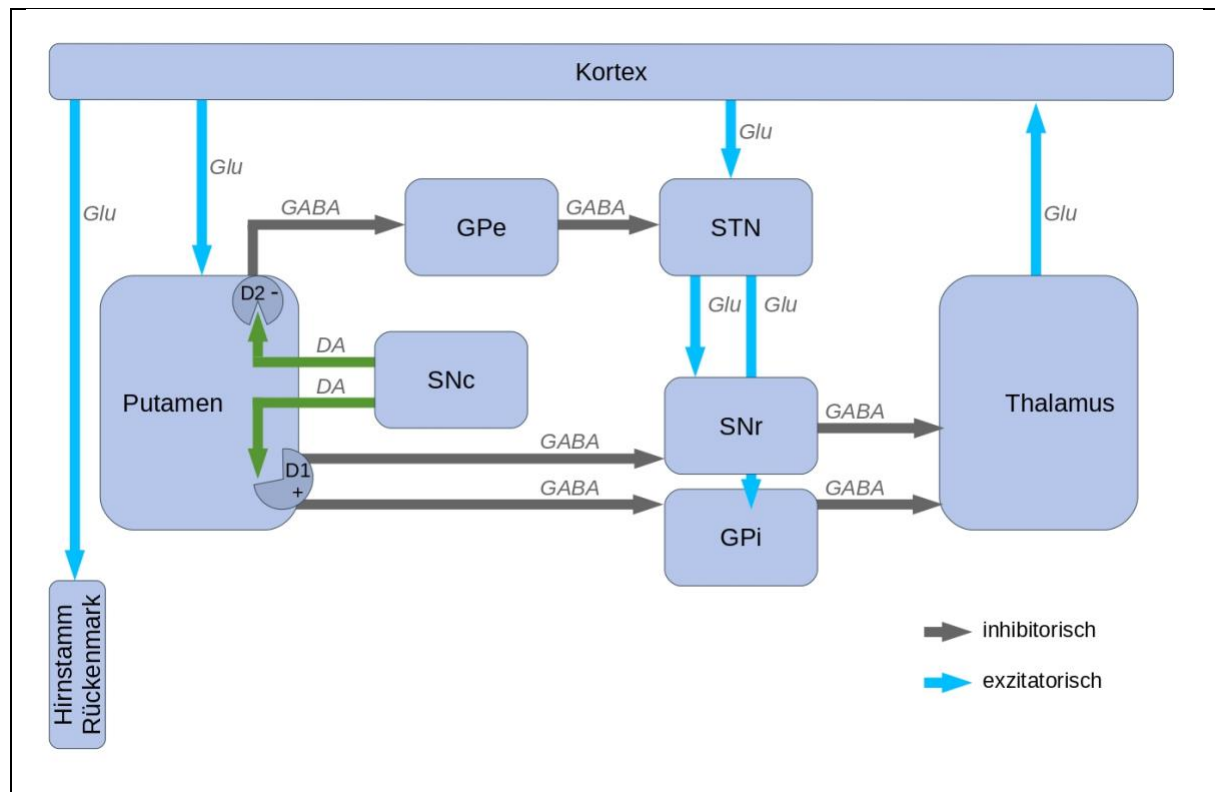


Abbildung 2.4.3: Physiologie der Basalganglien. Eigene Darstellung, modifiziert nach (Alexander & Crutcher, 1990; Gerlach et al., 2007); DA=Dopamin, GABA= γ -Aminobuttersäure, Glu=Glutamat, GPe/i=Globus pallidus externus/internus, SNc/r=Substantia nigra Pars compacta/reticulata, STN=Nucleus subthalamicus

Ausgangsstation der Rückkopplungsschleife sind der GPi und die SNr. Deren Neurone haben hohe spontane Entladungsraten, was eine tonische (GABAerge) Hemmung der Zielneurone in motorischen Thalamuskernen bewirkt (Alexander & Crutcher, 1990). Zwei unterschiedliche Pfade modulieren die Wirkung der Ausgangsstationen: Der „direkte Weg“ führt zur Disinhibition des Thalamus während der „indirekte Weg“ zur Disinhibition des STN und damit zur verstärkten Hemmung des Thalamus führt. Aus der SNc ausgeschüttetes Dopamin beeinflusst v. a. GABAerge Neurone im Putamen, wo es abhängig vom Rezeptor-Subtyp exzitatorisch (D1) oder inhibierend (D2) wirkt. Da D1-Rezeptoren hauptsächlich an Neuronen des direkten und D2-Rezeptoren hauptsächlich an Neuronen des indirekten Weges zu finden sind führt die dopaminerge Modulation im Netto-Effekt zu einer Disinhibition des Thalamus und wirkt damit bewegungsfördernd (Kopell et al., 2006).

Mittlerweile ist bekannt, dass sowohl zwischen den einzelnen Wegen als auch den kortikalen Projektionen viele Kollaterale bestehen und deswegen weniger von einer einzelnen Schleife als von einem Netzwerk interagierender Schleifen gesprochen werden muss (Lanciego et al.,

2012). Vermutlich spielen weitere Kerne wie der Ncl. tegmenti pedunculo-pontinus ebenfalls eine Rolle und bedingen v. a. NMS des IPS wie z. B. Schlafstörungen (Kopell et al., 2006). Schädigungen dieses Netzwerks führen zu schweren Bewegungsstörungen wie z. B. dem Parkinson-Syndrom, Chorea Huntington oder Dystonien (Luhmann, 2018). Abbildung 2.4.4 zeigt den Zustand beim Parkinson-Syndrom.

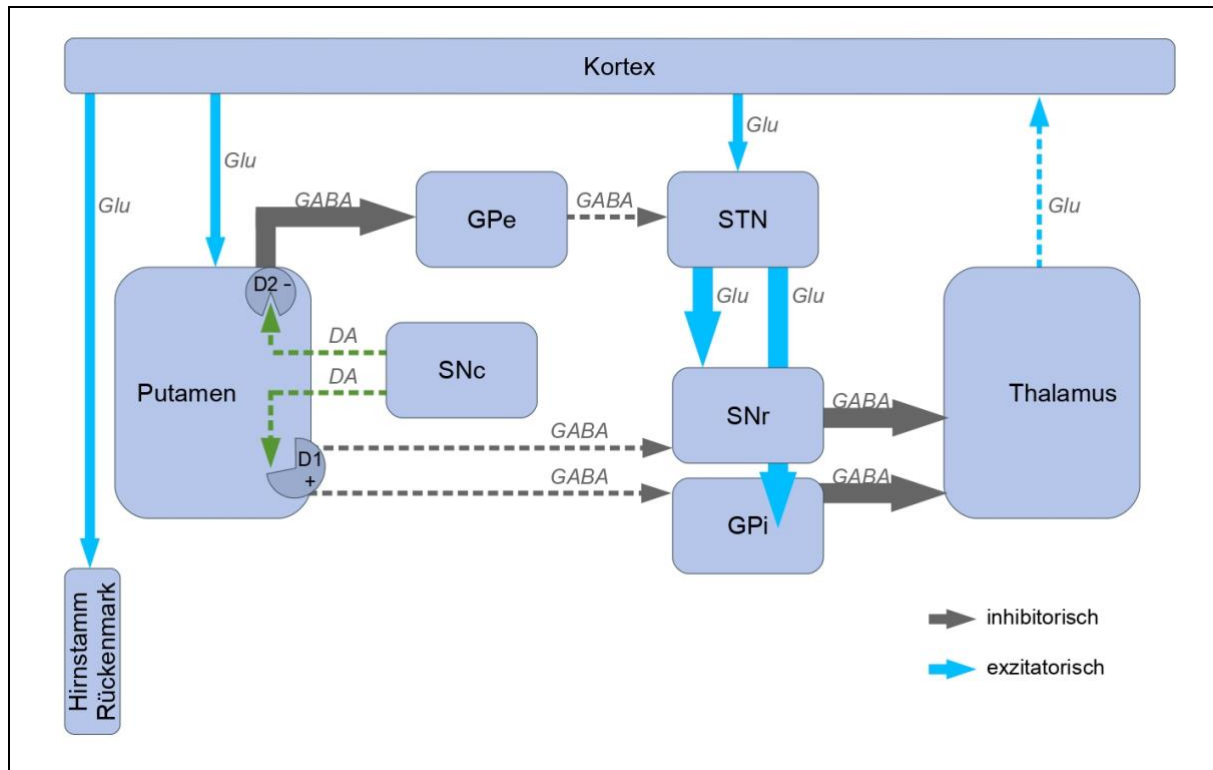


Abbildung 2.4.4: Pathophysiologie der Basalganglien bei der Parkinson-Krankheit.

Eigene Darstellung, modifiziert nach (Alexander & Crutcher, 1990; Gerlach et al., 2007); DA=Dopamin, GABA=γ-Aminobuttersäure, Glu=Glutamat, Gpe/i=Globus pallidus externus/internus, SNc/r=Substantia nigra Pars compacta/reticulata, STN=Nucleus subthalamicus

Der Dopaminverlust im Striatum durch Degeneration der dopaminergen Neurone in der SNc führt letztendlich zu mehr Aktivität der GABAergen Ausgangsneurone in GPi/SNr und bremst folglich die thalamokortikale Erregung (Kopell et al., 2006). Hierdurch werden v. a. Brady- und Akinese erklärt, nicht jedoch Rigor und Tremor (Fazl & Fleisher, 2018). Neuere Erkenntnisse gehen davon aus, dass nicht die schwankende Aktivität („rate model“ (Obeso et al., 2017)), sondern Veränderungen der spezifischen Entladungsmuster („pattern model“ (Kopell et al., 2006)) die entscheidende pathophysiologische Grundlage bilden.

Im Hinblick auf die NMS ist die Einbindung der BG in die okulomotorische, die kognitive und die limbische Schleife interessant (Luhmann, 2018). Zumal bei IPS-Patient:innen ein DA-Mangel auch in weiteren Hirnregionen wie dem meso-kortikalen (Area tegmentalis ventralis, Gyrus cinguli, frontaler und entorhinaler Cortex) und dem mesolimbischen System (Area tegmentalis ventralis, Ncl. accumbens, Septum, Corpus amygdaloideum, Tractus olfactorium) sowie in der Retina festgestellt wurde. Diese Beobachtungen werden als Ursache der kognitiven Veränderungen bzw. der bereits im Frühstadium gestörten Farbwahrnehmung diskutiert (Gerlach et al., 2007).

Es sind außerdem weitere Transmittersysteme beeinträchtigt, die v. a. im Zusammenhang mit dementiellen und depressiven Symptomen diskutiert werden, wie z. B. ein starker Verlust noradrenerger Neurone im Locus coeruleus (Jellinger, 1991; Buddhala et al., 2015) oder die verminderte dopaminerge und noradrenerge Innervation des limbischen Systems (Remy et al., 2005). Auch in der Medulla oblongata und Strukturen des sympathischen Nervensystems kommt es zu verminderter noradrenerger Innervation, was vegetative Symptome wie Kreislaufstörungen bedingen (Sharabi & Goldstein, 2011).

Die Degeneration cholinergischer Neurone im Ncl. basalis Meynert und Ncl. tegmenti pedunculopontinus sowie in kortikalen Arealen spielt vermutlich eine Rolle bei dementiellen Veränderungen (Hilker et al., 2005; Liu et al., 2015).

Der Verlust serotoninergischer Neurone in den Raphe-Kernen könnte mitverantwortlich sein für Depressionen (Gerlach et al., 2007) (Gerlach et al., 2007), wird aber auch als Ursprung der Tremor-Symptomatik diskutiert, nachdem eine Korrelation zwischen Ausprägung des Tremors und des serotoninergen Funktionsverlusts gefunden wurde (Doder et al., 2003).

Zusammenfassend lässt sich das IPS beschreiben als eine multisystemische Störung mit progredienter Degeneration des dopaminergen, nigrostriatalen Systems als auch ausgedehnter extranigraler Pathologie, die verschiedene anatomische Strukturen und Neurotransmitter betrifft (Klingelhofer & Reichmann, 2017b).

2.4.2.2 Hypothesen zu Pathogenese

Seit den Beschreibungen von James Parkinson in 1817 (Parkinson, 2002) gab es viele Fortschritte in der Erforschung von Ätiologie und Pathologie des IPS. Das aktuelle neuropathologische Kriterium für IPS ist der Zelluntergang nigrostriataler dopaminergischer Neurone und das Vorliegen einer Lewy-Pathologie (Dickson et al., 2009). Diese beschreibt Einschlusskörper aus aggregiertem α -Synuklein und über 90 weiteren Molekülen, die teilweise in Form kugelförmiger, eosinophiler Lewy-Körper in neuronalen Somata bzw. als fadenförmige Lewy-Neuriten in Axonen zu finden sind (Braak & Del Tredici, 2010; Obeso et al., 2017). Die physiologische Funktion des Proteins α -Synuklein ist noch nicht bekannt. Es wird

angenommen, dass es synaptische Aktivität und Integrität verstärkt, während abnormale Akkumulation oder Mutationen zu Neurodegeneration führen (Danzer, 2007). Allerdings bleibt ungeklärt, ob α -Synuklein Aggregate selbst pathogen sind oder Erscheinungsformen zellulärer Kompensationsmechanismen darstellen (Chartier & Duyckaerts, 2018).

Klassischer Fundort der Lewy-Pathologie ist die SNc, jedoch wurden α -Synuklein Ablagerungen auch in zahlreichen weiteren Neuronen im zentralen (z. B. Locus coeruleus, Ncl. dorsalis n. vagi), autonomen (z. B. Plexus entericus, Nebennieren, Herz) und peripheren Nervensystem (z. B. Hautnerven) nachgewiesen. Die Gruppe um Braak und Del Tredici hat anhand neuropathologischer Untersuchungen zahlreicher Gehirne von Parkinson-Patient:innen eine Stadieneinteilung der zeitlichen und räumlichen Ausbreitung vorgeschlagen (Braak et al., 2003). Diese ist in der folgenden Tabelle 2.4.1 dargestellt.

Tabelle 2.4.1: Ausbreitung der Lewy-Pathologie in den Stadien nach Braak (Braak et al., 2003).

Stadium 1	Bulbus olfactorius, Nucleus olfactorius anterior, Nucleus dorsalis nervi vagi, enterisches Nervensystem, peripheres Nervensystem
Stadium 2	Enterisches Nervensystem, vegetative autonome Ganglien, periphere sympathische und parasympathische Nerven, Locus coeruleus, untere Raphe-Kerne
Stadium 3	Rückenmarkszentren (Nucleus intermediolateralis), Nucleus tegmenti pedunculopontinus, Substantia nigra Pars compacta, basales Vorderhirn, Amygdala
Stadium 4	Spezifische Thalamuskern, anteromedialer Temporallappen (Regio entorhinalis, Hippocampus)
Stadium 5	Neocortex (präfrontaler Cortex, übergeordnete Cortexareale zur Regulation autonomer Funktionen)
Stadium 6	Primäre somatosensible und motorische Cortex- und Assoziationsfelder

Demnach beginnt der Krankheitsprozess im OB und im ENS, setzt sich fort ins Mesencephalon und erreicht schließlich den Neocortex (Braak et al., 2003; Del Tredici & Braak, 2016), was auch den zeitlichen Verlauf der nicht-motorischen und motorischen Symptome erklären soll. Das Stadien-Modell ist generell akzeptiert, wird aber immer wieder kritisch hinterfragt, da nur ungefähr die Hälfte der klinisch diagnostizierten IPS-Fälle in post-mortem Untersuchungen ein entsprechendes Verteilungsmuster zeigen und Lewy-Pathologien auch in Gehirnen von

Gesunden gefunden wurden (Klingelhoefer & Reichmann, 2017a; Obeso et al., 2017; Jellinger, 2018).

Da die aufeinanderfolgenden geschädigten Areale jeweils durch Bahnen miteinander verbunden sind, wird angenommen, dass axonale Kontakte den Krankheitsprozess weiterleiten (Braak & Del Tredici, 2010). Diese Annahme geht einher mit der Hypothese der prionartigen Ausbreitung des α -Synukleins, die z. B. dadurch gestützt wird, dass Jahre nach einem Eingriff auch in transplantierten Nervenzellen Lewy-Körperchen gefunden wurden (Kordower et al., 2008).

Unklar bleibt dabei, warum die Pathologie einer scheinbar spezifischen zeitlichen und räumlichen Ausbreitung folgt und jeweils nur bestimmte Neurone betroffen sind. Diesbezüglich wird angenommen, dass die unterschiedliche Vulnerabilität verschiedener Neurone gegenüber molekularen und zellulären Pathomechanismen entscheidend ist (Obeso et al., 2017). Denn Erkenntnisse aus Untersuchungen der Wirkmechanismen dopaminerger Neurotoxine und Gen-Mutationen, die assoziiert sind mit der Parkinson-Krankheit, deuten auf pathologische Prozesse auf molekularer Ebene hin (Langston et al., 1983). Diskutiert werden oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktionen, proteasomale und lysosomale Dysfunktionen, Protein-Aggregation, Störung der Calcium-Homöostase, gestörter Eisenmetabolismus und entzündliche Reaktionen (Obeso et al., 2017). Diese Prozesse bedingen sich gegenseitig und können teilweise auch durch Exotoxine oder epidemiologische Einflüsse ausgelöst werden. So ist z. B. das Pestizid Rotenon ein starker Inhibitor der mitochondrialen Atmungskette und wurde in epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Risiko für IPS assoziiert (Tanner et al., 2011). Ein weiterer deutlicher Risikofaktor ist das Alter, das wiederum mit einem veränderten Ionen-Milieu und vermehrtem oxidativen Stress einhergeht.

Möglich ist also, dass sich die Lewy-Pathologie über axonale Bahnen ausbreitet, allerdings nur besonders vulnerable Nervenzellen dafür anfällig sind und degenerieren. Vulnerabilität ist z. B. bedingt durch eine hohe zytosolische Calcium-Konzentration, erhöhten basalen oxidativen bzw. mitochondrialen Stress und lange, verzweigte Axone mit viel Vesikelfreisetzung, wie sie in der SNc zu finden sind (Obeso et al., 2017).

Die zuerst betroffenen Neurone (z. B. im AON oder ENS) liegen in den anatomischen Regionen, die eine mögliche Eingangspforte für Toxine, Bakterien oder Viren ins Nervensystem bilden (Hawkes et al., 2009). Auch in der Glandula submandibularis wurden Lewy-Pathologien nachgewiesen (Del Tredici et al., 2010). Diskutiert wird deshalb die Ausbreitung eines krankheitsverursachenden Faktors über Nasenschleim und Speichel, der geschluckt wird und so in den Magen-Darm-Trakt gelangen kann (Vektor-Hypothese bzw. „dual hit“) (Hawkes et al., 2007, 2009; Doty, 2008; Klingelhoefer & Reichmann, 2017a).

Aus anatomischen Gründen ließe sich auch eine Beteiligung des N. Trigeminus vermuten, jedoch sind weder der Nerv noch der Tractus solitarius oder trigeminale Kerne im Krankheitsverlauf beeinträchtigt (Hawkes et al., 2009). Aus dem ENS scheint sich der pathologische Prozess retrograd aufsteigend über miteinander verbundene Strukturen wie den Meissner- und Auerbach-Plexus (Wakabayashi et al., 1988), parasympathische und sympathische Neurone und den dorsalen Vagus Kern bis in den Hirnstamm und schließlich ins Mittelhirn bzw. weiter in neokortikale Strukturen auszubreiten (Hawkes et al., 2009; Klingelhoefer & Reichmann, 2017a).

Eine Studie mit Rotenon-Applikation in Mäusen konnte dieses Muster bestätigen (Pan-Montojo et al., 2010), in einer neueren Studie konnte die Ausbreitung bis ins ZNS allerdings nicht reproduziert werden (Manfredsson et al., 2018).

Während die Relevanz bestimmter auslösender Faktoren weiter diskutiert wird, herrscht zunehmend Einigkeit darüber, dass der Pathogenese des IPS ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt. Sowohl genetische, molekulare als auch Umweltfaktoren sowie die individuelle Suszeptibilität spielen eine Rolle und bieten demnach eine Vielzahl von Anknüpfungspunkten für neue kausale bzw. neuroprotektive Therapiemöglichkeiten (Klingelhoefer & Reichmann, 2017b; Lill & Klein, 2017).

2.4.3 Klinik

Das Spektrum an Erscheinungsformen und Ausprägungen der Krankheit ist breit, sodass auch das klinische Bild sehr heterogen ist.

2.4.3.1 Motorische Symptome

Wie oben beschrieben sind die motorischen Symptome für die Diagnosestellung nach wie vor zentral. Die Beschwerden beginnen unilateral und sind auf dieser Seite später meist auch stärker ausgeprägt.

Bradykinese

Die Bewegungsminderung lässt sich durch Brady-, Hypo- und Akinese differenziert beschreiben, jedoch vermischen sich diese Komponenten im klinischen Bild. Als Bradykinese wird die Bewegungsverlangsamung bezeichnet, während Hypokinese die Abnahme der Bewegungsamplitude und verminderte Spontanbewegungen beschreibt. Die Akinese, in Form von Starthemmungen oder Blockaden, tritt meist im späteren Verlauf in den Vordergrund. Charakteristisch ist das kleinschrittige Gangbild mit unilateral leicht gebeugtem, angewinkeltem Arm. Durch die Hypomimie wirkt das Gesicht oft unbeteiligt („Maskengesicht“)

und die Haut glänzend („Salbengesicht“). Es kommt außerdem zu Sprach- und Schluckstörungen und Mikrographie.

Tremor

Beim Tremor handelt es sich meist um einen Ruhetremor der Extremitäten mit einer Frequenz von 4-6 Hz und kleiner Amplitude. Dieser kann bei psychischer Belastung oder kognitiver Anspannung stärker werden und sistiert bei Bewegung.

Rigor

In der Untersuchung ist eine Erhöhung des Muskeltonus als wächserner Widerstand gegen passive Bewegung spürbar. Dieser ist, im Gegensatz zum „Taschenmesserphänomen“ einer Spastik, über die gesamte Bewegungsstrecke vorhanden („Zahnradphänomen“). Die mit dem Rigor einhergehenden Schmerzen führen bei Krankheitsbeginn häufig zu Fehldiagnosen wie z. B. dem Schulter-Arm-Syndrom.

Posturale Instabilität

Erst in späteren Stadien und auch bedingt durch die restlichen Symptome kommt es zu Gang- und Standunsicherheiten mit Pro-, Retro- und Lateropulsion. Dies führt z. B. zu immer schneller werdenden Schritten und Sturzgefahr oder der Unfähigkeit abrupt stehen zu bleiben (Gerlach et al., 2001).

2.4.3.2 Nicht-motorische Symptome

Obwohl NMS schon seit langer Zeit beobachtet und dokumentiert sind, wurde erst in den letzten Jahren ein vermehrtes Augenmerk auf NMS gelegt (Garcia-Ruiz et al., 2014). Heute rücken sie immer mehr in den Fokus der Forschung, da sie für das Verständnis der Pathogenese und eine verbesserte (Früh)Diagnostik bedeutend sind. Für Forschungszwecke wurden mittlerweile Kriterien zur Erfassung der Prodromalphase erarbeitet, wobei viele NMS wie z. B. REM-Schlafstörung (REM, *engl.* Rapid Eye Movement) oder Hyposmie als klinische Marker verwendet werden (Berg et al., 2015). Die Prodromalphase ist definiert als ein Stadium, in dem frühe klinische Symptome oder Biomarker bereits auffällig sind, eine sichere Diagnose anhand motorischer Symptome jedoch noch nicht möglich ist.

Nahezu alle Patient:innen berichten von NMS, wobei beachtet werden muss, dass diverse NMS (z. B. Schlafstörungen, Blasenfunktionsstörung) auch mit dem Alterungsprozess bzw. im Alter häufig auftretenden Begleiterkrankungen sowie medikamentösen Nebenwirkungen zusammenhängen (Kim et al., 2013; Pfeiffer, 2016). Es gibt aber zahlreiche Beschwerden, bei denen eine verstärkte Prävalenz oder Ausprägung bei IPS-Patient:innen im Vergleich zu

gleichaltrigen Kontrollen nachgewiesen wurde und teilweise ein direktes pathophysiologisches Korrelat besteht.

Auf die zu den *sensorischen Beschwerden* zählenden, früh und in fast allen Fällen auftretenden Riechstörungen wird im Kapitel 2.4.3.3 genauer eingegangen. Auch visuelle Probleme sind häufig und umfassen z. B. ein vermindertes Kontrastvermögen, Störungen der Farbwahrnehmung und teilweise visuelle Halluzinationen (Schapira et al., 2017). Als Ursache werden u. a. Ablagerungen von α -Synuklein in der Retina und das Ausdünnen retinaler Nervenzellschichten vermutet (Pfeiffer, 2016).

60-80 % der Patient:innen haben chronische, hauptsächlich muskuloskelettale *Schmerzen*, die teilweise durch motorische Symptome wie Rigor und Muskelkrämpfe, vermutlich aber auch durch eine veränderte zentrale Schmerzverarbeitung bedingt sind (Silverdale et al., 2018). Sie treten sowohl als prodromales Symptom, als auch im Verlauf der Krankheit auf. In Studien wurden herabgesetzte Schmerzschwellen bei IPS-Patient:innen beobachtet. Unter Einnahme dopaminerger Medikation gab es allerdings keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Gesunden (Prell, 2018; Sung et al., 2018).

Die *neuropsychiatrischen Beschwerden* (Depressionen, Angststörungen, Fatigue, Zwangs- oder Impulskontrollstörungen, Psychosen, kognitive Beeinträchtigungen bis zu Demenz) sind teilweise schwer voneinander abzugrenzen und bedingen sich gegenseitig.

Depressionen und Angststörungen –meist in Form generalisierter Angststörungen, Panikattacken oder sozialer Phobien– sind bei ca. 40 % der Patient:innen klinisch signifikant (Schapira et al., 2017). Bis zu 90 % der Patient:innen zeigen schon in der Prodromalphase depressive Symptome (Zis et al., 2015). Ungefähr ein Drittel der Patient:innen berichtet auch bei guter motorischer Funktion über Fatigue, was mit den Depressionen aber auch mit Schlafstörungen zusammenhängt (Stocchi et al., 2014) und bei vielen die Lebensqualität sehr vermindert (Pfeiffer, 2016). Kognitive Beeinträchtigungen wie verminderte Merk- und Konzentrationsfähigkeit sind auch in frühen Phasen der Krankheit schon relativ häufig. In bildgebenden Verfahren sind entsprechende Korrelate zahlreich nachgewiesen (Prell, 2018). Auch eine Demenz kann bei 25 % der Patient:innen bereits bei Krankheitsbeginn beobachtet werden, nach langjähriger Krankheit bei über 80 % (Pfeiffer, 2016). In späteren Phasen kann es ebenfalls zu psychotischen Zuständen mit Halluzinationen und Wahnvorstellungen kommen, wobei häufig Alpträume vorausgehen (Gerlach et al., 2007). Zu Zwangs- oder Impulskontrollstörungen (z. B. Glücksspiel, Hypersexualität, Punding) gibt es verschiedene Angaben, meist treten sie als Nebenwirkung dopaminerger Medikation auf (Zis et al., 2015). *Schlafstörungen* betreffen bis zu 90 % der Patient:innen. Insbesondere Störungen des REM-Schlafs treten bis zu 13 Jahre vor dem Auftreten motorischer Symptome in Erscheinung und

gelten als starker Risikofaktor für eine beginnende IPS-Erkrankung (Pfeiffer, 2016; Obeso et al., 2017).

Im gesamten Krankheitsverlauf und schon Jahre vor der klinischen Diagnose treten *autonome Dysfunktionen* auf. Durch sympathische und parasympathische Denervierung und Fehlregulationen kann es zu kardiovaskulären Beschwerden wie orthostatischer Hypotension oder einer verminderten Herzfrequenzvariabilität kommen (Zis et al., 2015).

Zu den *gastrointestinalen Beschwerden* zählen Dysphagie, Obstipation und gestörte Defäkation, die auch ein pharmakologisches Problem darstellen, da sie die Absorption der Medikamente verändern (Pfeiffer, 2016). Die Obstipation geht den motorischen Auffälligkeiten oft um Jahre voraus (Klingelhoefer & Reichmann, 2017a). Auch wenn Lewy-Pathologien in vielen Bereichen des ENS gefunden wurden, ist die Ursache der gastrointestinalen Beschwerden noch ungeklärt, wobei bei fortschreitender Krankheit auch die reduzierte Flüssigkeitsaufnahme und mangelnde körperliche Aktivität eine Rolle spielen (Gerlach et al., 2007).

Blasenfunktionsstörungen (Dranginkontinenz, Nykturie, Pollakisurie) sind teilweise schon anfänglich, besonders aber bei fortschreitender Erkrankung und mit zunehmendem Alter zu beobachten.

Auch *sexuelle Dysfunktionen* treten auf und beeinflussen die Lebensqualität, wobei unklar ist, inwiefern diese durch z. B. Bradykinese und Depressionen bedingt sind oder spezifische funktionelle Störungen zugrunde liegen (Pfeiffer, 2016).

Als sehr unangenehm beschreiben außerdem bis zu 50 % der Patient:innen die auftretende *Hyperhydrosis* (Gerlach et al., 2007).

Auch wenn die Ausprägung und Sequenz zwischen den Patient:innen stark variieren, unterstützen das Muster und zeitliche Auftreten der NMS die Hypothese eines pathologischen Prozesses, der im ENS und olfaktorischen System beginnt und sich langsam über den Hirnstamm bis ins Mittelhirn und den Cortex ausdehnt (Jellinger, 2015; Del Tredici & Braak, 2016; Klingelhoefer & Reichmann, 2017a; Schapira et al., 2017). Erst nach der Degeneration von 50-80 % der nigralen dopaminergen Neurone treten die ersten motorischen Symptome in Erscheinung (Klingelhoefer & Reichmann, 2017a; Schapira et al., 2017), was 2-50 Jahre nach Einsetzen des krankhaften Prozesses sein kann (Haehner & Duda, 2014) und die Bedeutung der frühestmöglichen Diagnostik unterstreicht. Die wichtigsten nicht-motorischen Symptome in Bezug auf die Frühdiagnostik sind Hyposmie, REM-Schlafstörung und die neurogene orthostatische Hypotension. Sie alle sind einzeln allerdings nicht ausreichend spezifisch und

sollten sowohl miteinander als auch mit weiteren Biomarkern kombiniert werden (Berg et al., 2015; Heinzl et al., 2019).

2.4.3.3 Das olfaktorische System bei IPS

Vor fast 45 Jahren wurden erstmals Riechstörungen bei Parkinson-Patient:innen beschrieben (Ansari & Johnson, 1975). Mittlerweile sind sie als regulärer Bestandteil der Krankheit anerkannt und wegen ihrer hohen Sensitivität in der Erwartung neuer Erkenntnisse für die Frühdiagnostik intensiv erforscht. Es wurde gezeigt, dass die Riechtestung IPS-Patient:innen sicherer erkennt als die Motorik prüfende Tests (Bohnen et al., 2008). Obwohl eine Fülle von Studien sich v. a. in den letzten Jahren mit diesem Riechverlust beschäftigt hat, bleibt die Ursache ungeklärt und die Anwendung in der Frühdiagnostik aufgrund mangelnder Spezifität schwierig (Iannilli et al., 2017).

Allerdings sind die IPS-bedingten Riechstörungen mittlerweile gut charakterisiert. Über 90 % der IPS-Patient:innen zeigen signifikante Riechstörungen – bereinigt um die alters- und geschlechtsabhängige Riechminderung sind es weiterhin über 70 % (Haehner et al., 2009). Hierbei handelt es sich meist um eine Hyposmie, Anosmien sind selten. Der Riechverlust tritt beidseits auf (Rey et al., 2018) und ist nicht – wie noch immer häufig behauptet – an spezifische Gerüche gebunden, sondern generell vermindert (Haehner, Maboche, et al., 2013). Sowohl die Erkennung, die Unterscheidung, als auch die Wahrnehmungsschwelle von Gerüchen sind beeinträchtigt, wobei die Riechschwelle weniger vermindert ist, als bei Riechstörungen anderer Genese (Whitcroft et al., 2017).

Bis auf wenige Ausnahmen (Stern et al., 1994; Deeb et al., 2010) wurden keine Unterschiede im Riechvermögen verschiedener Subtypen der Krankheit gefunden (Müller et al., 2002; Ondo & Lai, 2005). Auch in Bezug auf die Erkrankungsdauer (Doty et al., 1988; Hawkes et al., 1997; Haehner et al., 2009) (Doty et al., 1988; Hawkes et al., 1997; Haehner et al., 2009) oder den Schweregrad (Ramaker et al., 2002; Haehner et al., 2009) konnten keine signifikanten Korrelationen mit der Riechfunktion beobachtet werden.

Differentialdiagnostik

Die Riechtestung scheint bei der Abgrenzung des IPS von verschiedenen anderen Bewegungsstörungen oder neurodegenerativen Krankheiten hilfreich zu sein. Der Riechverlust bei Demenz vom Alzheimer-Typ (Haehner & Duda, 2014) und der Lewy-Body-Demenz (Williams et al., 2009) ist allerdings ausgeprägt und nicht von dem durch IPS bedingten Riechverlust unterscheidbar. Da bei verschiedenen genetischen Formen (Katzenschlager & Lees, 2004; Silveira-Moriyama et al., 2008) sowie der medikamenteninduzierten Parkinson-Krankheit Riechstörungen auftreten können, dient die

Riechtestung nicht zum Ausschluss dieser Erkrankungen (Haehner & Duda, 2014). Gleiches gilt für die Multisystematrophie, wo es zu (meist milden) Riechstörungen kommen kann (Wenning et al., 1995; Katzenschlager & Lees, 2004).

Beim vaskulär induzierten Parkinson-Syndrom, der progressiven supranukleären Blick-Parese, der kortikobasalen Degeneration und beim essentiellen Tremor hingegen treten keine oder nur minimale Riechstörungen auf (Wenning et al., 1995; Katzenschlager & Lees, 2004; Doty, 2012).

Angesichts der hohen Prävalenz von Riechstörungen beim IPS sollte die Diagnose bei intaktem Riechvermögen also überprüft werden (Müller et al., 2002).

Frühdiagnostik

Die olfaktorische Dysfunktion ist bereits mindestens zehn Jahre vor motorischen Manifestationen messbar und wird auch von Patient:innen häufig als der Diagnose vorausgehend beschrieben (Ponsen et al., 2004; Fullard et al., 2017; Haehner et al., 2019). In verschiedenen Studien wurde ein hoher Vorhersagewert belegt. So wurde z. B. das Riechvermögen 361 asymptomatischer Verwandter von IPS-Patient:innen untersucht. Die 40 Personen mit dem schlechtesten Ergebnis wurden weiter beobachtet, nach zwei Jahren hatten 10 % dieser Personen klinische Symptome, im Follow-Up nach fünf Jahren war bei fünf dieser Personen IPS diagnostiziert worden (Ponsen et al., 2004). Auch in einer kleineren Kohorte wurden ähnliche Ergebnisse gezeigt – in einer Gruppe von 30 Patient:innen mit idiopathischem Riechverlust zeigten nach vier Jahren 14 % motorische Veränderungen (Haehner et al., 2007). Eine Zwillingsstudie konnte keinen Zusammenhang zwischen der Riechtestung und dem Erkrankungsrisiko zeigen. Vermutlich war der Zeitpunkt der ersten Testung zu früh, da das Follow-Up erst nach sieben Jahren erfolgte (Marras et al., 2005). Eine große Studie mit mehr als 2000 Männern über 70 Jahren zeigte einen signifikanten Zusammenhang des Riechverlusts mit der Entwicklung eines IPS in den folgenden vier Jahren (Ross et al., 2008). Der Riechverlust ist ein vielversprechender klinischer Biomarker für die Frühdiagnostik. Ein psychophysischer Riechtest ist ähnlich sensitiv wie ein Dopamintransporter-Scan und dabei viel günstiger und weniger aufwendig, beide sind allerdings unspezifisch (Deeb et al., 2010). Bemühungen spezifische und gut messbare (neuro)pathologische Korrelate zu finden waren bislang nicht erfolgreich. Sowohl im Biopsiematerial des OE als auch bei der Bildgebung des OB von IPS-Patient:innen konnten im Vergleich mit Kontrollen keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden (Witt et al., 2009; Paschen et al., 2015).

Ursache

Trotz einer Fülle von Studien mit unterschiedlichen Ansätzen, wie z. B. Biopsien des olfaktorischen Epithels (Witt et al., 2009) oder immunhistochemische Analysen des OB (Zapiec et al., 2017), konnte bislang kein Auslöser der Riechstörung bzw. deren Pathophysiologie definitiv ermittelt werden. Vermutlich liegt ebenso wie bei der Pathophysiologie des IPS ein multifaktorielles Geschehen zu Grunde.

Vor dem Hintergrund der Braak-Stadien (Braak et al., 2003) und der Vektor-Hypothese mit dem Eintritt eines Pathogens über die Nasenschleimhaut ins ZNS mit folgender Ausbreitung (Hawkes et al., 2009), wurde die Riechschleimhaut von IPS-Patient:innen vielfach untersucht. Die ORN erfüllen zwar die Kriterien der Vulnerabilität nach Braak, zeigen aber selbst keine signifikant erhöhten Einschlüsse von α -Synuklein (Doty, 2012). Auch in der olfaktorischen Mukosa gesunder Kontrollen liegen Lewy-Körperchen vor (Duda et al., 1999). Erneut stellt sich die Frage, ob Synuklein-Ablagerungen pathologisch oder evtl. für die Regeneration wichtig sind bzw. einen Reifeprozess abbilden. Dass keine IPS-spezifischen Veränderungen im OE zu finden, stützt die Hypothese, dass eine zentrale Ursache vorliegt. Die Vektor-Hypothese ist trotzdem nicht ausgeschlossen, da „Spuren“ des Eindringens durch die hohe Plastizität des Nasenepithels schon vernichtet sein können (Witt et al., 2009). Die Hypothese des prionartigen Krankheitsfortschritts konnte zudem, ausgehend vom OB, nachgewiesen werden. Nach der Injektion von α -Synuklein in den OB von Mäusen breitete sich dieses progredient in zentralen olfaktorischen Strukturen aus und korrelierte mit einer Abnahme der olfaktorischen Funktion (Rey et al., 2016). Dies ist gewissermaßen analog zur Ausbreitung einer Synukleopathie entlang neuronaler Strukturen im ENS, die in Mäusen gezeigt wurde (Pan-Montojo et al., 2010). Eine andere, periphere Ursache ist das nachweislich reduzierte und mit dem Grad der Riechstörung korrelierende Schnüffelverhalten von IPS-Patient:innen. Dieses trägt aber v. a. in späteren Krankheitsstadien zur Riechminderung bei und ist nicht alleiniger Auslöser (Sobel et al., 2001). Bei Riechstörungen peripherer Ursache wie z. B. postinfektiös oder nach Durchtrennung des N. Olfactorius führt der Riechverlust und der anschließende Mangel sensorischer Eingänge zu einer Abnahme des Volumen des OB (Rombaux et al., 2006a; Buschhüter et al., 2008). Deshalb wurde auch bei IPS-Patient:innen der OB untersucht und keine signifikante Volumenabnahme im Vergleich zu Kontroll-Proband:innen festgestellt (Mueller et al., 2005; Paschen et al., 2015; Marin et al., 2017).

Huisman und Mitarbeiter fanden in den olfaktorischen Glomeruli von IPS-Patient:innen eine doppelt so hohe Anzahl der dort hemmend wirkenden periglomerulären dopaminergen Neurone als bei Kontrollen und vermuteten zunächst, dass dadurch der Riechvorgang unterbrochen würde (Huisman et al., 2004). In einem größeren Kollektiv konnten diese

Ergebnisse allerdings nicht reproduziert werden und sind vermutlich auf Geschlechtsunterschiede zurückzuführen (Huisman et al., 2008). In den meisten Studien war DA im OB überexprimiert, sowohl bei IPS-Patient:innen als auch in Tiermodellen. Die dopaminerge Parkinson-Medikation zeigt allerdings keinerlei Wirkung auf die Riechfunktion, weshalb angenommen wird, dass der DA-Spiegel im OB keine direkte Ursache der Riechstörung darstellt (Doty, 2012). Obwohl viel Literatur zur Relevanz von DA für das Riechen vorliegt, ist dessen genaue Wirkweise im Riechvorgang und bei Riechstörungen weiterhin unklar. Weiterhin sind wie bei der Pathophysiologie des IPS selbst auch bei der Riechstörung cholinerge, noradrenerge und serotonerge Systeme involviert (Bohnen et al., 2010; Doty, 2012).

Insgesamt herrscht weitgehende Einigkeit, dass die Riechstörungen beim IPS zentral bedingt sind und die zentrale Integrität der olfaktorischen Strukturen beeinträchtigt ist (Jellinger, 2009; Su et al., 2015). Ein peripherer Auslöser der zentralen Schädigung ist denkbar.

Elektrophysiologisch konnten im Elektroenzephalogramm (EEG) bei IPS-Patient:innen nach Geruchsdarbietung signifikante Änderungen in der späten Komponente der olfaktorischen ereigniskorrelierten Potenziale (EKP) beobachtet werden. Diese entsprechen der endogenen Komponente, die die zentrale Verarbeitung abbildet. In der frühen Komponente, die hauptsächlich exogenen Faktoren wie der Stimulus-Konzentration zugeschrieben wird, waren keine signifikanten Änderungen sichtbar. Dies spricht erneut für eine intakte periphere Struktur bei gestörter zentraler Prozessierung. Weiterhin wurden spezifische regionale Unterschiede gefunden und dabei v. a. eine verminderte Reaktion in den mit olfaktorischen Strukturen assoziierten Bereich des anterioren cingulären Cortex, Gyrus angularis und Gyrus parahippocampalis beobachtet (Iannilli et al., 2017). Letzterer beinhaltet auch den entorhinalen Cortex. Auch der Hippocampus, wichtige tertiäre olfaktorische Struktur, weist beim IPS ein vermindertes Volumen auf (Camicioli et al., 2003).

Aufgrund der Ähnlichkeit der Riechstörungen beim IPS und der Alzheimer-Demenz existiert die Hypothese, dass der Riechverlust in neurodegenerativen Krankheiten ein gemeinsames neuropathologisches Substrat hat (Doty, 2017). In den von Riechstörungen betroffenen IPS- und Alzheimer-Demenz-Patient:innen wurden Ablagerungen des Tau-Proteins im AON gefunden (Tsuboi et al., 2003; Rey et al., 2018). Weiterhin sind im AON bereits im ersten Braak-Stadium Lewy-Körperchen nachweisbar (Del Tredici & Braak, 2016). Dem AON wird eine Schlüsselrolle im Fortschreiten der Krankheit zugeschrieben, da er relativ peripher liegt und vielseitige neuronale Verbindungen bestehen (Ubeda-Bañon et al., 2017).

Unklar bleibt ob sich das IPS und die Riechstörung gegenseitig bedingen oder unterschiedliche Endpunkte eines gemeinsamen zugrunde liegenden pathologischen Prozesses sind.

Therapie

Bislang hilft keine medikamentöse Therapie gegen den Riechverlust. Die Anti-Parkinson-Medikation hat keinen Einfluss auf das Riechvermögen (Doty, 2012). Die Berichte zur Wirkung von tiefer Hirnstimulation (THS) auf die Riechfunktion sind widersprüchlich. Eine aktuelle Studie zeigt eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens nach THS des STN, wobei nicht nachgewiesen werden konnte, ob dies durch eine allgemeine Besserung der motorischen Funktion oder durch einen verbesserten Hirnstoffwechsel bedingt ist (Cury et al., 2018). In Anbetracht der Untersuchungen des Schnüffelverhaltens von IPS-Patient:innen (Sobel et al., 2001) ist interessant, dass ein Riechtraining über 12 Wochen zu signifikant besseren Testergebnissen führte (Haehner, Tosch, et al., 2013).

2.4.3.4 Das trigeminale System und Schmerz bei IPS

Vorangegangene Studien zeigen bei IPS-Patient:innen - im Gegensatz zu Patient:innen mit Riechstörungen anderer Genese und zum olfaktorischen System - keine signifikanten Unterschiede im intranasalen trigeminalen System im Vergleich zu Kontrollproband:innen (Barz et al., 1997; Braak et al., 2007; Tremblay et al., 2017, 2018).

Dies ist in zweierlei Hinsicht erstaunlich. Einerseits wurde gezeigt, dass Reaktionen des trigeminalen Systems bei vorliegender Riechstörung nicht neurodegenerativer Ursache verändert sind (Frasnelli et al., 2007b, 2010), was angesichts der in Kapitel 2.3 erläuterten Interaktionen beider Systeme nicht verwundert.

In Anbetracht der Tatsache, dass der N. trigeminus u. a. Schmerzempfinden vermittelt und eine Fülle von Studien eine verminderte Schmerzschwelle bei IPS-Patient:innen beschreiben (Brefel-Courbon et al., 2013; Sung et al., 2018), könnte man andererseits vermuten, dass deren trigeminalen Reaktionen gesteigert sind.

Beim IPS sind sowohl das Riechen als auch die Schmerzempfindung verändert, die beide Bestandteil der trigeminalen Wahrnehmung sind. Dies macht Schlussfolgerungen über Kausalität und Spezifität neurophysiologischer Veränderungen im trigeminalen System bei IPS- Patient:innen sehr schwierig.

Wie zuvor beschrieben liegt die Prävalenz von Schmerz bei IPS-Patient:innen bei 60-80 %. Dieser ist hauptsächlich muskuloskelettal und nur teilweise durch Steifigkeit oder Dystonie bedingt. Allerdings schildern weitere 10-30 % zentralen Schmerz, dessen Pathophysiologie noch ungeklärt ist und sich unter Therapie mit L-Dopa nicht bessert (Moreno et al., 2012).

Zudem sind IPS-Patient:innen empfindlicher gegenüber wiederholten Schmerzreizen, was Veränderungen in der supraspinalen Schmerzmodulation vermuten lässt (Borsook, 2012). Die BG als funktionelle Einheit sowie DA als Transmitter sind in die Schmerzprozessierung involviert (Chudler & Lu, 2008; Borsook, 2012). DA-Verlust im Striatum führt zu Hypersensitivität gegenüber mechanischen Stimuli und verstärkt neuropathischen Schmerz (Saadé et al., 1997).

In einer ersten systematischen Übersichtsarbeit zum Thema wurde bei IPS-Patient:innen allerdings keine erhöhte Sensibilität im Gesicht gefunden (Sung et al., 2018), was auf regionale Unterschiede schließen lässt. Viele schmerzverarbeitende Strukturen sind bei IPS-Patient:innen verändert, z. B. periphere epidermale Nervenfasern oder inhibitorische nozizeptive Strukturen im Hirnstamm oder den BG. Auch im Hinterhorn des Rückenmarks kommt es zur Degeneration schmerzmodulierender inhibitorischer Interneurone. Bemerkenswert ist, dass alle immunzytochemisch untersuchten IPS-Patient:innen an dieser Stelle eine Lewy-Pathologie aufwiesen - einzig ausgespart ist der Ncl. spinalis n. trigemini (Braak et al., 2007).

Ein weiteres Modell zur Untersuchung trigeminaler Sensibilität im Gesicht ist der orofaziale Formalintest, bei dem Formalin in die Oberlippe von Versuchstieren injiziert und die anschließende Schmerzreaktion anhand der Zunahme von Kratzbewegungen an der Lippe gemessen wird. Der Test hat ein biphasisches Antwortprofil. Die frühe Antwort ist durch trigeminale C-Faser-Aktivierung, die späte Antwort durch lokale Entzündung und funktionelle Änderungen im Hinterhorn des Rückenmarks bedingt (Tjølsen et al., 1992; Raboisson & Dallel, 2004). Chudler und Lu führten bei zentralnervös läsionierten Ratten mit einer spezifischen Depletion von DA in der SNc, die somit als IPS-Modelle gelten können, den orofazialen Formalintest durch. Die Tiere zeigten eine verstärkte späte Antwort, woraus die Autoren schließen, dass DA nicht den durch C-Fasern vermittelten trigeminalen Schmerz, sondern inflammatorischen Schmerz moduliert (Chudler & Lu, 2008). Fraglich ist, ob diese Ergebnisse auf das intranasale trigeminale System übertragbar sind.

Bei psychophysischen Testungen wurde gezeigt, dass IPS-Patient:innen im Vergleich zu Kontrollproband:innen keine Veränderungen der trigeminalen Wahrnehmung zeigten und signifikant bessere Ergebnisse erzielten als Patient:innen mit anderen Riechstörungen (Tremblay et al., 2017). Hierbei wurde u. a. der Lokalisierungstest verwendet, der ausnutzt, dass Gerüche nur bei trigeminaler Beteiligung lokalisiert werden können. Die richtige Lokalisierung eines Geruchs gilt somit als Indikator für die trigeminale Funktion (Croy, Schulz, et al., 2014). Diese Methode ist semiquantitativ und nicht sehr präzise. Eine zusätzliche

qualitative Befragung kam zum gleichen Ergebnis, ist aber ebenfalls methodisch limitiert (Tremblay et al., 2018).

Auch elektrophysiologisch konnte gezeigt werden, dass die trigeminale Sensibilität bei IPS-Patient:innen, unabhängig von deren Medikation, unverändert zu der von Kontrollproband:innen ist (Barz et al., 1997). Hierfür wurden sowohl olfaktorische als auch trigeminale (durch Stimulierung mit CO₂) EKP genutzt. Die Autoren vermuten, dass das trigeminale chemorezeptive System unempfindlicher gegenüber Umwelteinflüssen oder Veränderungen des allgemeinen Gesundheitsstatus ist als das olfaktorische System. Die methodische Einschränkung liegt hier darin, dass keine Patient:innen mit anderweitigen Riechstörungen zum Vergleich eingeschlossen wurden.

2.4.4 Therapie

In Ermangelung kausaler oder neuroprotektiver Behandlungsmöglichkeiten wird IPS nach wie vor symptomatisch therapiert (Graefe, 2016).

Medikamentös

Vorrangiges Ziel ist es, den DA-Mangel zu substituieren, wofür verschiedene pharmakologische Mechanismen genutzt werden. Das wirksamste Mittel ist die Dopaminvorstufe L-Dopa, die stets in Kombination mit einem nicht ZNS-gängigen Decarboxylasehemmer (z. B. Carbidopa) gegeben wird, um periphere Nebenwirkungen zu verringern. Da unter L-Dopa nach einigen Jahren meist Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien auftreten, werden wenn möglich zuerst DA-Agonisten (z. B. Pramiprexol, Bromocriptin) verwendet. Außerdem stehen Monoaminoxidase-B-Hemmer (z.B: Selegilin) oder Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer (z. B. Entacapon) zur Verfügung, die den Abbau von L-Dopa bzw. Dopamin hemmen, sowie der N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist Amantadin, der glutamaterge Neurone im STN hemmt (Graefe, 2016). Der überwiegende Teil der Therapie ist also dopaminerg und beeinflusst demnach nicht die anderen fehlenden Neurotransmitter (z. B. Serotonin), sodass zusätzliche Medikamente (z. B. Laxantien) benötigt werden bzw. viele der NMS unbehandelt bleiben (Schapira et al., 2017).

Nicht-medikamentös

Die nicht-medikamentösen Verfahren bilden die zweite wichtige Säule in der Therapie des IPS. Hierzu zählen Physio- und Ergotherapie, Logopädie, Musiktherapie sowie Psychotherapie und Betreuungsangebote (Gerlach et al., 2007). Bei fortgeschrittener oder durch schwere Nebenwirkungen medikamentös schlecht behandelbarer Krankheit steht THS mit Einsatz eines Schrittmachers im STN oder GPi als stereotaktische Operation zur Verfügung (Guzzi et

al., 2016). Trotz der weitverbreiteten Anwendung ist die Funktionsweise noch nicht ganz verstanden. Auch Möglichkeiten der Stammzelltransplantation werden erforscht (Obeso et al., 2017).

2.5 ELEKTROPHYSIOLOGIE

Zur Messung der Reaktion auf olfaktorische oder trigeminale Reize werden häufig psychophysische Methoden wie z. B. die Sniffin' Sticks oder der Lateralisierungstest eingesetzt. Deren Vorteil liegt in der vergleichsweise schnellen und einfachen Anwendung. Allerdings sind es subjektive Verfahren, die die Mitarbeit der Patient:innen voraussetzen und aus deren Ergebnissen sich eine periphere (Nasenschleimhaut) von einer zentralen (ZNS) Reaktion nicht unterscheiden lässt.

Die beiden in dieser Arbeit verwendeten Methoden (Ableitung von NMP und tEKP) ermöglichen eine objektive und getrennte Messung der zentralen und peripheren Reaktion. Beide basieren auf der Stimulus-Applikation über das Olfaktometer und auf elektrophysiologischen Prinzipien.

Die Elektrophysiologie umfasst vielseitige Techniken, die an Zellmembranen generierte elektrische Signale analysieren. Ein externer Stimulus oder die Fortleitung zellulärer Erregung führt zur Verschiebung elektrischer Ladungen zwischen intra- und extrazellulärem Raum, die messbare Spannungsänderungen erzeugen (Stöhr, 2005). Dies wird sowohl in der biophysikalischen Grundlagenforschung (z. B. Patch-Clamp-Technik in der experimentellen Neurophysiologie) als auch für klinische Fragestellungen genutzt. Hierzu zählen u. a. das EEG, das Elektrokardiogramm oder Evozierte Potenziale, die die Spannungsänderungen jeweils an der Körperoberfläche ableiten.

2.5.1 Das Olfaktometer

Das Olfaktometer ist ein Gerät zur Erzeugung klar definierter, reproduzierbarer Riech- bzw. Schmerzreize in der Nase. Es ist mit einem Computer zur Steuerung der Reizapplikation und Aufzeichnung der Reizantworten verbunden, sowie über einen Teflonschlauch mit der Nase der Testperson. Essenziell für die präzise Messung der trigeminalen Sensorik ist eine Reizung ohne Artefakte. Dies wird durch die Annäherung des Luftstroms an die physiologische Einatemluft und eine steile Anstiegsflanke des Stimulus erreicht (Welge-Lüssen et al., 2002). Erste Versuche der elektrophysiologischen Erforschung des menschlichen Geruchssinns begannen in den 1960er Jahren, wobei die artefaktfreie Reizdarbietung stets ein Problem darstellte. Die Entwicklung des Olfaktometers war für diese Forschung ein Durchbruch und ist

die Grundlage der seitdem durchgeführten elektrophysiologischen Studien zum Geruchssinn (Kobal, 1981; Hummel & Kobal, 1992; Han, Schriever, et al., 2018).



Abbildung 2.5.1: Olfaktometer. Zentral sichtbar ist das Olfaktometer während einer Sitzung zur Messung von ereigniskorrelierten Potenzialen. Über einen Teflonschlauch werden die Stimuli vom Olfaktometer in die Nase der Testperson geleitet, die hinter der Abschirmung sitzt. Am Computer wird die Reizapplikation gesteuert und die Aufzeichnung der Ableitungen kann mitverfolgt werden.

Das Schaltprinzip des Olfaktometers ermöglicht einen kontinuierlichen Luftstrom trotz Umschaltung der Ventile und der Veränderung der Zusammensetzung des Luftgemischs, sowie die Darbietung des sprunghaften Anstiegs der Reizstoffkonzentration ohne eine Reizung der trigeminalen Mechano- oder Temperatursensoren. Das Olfaktometer ermöglicht auch die Testung mit mehreren Reizstoffen. In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich CO_2 verwendet.

Im Folgenden wird schematisch das Funktionsprinzip des Olfaktometers im Interstimulus-Intervall (Abbildung 2.5.2) bzw. während der Reizdarbietung (Abbildung 2.5.3) gezeigt.

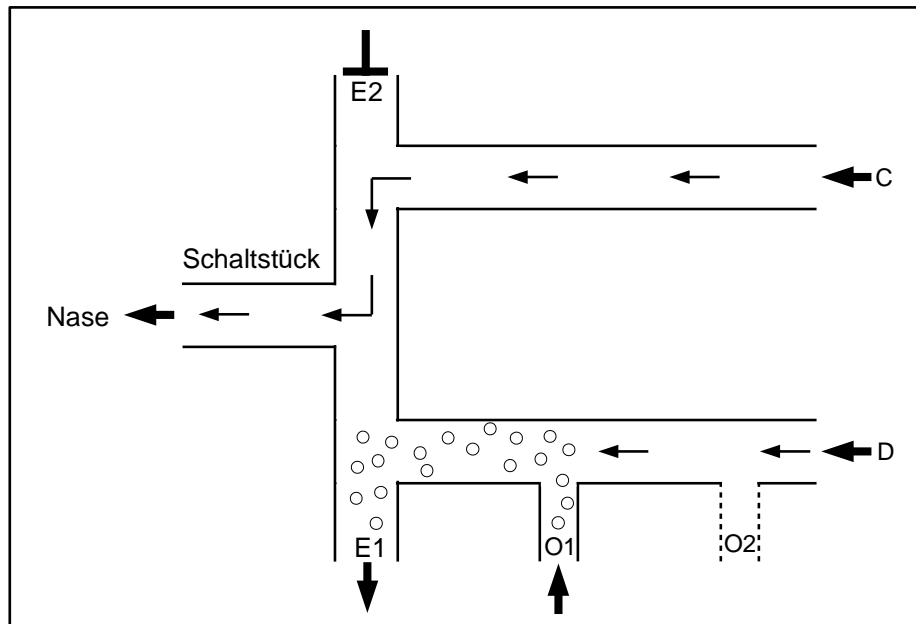


Abbildung 2.5.2: Funktionsprinzip des Olfaktometers im Interstimulus-Intervall. Über O1 strömt das reizstoffbeladene Trägergas ins untere Rohr und wird mit wasserdampfgesättigter Luft aus D verdünnt. Über E1 wird das Gemisch abgesaugt, während E2 verschlossen ist. Somit strömt das Kontrollmedium, die wasserdampfgesättigte Luft aus C, in das Schaltstück. Die Beimengung mehrerer Duftstoffe ist über O1, O2, usw. möglich. Eigene Darstellung nach (Kobal, 1981); C=Kontrollmedium, D=Verdünnungsmedium, E1=Abgang 1, E2=Abgang 2, O1=Odorant 1, O2=Odorant 2

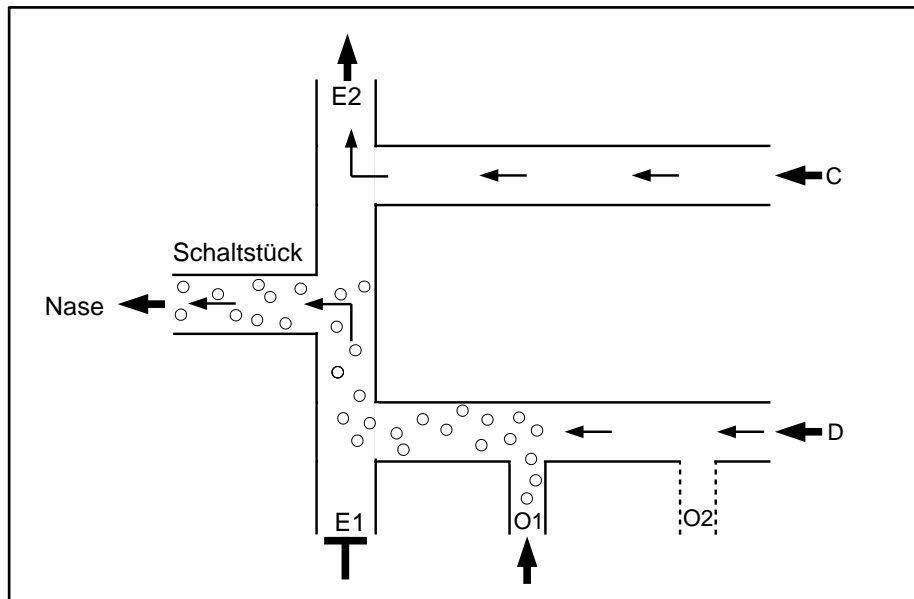


Abbildung 2.5.3: Funktionsprinzip des Olfaktometers bei Reizdarbietung. Über O1 strömt das reizstoffbeladene Trägergas ins untere Rohr und wird mit wasserdampfgesättigter Luft aus D verdünnt. Über E2 wird das Kontrollmedium, die wasserdampfgesättigte Luft aus C, abgesaugt, während E1 verschlossen ist. Somit strömt das verdünnte reizstoffbeladene Trägergas in das Schaltstück. Eigene Darstellung nach (Kobal, 1981); C=Kontrollmedium, D=Verdünnungsmedium, E1=Abgang 1, E2=Abgang 2, O1=Odorant 1, O2=Odorant 2

2.5.2 Das Elektroenzephalogramm

Das EEG ist die älteste neurophysiologische Untersuchungsmethode und geht für Untersuchungen beim Menschen zurück auf Hans Berger, der ab 1929 dazu publizierte (Berger, 1932). Registriert werden Potenzialschwankungen des Cortex aus der Summe exzitatorischer und inhibitorischer synaptischer Potenziale. Aktionspotenziale sind aufgrund der geringen Ionenverschiebung und sehr kurzen Dauer kaum registrierbar. Beobachtet wird stattdessen die synchrone Aktivierung vieler paralleler Pyramidenzellen, die lokale Feldpotenziale generieren (Witte et al., 2006). Die Potenzialänderungen der Grundaktivität im Spontan-EEG liegen zwischen 10-100 μV (Mattle et al., 2015).

Zur Ableitung werden Elektroden nach dem 10/20-System, einer international verwendeten Methode zur Festlegung der Messpunkte, auf der Kopfhaut befestigt (Jasper, 1958). Ausgehend vom Nasion und Inion bzw. seitlich ausgehend von präaurikulär der jeweiligen Versuchsperson werden fixe prozentuale Abstände eingehalten. Es werden dann

Potenzialdifferenzen aufgezeichnet. Bei der häufig verwendeten unipolaren Ableitung befindet sich die Referenzelektrode am Ohrläppchen.

Klinisch wird das EEG genutzt für die Diagnostik bei Epilepsie, Bewusstseinsstörungen und in der Schlafmedizin (Mattle et al., 2015).

2.5.3 Trigemurale ereigniskorrelierte Potenziale

Schon Ende des 19. Jahrhunderts wurden erstmals durch sensorische Reize evozierte Potenziale beschrieben (Bauer, 1984). Da sich die Benennung mit dem Forschungsstand verändert hat und sich im deutschen und englischen Sprachraum unterscheidet, sollen im Folgenden kurz die Begriffe „evoziert“, „evoked“, „ereigniskorreliert“ und „event-related“ differenziert werden. Ursprünglich beschreibt das evozierte Potenzial bzw. evoked potential die auf EEG-Methodik basierende Messung einer Reizantwort, die in fester zeitlicher Beziehung zu einem externen Stimulus (z. B. Ton, Schmerz) steht und durch Mittelung zahlreicher Wiederholungen von der Grundaktivität differenziert werden kann. Da seit den 1960er Jahren verstanden ist, dass auch innere Stimuli (z. B. die Erwartung eines Reizes) spezifische Muster auslösen und, dass endogene Aktivität (z. B. Konzentration) die Antwort auf sensorische Reize verändert, wird seitdem der Begriff „event-related potential“ (deutsch: Ereigniskorreliertes Potenzial, EKP) genutzt (Pause & Krauel, 2000). Beispielsweise entstehen antizipatorische Bereitschaftspotenziale vor dem Stimulus und sind durch ihn nicht evoziert, wohl aber darauf bezogen (*engl.* event-related). Evozierte Potenziale werden weiterhin zur Benennung von Methoden der neurologischen Diagnostik, z. B. für somatosensorisch evozierte Potenziale, zur Überprüfung der Leitfähigkeit der somatosensorischen Bahnen, verwendet (Mattle et al., 2015). EKP beschreiben im deutschen Sprachraum meist die Erforschung kognitiver Prozesse (z. B. Untersuchung der Entscheidungsfindung durch Neurowissenschaften) (Gerloff, 2005). In der vorliegenden Arbeit geht es um die Integrität der chemosensorischen Verarbeitung in Reaktion auf einen Stimulus, weshalb die Bezeichnung EKP gewählt wird.

Chemosensorische EKP beinhalten olfaktorische und trigeminale EKP und werden im klinischen Alltag z. B. für gutachterliche Fragestellungen bei unklarer Riechstörung durchgeführt. Olfaktorische EKP mittels Olfaktometer werden seit 1978 abgeleitet (Kobal & Plattig, 1978; Kobal, 1981), tEKP seit 1988 (Kobal & Hummel, 1988). Für die isolierte trigeminale Testung wird CO₂ verwendet, wobei eine Mitbeteiligung des olfaktorischen Systems aufgrund der noch nicht gänzlich verstandenen chemosensorischen Interaktionen nicht komplett ausgeschlossen werden kann (Albrecht et al., 2010; Frasnelli & Manescu, 2017).

EKP zeigen geringere Amplituden (2-20 μ V) als das EEG (10-100 μ V) und sind deshalb im Einzeldurchlauf durch die Spontanaktivität des Ruhe-EEG verdeckt. Sie müssen 10-30 Mal wiederholt und dann gemittelt werden, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und die einzelne Reizantwort darzustellen (Gerloff, 2005). Um eine Habituation durch die Wiederholungen zu vermeiden werden Interstimulus-Intervalle zwischen 30-40 s mit leicht variierender Länge eingestellt (Frasnelli & Manescu, 2017).

Eine Reizantwort besteht aus mehreren Gipfelamplituden, die als Komponenten bezeichnet werden. Die negativen Komponenten werden nach oben und die positiven nach unten aufgetragen. Die Amplitude spiegelt das Ausmaß der aktivierten Neurone, die Latenz die Schnelligkeit der Verarbeitung wider (Rombaux et al., 2006b).

Benannt werden die Gipfel chronologisch nach Richtung des Wendepunkts, z. B. erster positiver Gipfel \rightarrow P1. Zu beachten ist, dass z. B. P1 durch die im Verlauf der statistischen Auswertung vorgenommene Grundlinienkorrektur auch negative Werte annehmen kann. Die Bezeichnung positiv oder negativ bezieht sich also stets auf den gesamten Potenzialverlauf und nicht auf das Vorzeichen.

Bis heute existiert, anders als in der kognitiven Neurowissenschaft, keine einheitliche Nomenklatur für die Komponenten der chemosensorischen EKP oder eine Einigung über deren funktionelle Aussagekraft (Pause & Krauel, 2000; Rombaux et al., 2006b; Frasnelli & Manescu, 2017).

Chemosensorische EKP zählen zu den späten Potenzialen und treten später auf als akustische oder visuelle Potenziale. Zur genauen Latenz der chemosensorischen EKP Komponenten gibt es variierende Angaben, trigeminale zeigen jedoch kürzere Latenzen als olfaktorische EKP. Der kleine positive Gipfel P1 tritt 250-320 ms nach dem Stimulus auf und ist bislang wenig beschrieben. Die Latenz von N1 wird zwischen 290-490 ms und für P2 zwischen 460-820 ms angegeben. Die Amplituden liegen jeweils zwischen 2-20 μ V, wobei trigeminale Reize größere Amplituden ergeben als olfaktorische (Rombaux et al., 2006b, 2008; Frasnelli & Manescu, 2017). Basierend auf diesen Angaben ist in Abbildung 2.5.4 ein EKP beispielhaft skizziert.

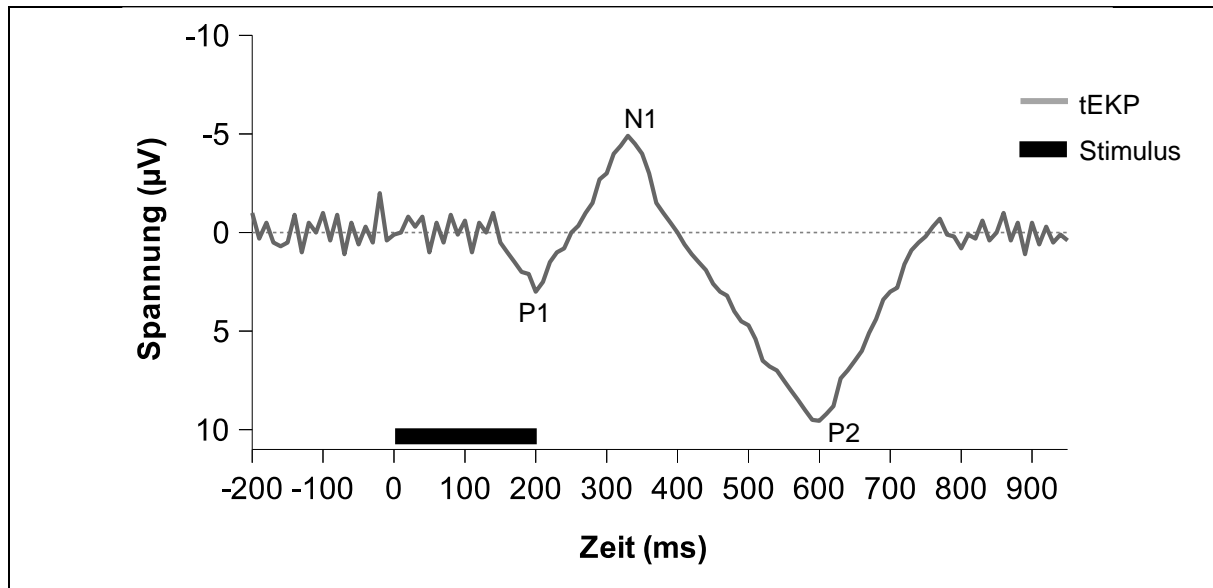


Abbildung 2.5.4: Beispielhaftes tEKP nach Mittelung. Eigene Darstellung, modifiziert nach (Frasnelli & Manescu, 2017); *tEKP=trigeminales ereigniskorreliertes Potenzial*, *N1=erste negative Komponente*, *P1=erste positive Komponente*, *P2=zweite positive Komponente*

P1 und N1 werden als „exogene“ Komponenten bezeichnet und sind Ausdruck von Stimulus-Charakteristika z. B. der Reizdauer oder -konzentration. P2, sowie weitere späte Komponenten, die bislang nur für olfaktorische EKP beschrieben wurden, entsprechen den „endogenen“ Komponenten. Sie spiegeln u. a. die Integration der Wahrnehmung, die dem Stimulus beigemessene Bedeutung und Antizipation wider (Pause & Krauel, 2000; Rombaux et al., 2006b).

Die Ableitung der chemosensorischen EKP ist eine nicht-invasive Methode mit sehr hoher zeitlicher Auflösung und weniger Störfaktoren als bei neurovaskulären Methoden wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (Gerloff, 2005; Iannilli et al., 2013). Ein Nachteil ist die geringe räumliche Auflösung. Hauptsächlich untersucht sind die Gipfel-Komponenten von wenigen (1-5) Elektroden. Die Nutzung von 64 oder 128 Kanälen ermöglicht eine höhere räumliche Auflösung (Iannilli et al., 2013). Artefaktquellen existieren sowohl biologisch (z. B. Muskelaktivität, Schwitzen), als auch exogen (z. B. schlecht sitzende Elektroden). Vorbeugen ist z. B. möglich durch die Aufforderung ruhig zu sitzen und die Nutzung eines Tiefpassfilters.

2.5.4 Das negative Mukosapotenzial

Das NMP entspricht der Summe der Rezeptorpotenziale der trigeminalen Chemorezeptoren im respiratorischen Epithel und dient der isolierten Untersuchung des peripheren trigeminalen Systems. In der Ableitung zeigt sich zuerst eine kleine positive und anschließend eine

langsame negative Welle mit ca. 1500 ms Latenz zur Stimulus-Applikation (Frasnelli & Manescu, 2017), wie in Abbildung 2.5.5 beispielhaft dargestellt. Die Potenziale werden über eine Elektrode auf der Schleimhaut des Septums abgeleitet. Gesteuert wird die Reizdarbietung ebenfalls über ein Olfaktometer. Da das Olfaktometer erst seit 1981 genutzt wird, stammen die ersten Forschungsarbeiten zum NMP aus dieser Zeit (Kobal, 1981, 1985). Bislang fand die Methode nur experimentelle Anwendung in wenigen kleinen Studien mit 4 (Kobal, 1985) -15 (Scheibe et al., 2008) Testpersonen. Die abgeleiteten Amplituden korrelieren mit der Stimuluskonzentration und der berichteten subjektiven Schmerzempfindung (Kobal, 1985) und sind bei Platzierung der Elektrode im vorderen Bereich des Septums am größten (Scheibe et al., 2008). Im Fall des NMP wird keine verrauschende Grundaktivität abgeleitet, weshalb zahlreiche Wiederholungen zur Mittelung der Reizantwort nicht notwendig sind (Frasnelli et al., 2014).

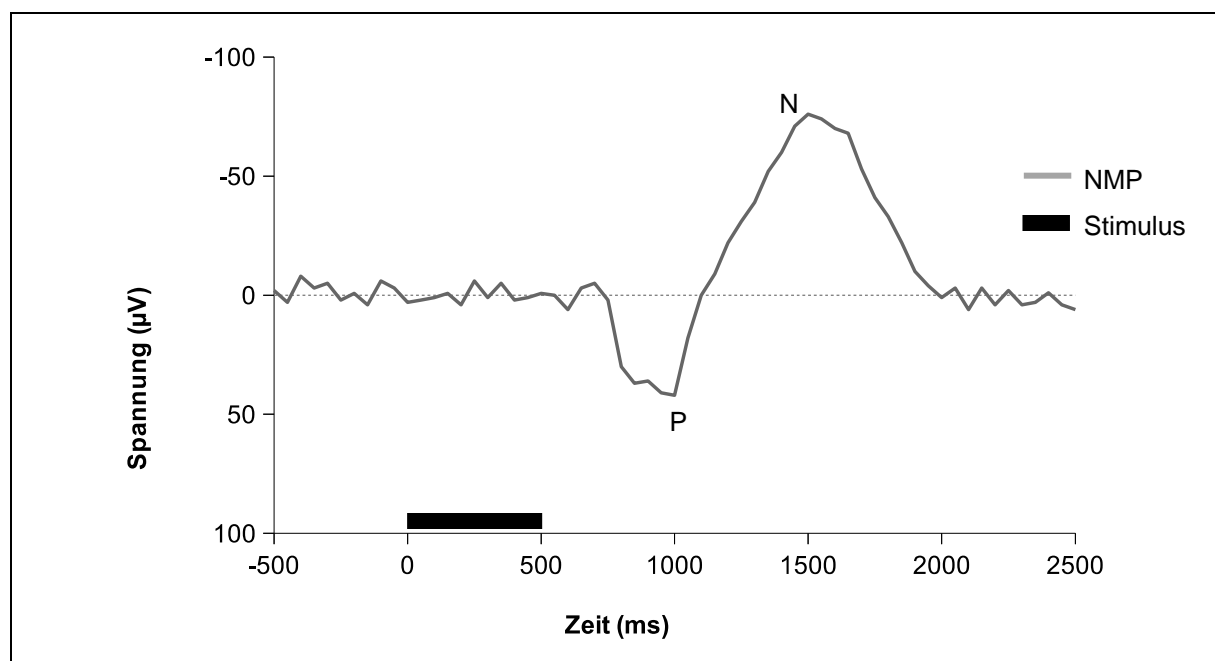


Abbildung 2.5.5: Beispielhaftes NMP. Eigene Darstellung; *NMP*=negatives Mukosapotenzial, *N*=negative Komponente, *P*=positive Komponente

3 METHODEN

Die vorliegende Arbeit ist eine klinisch-experimentelle Querschnittsstudie. Drei Gruppen (Patient:innen mit IPS, Patient:innen mit NPAR und gesunde Kontrollproband:innen) wurden hinsichtlich ihres Riechvermögens und der peripheren sowie zentralen Antwort auf intranasale trigeminale Stimuli getestet. Die Datenerhebung erfolgte von 09/2017 bis 02/2018 in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Dresden. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki konzipiert (World Medical Association, 2013) und durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus Dresden (EK-Nr. 268072017) genehmigt.

Die Teilnahme erfolgte freiwillig und konnte jederzeit ohne Angaben von Gründen beendet werden. Im Anschluss an die ausführliche Aufklärung über die Ziele und den Ablauf der Studie, sowie zu den Teilnahmebedingungen und Datenschutzbestimmungen gaben alle Proband:innen ihre schriftliche Einwilligung.

3.1 PROBAND:INNENKOLLEKTIV

Insgesamt wurden 79 Personen im Alter zwischen 50-75 Jahren in die Studie eingeschlossen. Teilnehmen konnten Personen ohne akute oder chronische Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen oder andere relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich sowie weitere gesundheitliche Beeinträchtigungen (z. B. chronische Hypothyreose, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können. Auch Schwangerschaft oder Stillzeit waren ein Ausschlusskriterium. Für die jeweiligen Gruppen galten weitere spezifische Kriterien.

IPS-Gruppe

Eingeschlossen wurden 21 Patient:innen mit der Diagnose IPS nach Rekrutierung über die Universitätsambulanz für Bewegungsstörungen der Klinik und Poliklinik für Neurologie Dresden, die Deutsche Parkinson Vereinigung e.V. und deren Dresdner Regionalgruppe sowie über Aushänge in neurologischen und physiotherapeutischen Praxen. Ausgeschlossen wurden Patient:innen mit THS oder Hinweisen auf atypische Parkinson-Syndrome und bei Verdacht auf eine unabhängig vom IPS bestehende, z. B. posttraumatisch bedingte, Riechstörung. Weiterhin konnten nur Patient:innen im HY Stadium 1–3 teilnehmen, da bei stärkerer Betroffenheit die elektrophysiologischen Messungen nicht durchführbar sind. Alle Patient:innen wurden hinsichtlich ihrer Motorik neurologisch untersucht.

NPAR-Gruppe

Die 25 eingeschlossenen Patient:innen mit NPAR wurden über die Riechsprechstunde der HNO-Klinik und Poliklinik der Universitätsklinik Dresden rekrutiert. Voraussetzung war eine Hyposmie mit einem SDI-Wert <30 und der Ausschluss einer idiopathischen Riechstörung, da diese das Frühsymptom einer noch nicht diagnostizierten IPS-Erkrankung darstellen kann (Haehner et al., 2007). Die Patient:innen wurden im Rahmen der Riechsprechstunde ausführlich befragt, endoskopisch untersucht und diagnostiziert. Ein Patient wurde aufgrund unklarer Ätiologie wieder ausgeschlossen.

Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfasste 33 Proband:innen, die über Aushänge rekrutiert wurden. Zusätzlich zu den o. g. Ausschlusskriterien war eine gesunde Riechfunktion mit einem SDI-Wert >30,5 erforderlich. Aufgrund zu schlechter Ergebnisse in der Riechtestung bzw. Hyperreagibilität auf CO₂ wurden acht Proband:innen von der weiteren Studie ausgeschlossen.

3.2 ABLAUF UND DURCHFÜHRUNG

Der Ablauf ist in Abbildung 3.2.1 dargestellt und wird im Folgenden detaillierter erläutert. Die gesamte Untersuchung nahm ca. 2-3 Stunden Zeit in Anspruch und konnte demnach innerhalb einer Sitzung durchgeführt werden.

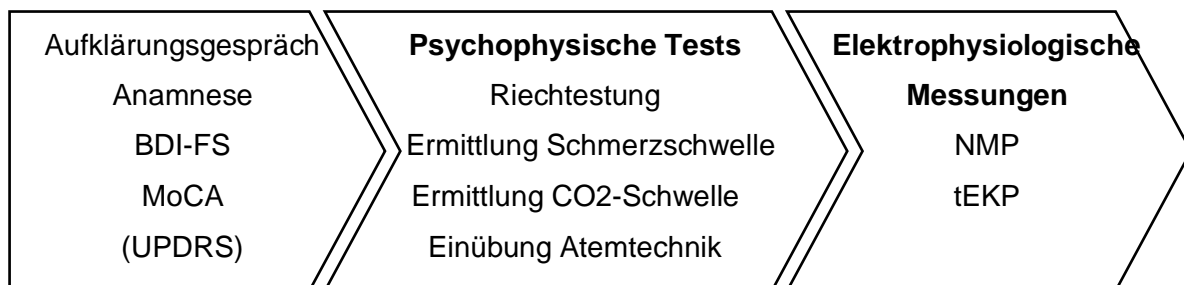


Abbildung 3.2.1: Ablauf der Untersuchung. *BDI-FS=Beck's Depression Inventory-Fast Screen, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale, NMP=Negatives Mukosapotenzial, tEKP=trigeminalereigniskorrelierte Potenziale*

3.2.1 Voruntersuchungen

Das Anamnesegespräch mit den IPS- Patient:innen sowie den Kontrollproband:innen wurde anhand eines selbsterstellten Fragebogens geführt (Anhang 8.1). Es wurden u. a. nach der

Medikamenteneinnahme, neurologischen Vorerkrankungen und Erkrankungen oder Operationen im HNO-Bereich gefragt.

Die Anamnese der NPAR-Gruppe wurde mit Hilfe des standardisierten Anamnesebogens der HNO-Klinik durchgeführt (Anhang 8.2).

In der IPS-Gruppe wurde die Dauer der Erkrankung und die Medikation erfragt. Anschließend wurde die äquivalente tägliche Levodopa-Dosis (LEDD, *engl.* Levodopa equivalent daily dose) berechnet (Tomlinson et al., 2010). Die IPS-Patient:innen wurde zudem mittels Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Ramaker et al., 2002) neurologisch untersucht, um die Ausprägung der motorischen Symptome und das Stadium nach Hoehn und Yahr (HY) zu ermitteln (Hoehn & Yahr, 1967). Die Tabelle 3.2.1 beschreibt die Erkrankungsstadien in der Einteilung nach HY. Die Einstufung mittels UPDRS umfasst verschiedene Bereiche (z. B. Kognition oder Aktivitäten des täglichen Lebens) und wird für Diagnostik, Verlaufsbeobachtung und Forschung genutzt. Die motorische Untersuchung umfasst eine standardisierte Bewertung von Sprache, Gesichtsausdruck und Haltung und weiterer spezifischer Übungen zur Überprüfung z. B. der Pro- und Supination der Hände (Anhang 8.3). Es können maximal 56 Punkte erreicht werden. Ausgehend von diesen Beobachtungen erfolgte ebenfalls die Einstufung nach HY, wobei ein Stadium >3 als Ausschlusskriterium galt.

Tabelle 3.2.1: Stadieneinteilung der IPS-Erkrankung (Hoehn & Yahr, 1967).

Stadium	Beschreibung
1	Einseitige Erkrankung
1,5	Einseitige Erkrankung und axiale Beteiligung
2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
2,5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest
3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung- Leichte Haltungsinstabilität; aber noch körperlich unabhängig
4	Starke Behinderung, Patient:in kann aber ohne Hilfe laufen und stehen
5	Ohne fremde Hilfe auf Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig

3.2.2 Psychophysische Testungen

Psychophysische Methoden versuchen die subjektive Wahrnehmung, z. B. eines Riecheindrucks, quantitativ messbar zu machen. Sie sind meist einfach und schnell durchführbar sowie kostengünstig. Damit sind sie in den klinischen Alltag gut integrierbar und

auch in nicht darauf spezialisierten Praxen durchführbar. Allerdings basieren die Testergebnisse allein auf den Aussagen der Patient:innen und sind somit bei bestehenden kognitiven Einschränkungen, fehlender Kooperation oder Kindern nicht durchführbar (Welge-Lüssen & Hummel, 2009a). Die angewandten Testverfahren werden im Folgenden erläutert. Im Anschluss an die psychophysischen Testungen wurde zur Vorbereitung der Olfaktometrie die Atmung mit velopharyngealem Verschluss eingeübt. Diese Mundatmung mit Verschluss des Nasenrachens über das Gaumensegel ist notwendig, um zu verhindern, dass die intranasale Messung durch den nasalen Luftstrom verfälscht wird (Welge-Lüssen et al., 2002).

3.2.2.1 Depression

Zum Erkennen depressiver Symptome wurde der Kurzfragebogen nach Beck (BDI-FS, *engl.* Beck Depression Inventory-Fast Screen) (Beck et al., 2000) durchgeführt (Anhang 8.4). Dieser beinhaltet nicht-somatische Kriterien (wie z. B. Traurigkeit, Versagensgefühle oder Suizidgedanken) für die Diagnose einer Major Depression, die in sieben Items mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten abgefragt werden. Somatische Kriterien sind nicht enthalten, da der Test v. a. für somatische Grunderkrankungen wie z. B. IPS oder Krebserkrankungen genutzt wird und sonst falsch positive Ergebnisse produziert.

Es können maximal 21 Punkte erreicht werden, wobei höhere Punktzahlen mit der Schwere der Symptomatik korrelieren. Ergebnisse zwischen 4-6 Punkten deuten auf eine milde, zwischen 7-9 Punkten auf eine mittlere und ≥ 10 Punkte auf eine schwere Depression hin (Beck et al., 2000).

3.2.2.2 Kognition

Die kognitive Testung mittels Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Anhang 8.5) umfasst die Prüfung der räumlich-zeitlichen Orientierung, des Gedächtnis- und Sprachvermögens. Es sind maximal 30 Punkte erreichbar, wobei ein Wert ≥ 26 als normal gilt (Nasreddine et al., 2005).

3.2.2.3 Riechvermögen

Hierfür wurden die Sniffin' Sticks verwendet, da diese Methode zur umfassenden Prüfung bewährt und standardisiert ist (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 2007). Der Test gliedert sich in die drei Teile zur Messung von Schwelle (S), Diskrimination (D) und Identifikation (I), deren Einzelwerte gemessen und zu einem Gesamtwert (SDI-Wert) addiert werden (Anhang 8.6). Die Riechstifte sind mit Düften gefüllte Filzstifte, deren Duft bei Abnehmen der Verschlusskappe freigesetzt und den Proband:innen jeweils ca. 1-2 s unter beide Nasenlöcher gehalten wird. Die testende Person trägt hierbei Handschuhe, um die Kontamination durch

eigene Körpergerüche zu verhindern. Die zu testende Person trägt bis auf den letzten Teil des Tests eine Augenmaske.

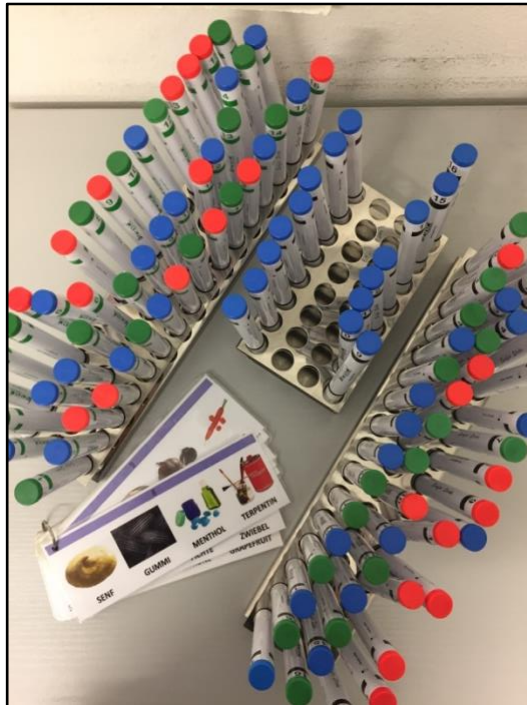


Abbildung 3.2.2: Sniffin' Sticks. Zu sehen sind von links nach rechts die drei Sets zur Testung der Geruchsschwelle, -identifikation und -diskrimination. Bei Abnehmen der Verschlusskappe wird der jeweils enthaltende Duft aus den Filzstiften freigesetzt. Bei der Testung der Geruchsidentifikation soll das zum Geruch passende Bild aus dem Kartenset erkannt werden.

Für die Geruchsschwelle (S) wird eine Verdünnungsreihe mit Phenylethylalkohol genutzt. Dies entspricht Rosenduft. 16 Stifte enthalten den Duft in aufsteigender Konzentration. Pro Konzentrationsstufe liegen aber jeweils drei Stifte vor, von denen zwei leer bzw. geruchslos sind. Die Proband:innen werden gefragt, welcher der drei randomisiert präsentierten Stifte den Duft enthält. Es handelt sich also um ein 3-Alternativen forced choice Paradigma. Begonnen wird mit der niedrigsten Konzentration, die solange gesteigert wird, bis zweimal aufeinanderfolgend der korrekte (duftstoffenthaltende) Stift identifiziert wurde. Dies markiert den ersten Wendepunkt (z. B. Stift Nummer 9). Nun wird die Konzentration wieder abgeschwächt, bis zum ersten Fehler, der den nächsten Wendepunkt definiert und nach dem die Konzentration erneut gesteigert wird. So werden sieben Wendepunkte bestimmt und aus den letzten vier ein Mittelwert errechnet, der als Schwellenwert gilt.

Die Bestimmung der Fähigkeit zur Geruchsdiskrimination (D) nutzt ebenfalls das 3-Alternativen forced choice Paradigma mit 16x3 Stiften. Jeweils zwei Gerüche riechen identisch und einer anders, wobei alle Düfte überschwellig sind. Die Aufgabe besteht im Erkennen des abweichenden Duftes.

Die Geruchsidentifikation (I) wird ohne Augenmaske getestet, da die Proband:innen zu jedem der 16 Düfte vier Bilder vorgelegt bekommen. Sie müssen dann im Multiple-Choice-Verfahren eines der vier Bilder als zum Geruch passend wählen.

Aus den drei Einzelwerten wird der SDI-Wert zusammengesetzt. Ein Wert $>30,3$ gilt als normosmisch, Werte zwischen 16-30,3 als hyposmisch und Patient:innen mit Werten <16 werden als funktionell anosmisch bezeichnet. Dies bedeutet, dass sie noch einzelne Gerüche wahrnehmen bzw. in objektiven Messmethoden zentrale Aktivierungen zeigen können, jedoch der Riechsinn im Alltag nicht mehr funktionstüchtig ist.

3.2.2.4 Schmerzschwelle

Zur Ermittlung der Schmerzschwelle wurde ein Stimulator für Konstantstrom (DS7A Stimulator; Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) verwendet, der in der Schmerzforschung häufig eingesetzt wird. Über eine auf dem Unterarm platzierte Elektrode wurde transkutan mit einer Stromstärke von 0,5–10 mA und jeweils gleicher Dauer von 2 μ s stimuliert. Zuerst wurde die Wahrnehmungsschwelle ermittelt. Ausgehend von einem Stimulus mit 0,5 mA wurde der Reiz stufenweise erhöht und die Proband:innen gebeten „Jetzt“ zu sagen, sobald sie eine Reizung spüren. Anschließend wurde analog dazu, mit sukzessiver Steigerung der Stromstärke bis maximal 10 mA, die Schmerzschwelle bestimmt. Die Proband:innen wurden gebeten „Stopp“ zu sagen, sobald sie den Reiz als schmerzhaft empfinden.

3.2.2.5 CO₂-Schwelle

Zur Ermittlung der trigeminalen Wahrnehmungsschwelle wurde ein spezifisch für diesen Zweck im Labor angefertigtes Gerät verwendet (Hummel et al., 2016). Es handelt sich um einen kleinen Koffer, der einen, mit einem Druckregulator verbundenen, CO₂-Zylinder enthält. Dieser kann über eine kleine Steuerungsleiste eingestellt werden. Angeschlossen wird eine Nasenbrille aus Plastik, die den CO₂-Reiz in die Nase leitet, sowie ein Druckknopf, der bei Wahrnehmung eines intranasalen Reizes gedrückt werden soll. CO₂ wird verwendet, da es als selektiver trigeminaler Reiz gilt. Die Konzentration der Stimuli beträgt konstant 100 % CO₂ und die Stimulus-Dauer wird in Schritten von 50 ms variiert, da das trigeminale System in der Lage ist die Masse eines Reizes zu erkennen und damit z. B. einen längeren Stimulus als stärker zu empfinden. Ähnlich wie bei der Ermittlung der Geruchsschwelle beginnt die Testung mit dem geringsten Reiz, der sich steigert (bis maximal 2000 ms) bis erstmals gedrückt wird und

dann wieder abnimmt, bis er nicht mehr wahrgenommen wird. Aus den letzten 4 so markierten Wendepunkten bestimmt das Gerät den Mittelwert. Die angezeigte Stimulusdauer (z. B. 750 ms) entspricht dann der Stimulusmasse die notwendig ist, um eine bewusste trigeminale Empfindung auszulösen.



Abbildung 3.2.3: Apparat zur CO₂-Schwellenmessung. Die Vorrichtung wurde im Rahmen einer früheren Studie spezifisch zur Testung der CO₂-Schwelle von Hummel et al. entwickelt (Hummel et al., 2016). Im Koffer enthalten ist ein CO₂-Zylinder mit Druckregulator, der über die links sichtbare Steuerungsleiste eingestellt werden kann. Über eine für jede Testperson neu angeschlossene Nasenbrille aus Plastik erreicht der CO₂-Reiz die Nase. Bei Wahrnehmung eines intranasalen Reizes wird der gelbe Knopf gedrückt.

3.2.2.6 CO₂-Intensitäts- und Schmerzempfinden

Um die subjektive Schmerzwahrnehmung während der elektrophysiologischen Testung vergleichen zu können, wurden die Proband:innen sowohl direkt nach dem Probe-Stimulus als auch nach Abschluss der Aufzeichnungen gebeten, die Intensität und die Schmerzhaftigkeit des CO₂-Stimulus auf einer Skala von 0 (nicht wahrnehmbar bzw. nicht schmerzhaft) bis 10 (sehr stark wahrnehmbar bzw. sehr schmerzhaft) zu bewerten. Aus den beiden Angaben wurde jeweils der Mittelwert errechnet.

3.2.3 Elektrophysiologische Testungen

Zur Durchführung der elektrophysiologischen Messungen wurde ein computerkontrolliertes Olfaktometer (OM6b4.4, Firma Burghart, Wedel) genutzt und nach Stimulus-Applikation zeitgleich NMP und tEKP abgeleitet. Vom Olfaktometer abgehend wurde ein 8 cm langer Teflonschlauch (Außendurchmesser 4 mm, Innendurchmesser 2 mm) in das für die Messung

ausgewählte Nasenloch platziert. Als trigeminaler Stimulus wurde CO₂ verwendet, da es als relativ selektiver trigeminaler Reiz gilt (Kobal & Hummel, 1988) und damit 25 Stimuli appliziert. Die Konzentration des CO₂-Stimulus betrug 50 % (Air Liquide, Düsseldorf), die Dauer eines Reizes jeweils 500 ms. Das Interstimulus-Intervall wurde zwischen 27–33 s variiert, um einen Gewöhnungseffekt zu vermeiden (Frasnelli & Manescu, 2017). Die CO₂-Stimuli wurden eingebettet in einen warmen (36° Celsius), konstanten Luftstrom von 7 L/min mit 80 % Luftfeuchtigkeit (Kobal, 1981). Während der Messung nutzten die Teilnehmenden die velopharyngeale Atemtechnik.

Die Teilnehmenden wurden im klimatisierten Raum in einen für jede Person höhenverstellbaren Stuhl gesetzt und bekamen Kopfhörer aufgesetzt, über die weißes Rauschen abgespielt wurde, um die Geräusche des Olfaktometers zu überdecken (Kobal, 1981). Eine Abschirmung wurde aufgestellt, um auch die visuellen Reize zu minimieren.

3.2.3.1 Das negative Mukosapotenzial

Die zur Messung des NMP verwendeten Elektroden wurden jeweils vor der Sitzung vorbereitet. Zuerst wurde eine Legierung eines 6 cm langen Silberdrahts mit einem Elektrodenkabel durchgeführt. Der Silberdraht wurde anschließend chloriert, dann die Impedanz in einer 0,9 %igen Natrium-Chlorid-Lösung gemessen und anschließend in einprozentiger Ringer-Agar-Lösung von einem Polytetrafluorethylen-Schlauch umschlossen (Kobal, 1985).

Die Elektrode wurde mit Hilfe eines Endoskops auf der Schleimhaut des Nasenseptums platziert, da dort die trigeminale Rezeptordichte am höchsten ist (Scheibe et al., 2012), und mithilfe eines Clips an einem Brillengestell befestigt. Um den richtigen Sitz der Elektrode zu überprüfen wurde ein CO₂-Teststimulus appliziert und am Bildschirm verfolgt, ob ein NMP beobachtbar war. Andernfalls wurde die Position verändert und erneut überprüft. Wenn nach fünf Versuchen kein NMP abzuleiten war, wurde die Person von der Testung ausgeschlossen.

3.2.3.2 Trigeminale ereigniskorrelierte Potenziale

Parallel zur Aufnahme der NMP wurden tEKP abgeleitet. Zur Befestigung der Elektroden auf der Kopfhaut wurden mithilfe des 10/20-Systems zunächst die korrekten Messpunkte ermittelt und per Farbstift markiert. Die Hautstellen wurden mit einem Gel gereinigt (Skin Pure, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) und anschließend die Napfelektroden (Grass Instruments Division, Astro Med Inc., Warwick, RI, USA) mit Elektrodenpaste (EC2TM, Grass Instruments Division, Astro Med Inc., Warwick, RI, USA) festgeklebt. Die Verteilung der Elektroden ist in Abbildung 3.2.4 schematisch dargestellt. Die Elektroden wurden frontal (Fz), zentral (Cz) und parietal (Pz) auf der Kopfhaut befestigt, sowie an den Ohrläppchen als Referenz und beidseits am Mastoid als Erdungselektroden. Eine Elektrode wurde oberhalb der rechten Augenbraue (Fp2) geklebt,

um vertikale Augenbewegungen aufzuzeichnen und in der Nachbearbeitung als Artefakt von der weiteren Auswertung ausschließen zu können.

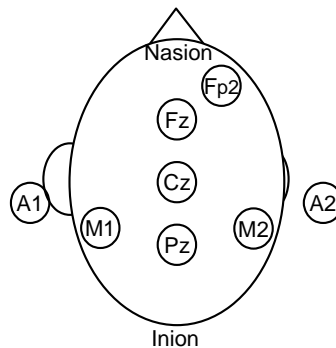


Abbildung 3.2.4: Schema der zur Testung angebrachten Elektroden. Eigene Darstellung nach 10-20-System (Jasper, 1958). Ausgehend von Nasion und Inion werden die Messpunkte prozentual festgelegt. *A1=Referenzelektrode links, A2=Referenzelektrode rechts, Cz=central-zero, Fp2=Augenbrauenelektrode zur Artefaktdetektion, Fz=frontal-zero, M1=Erdungselektrode links, M2=Erdungselektrode rechts, Pz=parietal-zero*

Die Aufzeichnung begann 500 ms vor Stimulus-Applikation und betrug insgesamt 8200 ms. Der angeschlossene Verstärker (S. I. R. Schabert Instruments GmbH, Röttenbach, Deutschland) war mit einer Aufnahme Frequenz von 125 Hz eingestellt. Zusätzlich wurde ein Tiefpassfilter mit 15 Hz und einer Zeitkonstante von 5 s eingesetzt. Der gesamte Versuchsaufbau zur Ableitung der zentralen und peripheren Reizantworten ist in Abbildung 3.2.5 dargestellt.

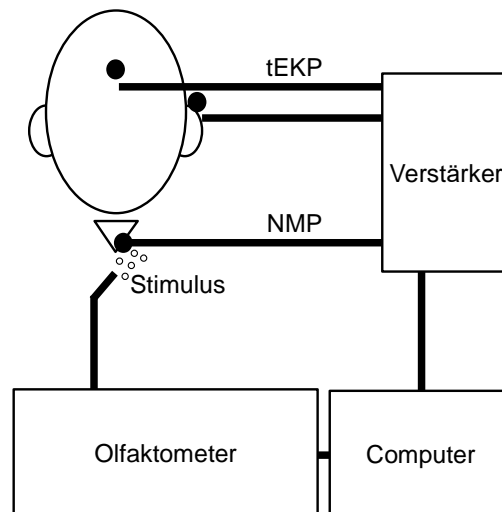


Abbildung 3.2.5: Versuchsaufbau. Das computergesteuerte Olfaktometer ermöglicht die artefaktfreie Stimulus-Applikation. Anschließend werden das NMP und die tEKP gleichzeitig abgeleitet. Über den Verstärker und Computer werden die Daten zur späteren Auswertung aufgezeichnet. Eigene Darstellung; *tEKP=trigeminale ereigniskorrelierte Potenziale*, *NMP=negatives Mukosapotenzial*

3.3 AUSWERTUNG

Die elektrophysiologischen Daten wurden mit der frei verfügbaren Software Letswave 5 in Matlab (R2017) vorbearbeitet. Zuerst wurden durch Artefakte (z. B. Bewegungen, Blinzeln) unbrauchbare Aufnahmen identifiziert und von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Bei den verbliebenen Aufzeichnungen wurde eine Grundlinienkorrektur durchgeführt und die Durchgänge wurden gemittelt. Anschließend wurden für das NMP-Signal sowie das tEKP-Signal Latenzen und Amplituden bzw. Spitze-zu-Spitze-Werte ausgemessen.

3.3.1.1 Negatives Mukosapotenzial

Gemessen wurden jeweils die Latenz (in ms) und die maximale Amplitude (in μV) der negativen Komponente der Reizantwort (N). Die Latenz bezeichnet wie in Abbildung 3.3.1 dargestellt die Zeit vom Reizbeginn bis zur maximalen Amplitude von N.

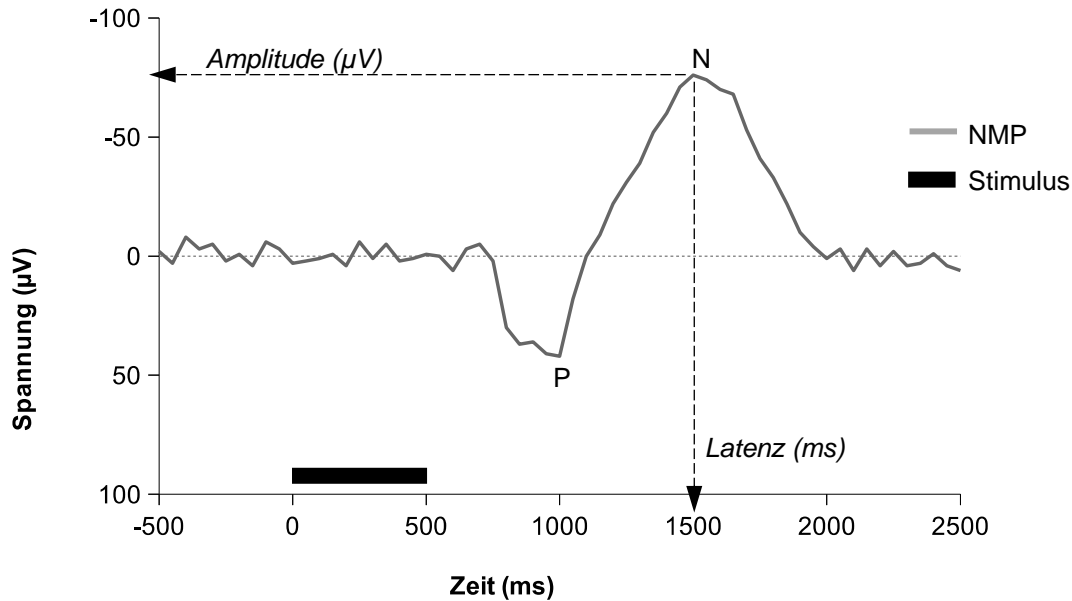


Abbildung 3.3.1: Auswertung eines NMP. Die gemessenen Variablen Amplitude und Latenz sind gekennzeichnet. Eigene Darstellung; μV =Mikrovolt, ms =Millisekunden, NMP=negatives Mukosapotenzial, N=negative Komponente, P=positive Komponente

3.3.1.2 Trigeminale ereigniskorrelierte Potenziale

Gemessen wurden jeweils die Amplitude und die Latenz der verschiedenen Komponenten der Reizantwort (P1, N1, N2) an den verschiedenen Positionen auf der Kopfhaut (Fz, Cz, Pz). Analog zum NMP sind in Abbildung 3.3.2 die Amplitude und Latenz der drei Komponenten eingetragen. Zusätzlich wurden aus den Differenzen der Amplituden die Spitze-zu-Spitze-Werte P1N1 und N1P2 für jede Position berechnet.

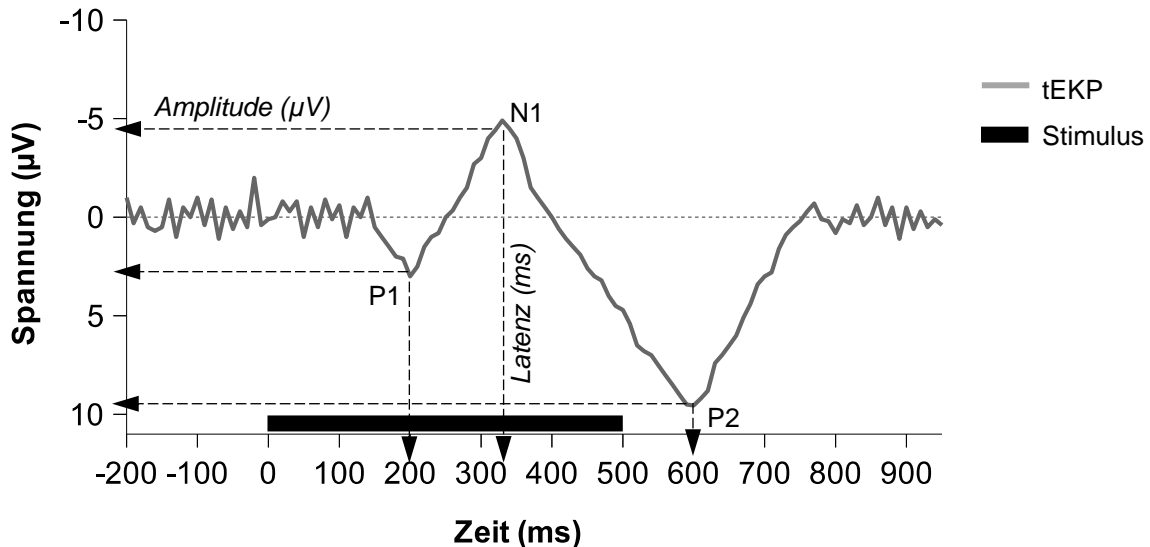


Abbildung 3.3.2: Auswertung eines tEKP. Die Variablen Amplitude und Latenz sind gekennzeichnet. An allen drei Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz wurden jeweils Amplitude und Latenz für P1, N1 und P2 gemessen. Eigene Darstellung, modifiziert nach (Frasnelli & Manescu, 2017); Cz=central-zero, tEKP=trigeminales ereigniskorreliertes Potenzial, Fz=frontal-zero, μV =Mikrovolt, ms=Millisekunden, N1=erste negative Komponente, P1=erste positive Komponente, P2=zweite positive Komponente, Pz=parietal-zero

3.3.2 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programm SPSS 23.0 (SPSS Inc., IL, USA). Für alle durchgeführten Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$, sowie ein Signifikanzniveau für Trends von $\alpha < 0,1$ festgelegt. In den Abbildungen sind signifikante Zusammenhänge gekennzeichnet (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$). Zur Vermeidung der Alpha-Fehler-Kumulierung beim multiplen Testen wurde in den notwendigen Fällen nach Bonferroni korrigiert.

Zu Beginn der statistischen Analyse wurden alle Parameter nach den drei Gruppen getrennt (IPS, NPAR, Kontrolle) auf Ausreißer (beurteilt mittels Boxplots) und Normalverteilung (beurteilt mittels Shapiro-Wilk-Test) überprüft. Verletzungen der Normalverteilung wurden nicht korrigiert, da die Varianzanalyse (ANOVA, *engl.* analysis of variance) dem gegenüber robust zu sein scheint (Schmider et al., 2010). In den Fällen, wo keine Normalverteilung vorlag wurde dies berichtet. Für die in den Boxplots erkannten Ausreißer wurde überprüft, ob es sich um Mess- bzw. Dokumentationsfehler oder echte Ausreißer handelt. Das Ausschließen aller Ausreißerwerte hätte die Stichprobengrößen stark verkleinert, weshalb lediglich die

Extremwerte (Werte, die mehr als das Dreifache des Interquartilsabstands vom ersten bzw. dritten Quartil entfernt sind) weiter betrachtet wurden. Alle diese Werte betreffenden Analysen wurden unter Ausschluss der Extremwerte nochmals gerechnet. Es gab keine relevanten Unterschiede in den Ergebnissen zu den vorherigen Analysen, sodass die Beibehaltung aller Werte entschieden wurde.

3.3.2.1 Einfaktorielle Varianzanalyse

Für das Alter, alle psychophysischen Tests (BDI-FS, MoCA, Riechtestung, Schmerzschwelle, CO₂-Schwelle, CO₂-Intensität, CO₂-Schmerzhaftigkeit), die Latenz und Amplitude der Negativität des NMP wurde mittels einfaktorieller ANOVA ein Effekt der Gruppenzugehörigkeit geprüft. Zuvor wurden alle Parameter mittels Levene-Test auf Varianzhomogenität überprüft. Bei nicht gegebener Varianzhomogenität wurde die ANOVA nach Welch und der post-hoc Test nach Games-Howell ausgewertet. In den anderen Fällen wurden die post-hoc Tests nach Bonferroni gewählt. Die Stärke des Effekts (angegeben als partielles Eta-Quadrat η_p^2) wurde nach Cohen bei $<0,06$ als klein, zwischen $0,06-0,14$ als mittel und bei $>0,14$ als stark interpretiert (Cohen, 1988).

3.3.2.2 Mehrfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung

Für die Analyse der tEKP-Daten wurden mehrfaktorielle ANOVAs mit Messwiederholung (auch mixed ANOVA oder split-plot ANOVA) berechnet.

Eine 3x3x3 ANOVA wurde durchgeführt, um den Effekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Latenz der Reizantworten zu untersuchen. Komponente (3 Stufen: P1, N1, P2) und Position (3 Stufen: Fz, Cz, Pz) wurden als Innersubjektfaktoren und Gruppe (3 Stufen: IPS, NPAR, Kontrolle) als Zwischensubjektfaktor gewählt.

Die Amplituden der Reizantworten wurden ebenfalls mittels 3x3x3 ANOVA und gleicher Faktorzuweisung untersucht.

Die Spitze-zu-Spitze-Werte P1N1 und N1P2 wurden mit einer 2x3x3 ANOVA analysiert. Die Innersubjektfaktoren waren dabei Messung (2 Stufen: P1N1, N1P2) und Position (3 Stufen: Fz, Cz, Pz). Die Gruppe (3 Stufen: IPS, NPAR, Kontrolle) war der Zwischensubjektfaktor.

Vor Interpretation der Ausgaben wurden jeweils für alle Faktorkombinationen die Voraussetzungen überprüft. Die Homogenität der Kovarianzmatrizen wurde mit dem Box-Test (Signifikanzniveau bei $\alpha < 0,001$) getestet, die Homogenität der Varianzen mittels Levene-Test. Bei nicht gegebener Varianzhomogenität wurde die ANOVA nach Welch und der post-hoc Test nach Games-Howell ausgewertet. In den anderen Fällen wurden die post-hoc Tests nach Bonferroni gewählt. Auf Sphärizität wurde mit dem Mauchly-Test getestet. Bei einer Verletzung der Sphärizitätsannahme wurden die Freiheitsgrade angepasst. Hierfür wurde bei

einem Huynh-Feldt Epsilon $\geq 0,75$ die Huynh-Feldt Korrektur und bei einem Huynh-Feldt Epsilon $<0,75$ die Greenhouse-Geisser Korrektur genutzt.

Die Stärke des Effekts (angegeben als partielles Eta-Quadrat η_p^2) wurde nach Cohen bei $<0,06$ als klein, zwischen $0,06-0,14$ als mittel und bei $>0,14$ als stark interpretiert (Cohen, 1988).

3.3.2.3 Korrelationsanalyse

Korrelationsanalysen wurden durchgeführt, um die Zusammenhänge der psychophysischen und trigeminalen Messungen, sowie beider Bereiche mit dem Schweregrad der IPS-Erkrankung zu untersuchen. Da bei den Sichtungen im Streudiagramm überwiegend keine Linearität bestand und viele Ausreißer vorlagen, wurde der Rangkorrelationskoeffizient Rho (ρ) nach Spearman berechnet.

3.3.2.4 Diskriminanzanalyse

Abschließend wurde eine Diskriminanzanalyse durchgeführt, um zu analysieren, wie gut anhand der untersuchten Parameter die Gruppenzugehörigkeit korrekt zugewiesen bzw. die Gruppen voneinander unterschieden werden können. Dabei wurden alle in der Studie erhobenen Parameter als Variablen überprüft und dann diejenigen ausgewählt, die sich am besten zur Unterscheidung eigneten. Hiervon ausgehend wurden zwei Diskriminanzfunktionen erstellt, anhand derer die Proband:innen einer Gruppe zugeteilt wurden. Anschließend wurde eine Klassifizierungstatistik berechnet, um die vorhergesagte mit der realen Gruppenzugehörigkeit zu vergleichen und somit die Treffsicherheit auszuwerten. Für die Ergebnisse der IPS-Gruppe wurde zusätzlich die Sensitivität und Spezifität ermittelt. Dafür wurde die Anzahl der korrekt positiven bzw. korrekt negativen IPS-Zuordnungen zu der jeweils real existierenden Diagnose der Proband:innen ins Verhältnis gesetzt.

4 ERGEBNISSE

4.1 DESKRIPTIVE STATISTIK

Von den anfänglich 79 eingeschlossenen Personen mussten neun im Verlauf ausgeschlossen werden, z. B. wegen zu schlechter Ergebnisse in der Riechtestung bei Kontrollproband:innen.

4.1.1 IPS-Gruppe

Die IPS-Gruppe umfasste 21 Personen, davon 11 Frauen (52,4 %) und 10 Männer (47,6 %) mit einem Durchschnittsalter von 66,3 Jahren ($\pm 5,5$). Keine Person gab an zu rauchen. Im Schnitt bestand die selbst bemerkte Riechminderung seit 8,2 Jahren ($\pm 6,3$). Eine Person gab zusätzlich Parosmien und Phantosmien an, jeweils eine Person berichtete eine der beiden Beschwerden. Auf die Frage nach der familiären Anamnese hinsichtlich Parkinson- bzw. Demenzerkrankungen berichteten sechs Personen von (nicht weiter spezifizierten) Parkinson-Erkrankungen, sowie zwei Personen über dementielle Erkrankungen.

Die IPS -Erkrankung bestand durchschnittlich 6,4 Jahre ($\pm 4,6$) mit einem Durchschnittsalter von 59,9 Jahren ($\pm 6,7$) bei Diagnosestellung. Die Untersuchung mit UPDRS ergab im Mittel 24,7 Punkte ($\pm 12,8$), die Einstufung nach HY durchschnittlich das Stadium 2,4 ($\pm 0,7$). Die aus den Angaben zu Medikation und Dosierung ermittelte LEDD lag bei 709,7 ($\pm 326,3$).

4.1.2 NPAR-Gruppe

Die NPAR-Gruppe bestand aus 24 Personen, davon 17 Frauen (70,8 %) und 7 Männer (29,2 %) im durchschnittlichen Alter von 61,8 Jahren ($\pm 7,8$). Drei Personen gaben an zu rauchen. Bei drei der Personen lag eine sinunasale Ursache vor, die anderen 20 hatten eine postinfektiöse Riechstörung. Die Dauer der Riechstörung der NPAR-Patient:innen betrug im Median 6 Monate (Minimum: 2, Maximum: 59). Zwei Personen beschrieben sowohl Par- als auch Phantosmien, sechs Personen berichteten von Parosmien und vier Personen von Phantosmien. Bei vier Personen waren Parkinson-Erkrankungen in der Familie bekannt, dementielle Erkrankungen bei zwei Personen.

4.1.3 Kontrollgruppe

Die Kontroll-Gruppe umfasste 25 Personen, davon 17 Frauen (68 %) und 8 Männer (32 %) im Alter von durchschnittlich 63,0 Jahren ($\pm 7,5$). Zwei Personen gaben an zu rauchen. Par- oder Phantosmien lagen bei niemandem vor. Bei der familiären Anamnese wurden von drei Personen dementielle Erkrankungen berichtet.

4.1.4 Vergleich der Gruppen

Der Vergleich mittels einfaktorieller ANOVA ergab hinsichtlich des durchschnittlichen Alters der Proband:innen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen [F(2,66)=2,42; p=0,096]. Ein Chi-Quadrat-Test wurde durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die Häufigkeitsverteilung der jeweils getesteten Frauen und Männer zwischen den drei Gruppen unterschied. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (p=0,39).

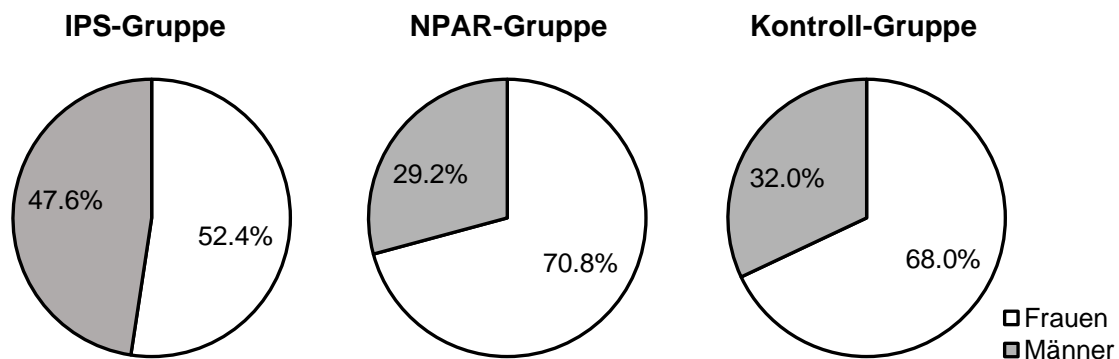


Abbildung 4.1.1: Verteilung von Frauen und Männern in den Gruppen. *IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom, NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung*

4.2 PSYCHOPHYSISCHE TESTUNGEN

Die Tabelle 4.2.1 zeigt im Folgenden die Ergebnisse der drei Gruppen in den verschiedenen Tests im Überblick. Anschließend werden die Resultate detaillierter dargestellt.

Tabelle 4.2.1: Überblick der Ergebnisse aller psychophysischen Tests. Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. *BDI-FS=Beck's Depression Inventory-Fast Screen, CO₂=Kohlendioxid, D=Geruchsdiskrimination, I=Geruchsidentifikation, IPS=IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom, mA=Milliampere, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, ms=Millisekunden, NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung, n=Anzahl, S=Geruchsschwelle, SDI=addierter Gesamtwert der Riechtestung*

	IPS-Gruppe n=21	NPAR-Gruppe n=24	Kontroll-Gruppe n=25
BDI-FS	2,7 ± 3,0	1,8 ± 2,1	1,4 ± 1,6
MoCA	26,4 ± 2,7	26,6 ± 2,2	26,3 ± 2,5
SDI	18 ± 6,5	19,9 ± 4,8	34,5 ± 3,6

	IPS-Gruppe <i>n</i> =21	NPAR-Gruppe <i>n</i> =24	Kontroll-Gruppe <i>n</i> =25
S	2,4 ± 1,8	2,2 ± 1,5	7,7 ± 2,2
D	7,7 ± 2,1	9,5 ± 2,7	13,0 ± 2,0
I	7,7 ± 3,8	8,2 ± 2,6	14,0 ± 1,1
Schmerzschwelle (mA)	5,5 ± 2,7	5,8 ± 3,4	6,3 ± 3,0
CO ₂ -Schwelle (ms)	1748,1 ± 446,0	1440,1 ± 577,8	1616,4 ± 524,0
CO ₂ -Intensität	5,7 ± 1,4	5,9 ± 1,9	5,9 ± 2,0
CO ₂ -Schmerz	4,3 ± 2,2	4,4 ± 2,5	4,5 ± 4,1

4.2.1 Depression

Im BDI-FS können maximal 21 Punkte erreicht werden, wobei höhere Punktzahlen mit der Schwere der Symptomatik korrelieren. Ergebnisse zwischen 4-6 Punkten deuten auf eine milde, zwischen 7-9 Punkten auf eine mittlere und bei ≥ 10 Punkten auf eine schwere Depression hin (Beck et al., 2000).

In der IPS-Gruppe ergab die Untersuchung auf Depression mit dem BDI-FS durchschnittlich 2,7 Punkte ($\pm 3,0$), in der NPAR-Gruppe 1,8 Punkte ($\pm 2,1$) und im Mittel 1,4 Punkte ($\pm 1,6$) in der Kontroll-Gruppe.

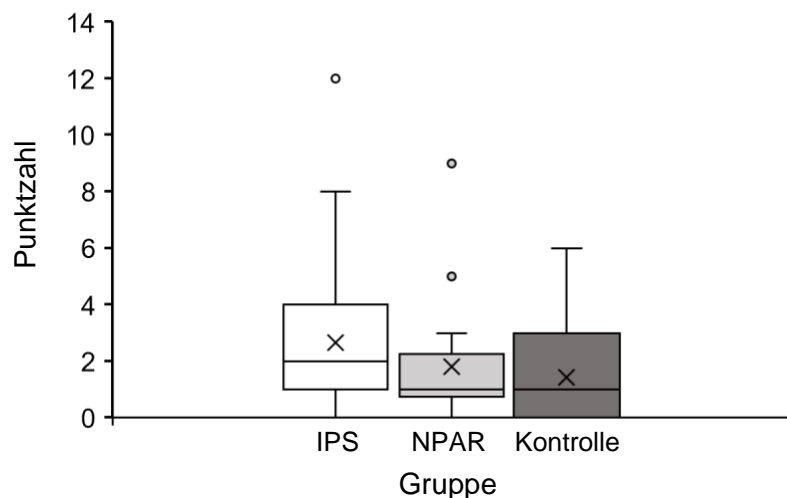


Abbildung 4.2.1: Boxplot der Testergebnisse des BDI-FS. Maximal können 21 Punkte erreicht werden. Werte ≥ 4 deuten auf depressive Symptome hin, wobei höhere Punktzahlen mit der Schwere korrelieren. *BDI-FS=Beck's Depression Inventory-Fast Screen*, *IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom*, *NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung*, *x=Mittelwert*, *°=Ausreißer*

In der Darstellung mittels Boxplot (Abbildung 4.2.1) lässt sich bei den Ergebnissen des BDI-FS eine gering verschiedene Streuung der Werte erkennen. Der Median liegt für die IPS-Gruppe bei 2 und die Ergebnisse streuen zu höheren Werten mit dem Maximum bei 12 Punkten. 3 von 21 Personen (14,3 %) hatten laut Punktzahl milde depressive Symptome. Jeweils eine von 21 Personen (4,8 %) hatte mittelschwere bzw. schwere depressive Symptome.

Die NPAR- und die Kontroll-Gruppe haben den Median 1, wobei die Spannweite in der Kontroll-Gruppe mit 6 Punkten am schmalsten ist. 2 der 22 NPAR-Proband:innen (9,1 %) zeigten milde depressive Symptome und eine Person (4,5 %) mittelschwere Symptome. In der Kontroll-Gruppe zeigten 2 von 24 (8,3 %) Personen milde depressive Symptome.

Die Testergebnisse des BDI-FS zeigten in der einfaktoriellen ANOVA keine statistisch signifikanten Unterschiede abhängig von der Gruppenzugehörigkeit [$F(2,64)=1,69$; $p=0,192$].

4.2.2 Kognition

In der Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten mittels MoCA können maximal 30 Punkte erreicht werden. Werte <26 Punkte gelten als auffällig. Die Testung ergab in der IPS-Gruppe durchschnittlich 26,4 Punkte ($\pm 2,7$). Das Minimum lag bei 19, das Maximum bei 30 und der Median bei 27 Punkten. 5 Personen (23,8 %) erreichten <26 Punkte und zeigten demnach kognitive Einschränkungen. Die NPAR-Gruppe erreichte im Schnitt 26,6 Punkte ($\pm 2,2$) mit einem Minimum von 21 und Maximum von 30 Punkten. Der Median lag bei 27 Punkten. Hier zeigten 6 Personen (26,1 %) Werte <26 Punkten. Die Kontroll-Gruppe erreichte durchschnittlich 26,3 Punkte ($\pm 2,5$). Das Minimum waren 21, das Maximum 30 Punkte und der Median lag bei 26 Punkten. 8 der 24 Proband:innen (33,3 %) zeigten kognitive Auffälligkeiten.

In der einfaktoriellen ANOVA [$F(2,65)=0,94$; $p=0,910$] zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

4.2.3 Riechvermögen

Die Riechtestung mittels Sniffin' Sticks ergab für die IPS-Gruppe durchschnittlich 2,4 Punkte ($\pm 1,8$) für die Geruchsschwelle, 7,7 Punkte ($\pm 2,1$) in der Diskrimination sowie 7,7 Punkte ($\pm 3,8$) in der Identifikation. Der SDI-Gesamtwert lag im Mittel bei 18,0 Punkten ($\pm 6,5$). Eine Person war laut SDI-Testergebnis norm-, 13 hyp- und 7 anosmisch.

In der NPAR-Gruppe wurden bei der Geruchsschwelle durchschnittlich 2,2 Punkte ($\pm 1,5$), bei der Diskrimination 9,5 Punkte ($\pm 2,7$) sowie 8,2 Punkte ($\pm 2,6$) in der Identifikation erreicht. Der

SDI-Gesamtwert lag im Mittel bei 19,9 Punkten ($\pm 4,8$). Nur drei Personen waren anosmisch (SDI <16), die anderen 21 Personen zeigten eine Hyposmie.

Die Ergebnisse der Kontroll-Gruppe lagen für die Schwelle im Mittel bei 7,7 ($\pm 2,2$), für die Diskrimination bei 13,0 ($\pm 2,0$) und für die Identifikation bei 14,0 Punkten ($\pm 1,1$). Der SDI-Gesamtwert ergab durchschnittlich 34,5 Punkte ($\pm 3,6$) und alle Personen waren normosmisch.

4.2.3.1 Gruppenvergleich

Die Ergebnisse aller Gruppen in den Einzeltestungen und im Gesamtwert sind in Abbildung 4.2.2 vergleichend dargestellt. Es konnte ein statistisch signifikanter Effekt der Gruppenzugehörigkeit gezeigt werden [$F(2,65)=73,304$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,69$]. Dies entspricht einem starken Effekt.

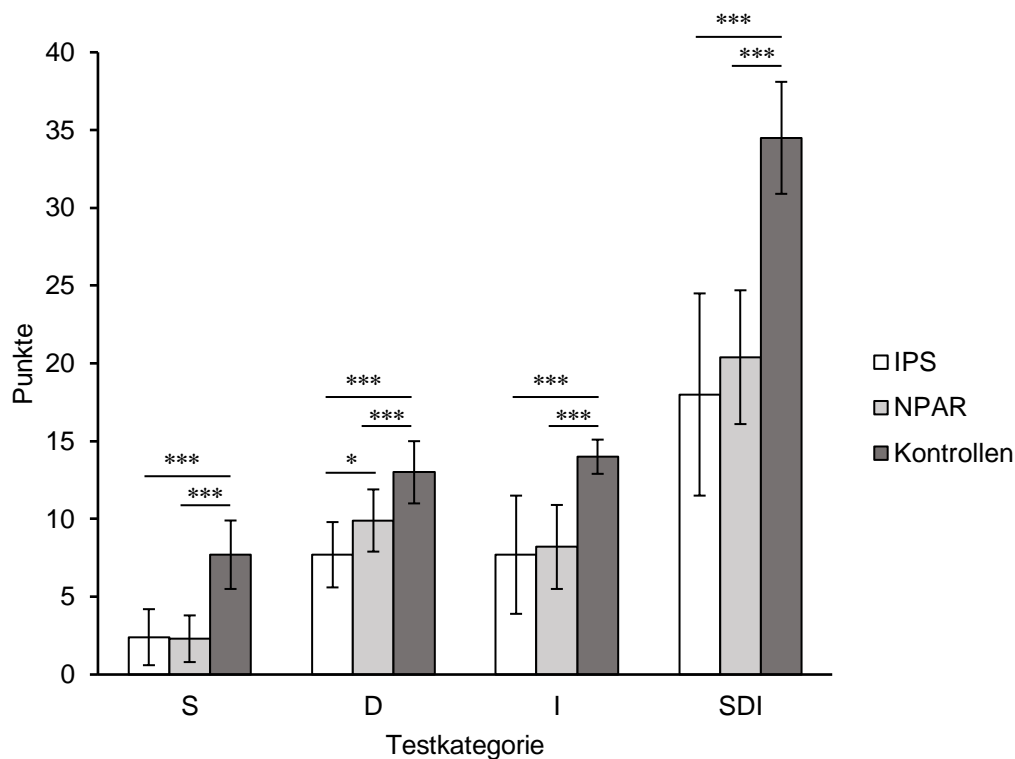


Abbildung 4.2.2: Ergebnisse der Riechtestung. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. Es sind im Gesamtwert maximal 48 Punkte erreichbar. Werte >30,3 Punkte gelten als norm-, zwischen 16-30,3 als hyp- und <16 als funktionell anosmisch. *D*=Diskrimination, *I*=Identifikation, *IPS*=*IPS*=Idiopathisches Parkinson Syndrom, *NPAR*=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung, *S*=Schwelle, *SDI*=addierter Gesamtwert, *: $p<0,05$; ***: $p<0,001$

Im post-hoc Test zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse ($p < 0,001$) im SDI-Wert der Kontroll-Gruppe gegenüber der IPS-Gruppe [16,57; 95 %-KI (12,84; 20,30)], sowie zur NPAR-Gruppe [14,58; 95 %-KI (10,97; 18,18)].

Statistisch signifikante Effekte der Gruppenzugehörigkeit zeigten sich ebenfalls für jeden der Einzelwerte Schwelle [$F(2,64)=62,04$; $p < 0,001$; $\eta_p^2=0,66$], Diskrimination [$F(2,64)=29,22$; $p < 0,001$; $\eta_p^2=0,7$] und Identifikation, Welch-Test [$F(2, 34,732)=66,746$; $p < 0,001$]. Für Schwelle und Diskrimination entspricht dies ebenfalls starken Effekten.

Für die Schwellentestung zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse ($p < 0,001$) der Kontroll-Gruppe gegenüber der IPS-Gruppe [5,28; 95 %-KI (3,89; 6,66)], sowie zur NPAR-Gruppe [5,40; 95 %-KI (4,07; 6,74)].

Entsprechend besser als die IPS-Gruppe [6,29; 95 %-KI (4,13; 8,44)] bzw. die NPAR-Gruppe [5,79; 95 %-KI (4,35; 7,23)] war die Kontroll-Gruppe auch bei der Identifikation laut dem Games-Howell post-hoc Test.

Bei der Diskrimination zeigten die post-hoc Tests Effekte zwischen allen Gruppen. Die Kontrollgruppe war erneut signifikant ($p < 0,001$) besser als die IPS-Gruppe [5,24; 95 %-KI (3,52; 6,96)] und die NPAR-Gruppe [3,43; 95 %-KI (1,77; 5,10)]. Die NPAR-Gruppe war außerdem signifikant ($p=0,031$) besser als die IPS-Gruppe [1,81; 95 %-KI (0,12; 3,49)].

4.2.4 Schmerzschwelle

Bei der Messung der Schmerzschwelle ergab sich für die IPS-Gruppe ein Mittelwert von 5,5 mA ($\pm 2,7$), für die NPAR-Gruppe 5,8 mA ($\pm 3,4$) und für die Kontroll-Gruppe 6,3 mA ($\pm 3,0$).

Es zeigte sich kein signifikanter Effekt der Gruppenzugehörigkeit mittels einfaktorieller ANOVA [$F(2,62)=0,46$; $p=0,630$].

4.2.5 CO₂-Schwelle

Die Stimulus-Konzentration während der Messung beträgt konstant 100 % CO₂ während die Stimulus-Dauer in Schritten von 50 ms bis maximal 2000 ms gesteigert wird. Je länger die Stimulus-Dauer, desto größer ist die Masse an CO₂. Demnach bedeutet ein niedriger Wert im Messergebnis eine niedrige Schwelle bzw. hohe Empfindlichkeit für trigeminale Reize.

Die Schwelle der IPS-Gruppe lag bei durchschnittlich 1748,1 ms ($\pm 446,0$). In der NPAR-Gruppe ergab sich ein mittlerer Schwellenwert von 1440,1 ms ($\pm 577,8$), in der Kontroll-Gruppe 1616,4 ms ($\pm 524,0$).

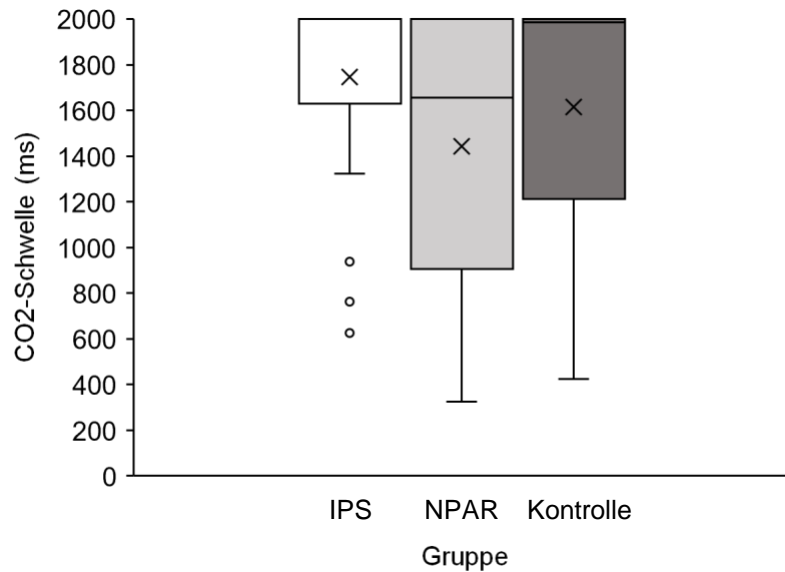


Abbildung 4.2.3: Boxplot der Ergebnisse der trigeminalen Schwellenmessung mittels CO₂. CO₂=Kohlendioxid, IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom, M=Median, ms=Millisekunden, NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung, x=Mittelwert, °=Ausreißer

In der Abbildung 4.2.3 ist im Boxplot eine starke Häufung von Werten bei 2000 ms sichtbar. Sowohl in der IPS-, als auch in der Kontroll-Gruppe liegen sowohl der Median als auch das dritte Quartil bei 2000 ms. Auch das erste Quartil liegt bei allen drei Gruppen zwischen 1000–1700 ms. In der einfaktoriellen ANOVA konnten keine von der Gruppenzugehörigkeit abhängigen Unterschiede gefunden werden [F(2,65)=1,94; p=0,151].

4.2.6 CO₂-Intensitäts- und Schmerzempfinden

Auf einer Skala von 0-10 wurde die Intensität des CO₂-Stimulus während der elektrophysiologischen Messungen von der IPS-Gruppe mit durchschnittlich 5,7 Punkten (± 1,4) bewertet. Die NPAR-Gruppe nannte im Mittel 5,9 Punkte (± 1,9), die Kontroll-Gruppe 5,9 (± 2,0).

Die empfundene Schmerzhaftigkeit war etwas geringer, wie in Abbildung 4.2.4 zu erkennen ist. Der Mittelwert der IPS-Gruppe liegt bei 4,3 Punkten (± 2,2), der der NPAR-Gruppe bei 4,4 Punkten (± 2,5). Die Kontroll-Gruppe gab durchschnittlich 3,9 Punkte (± 2,6) an.

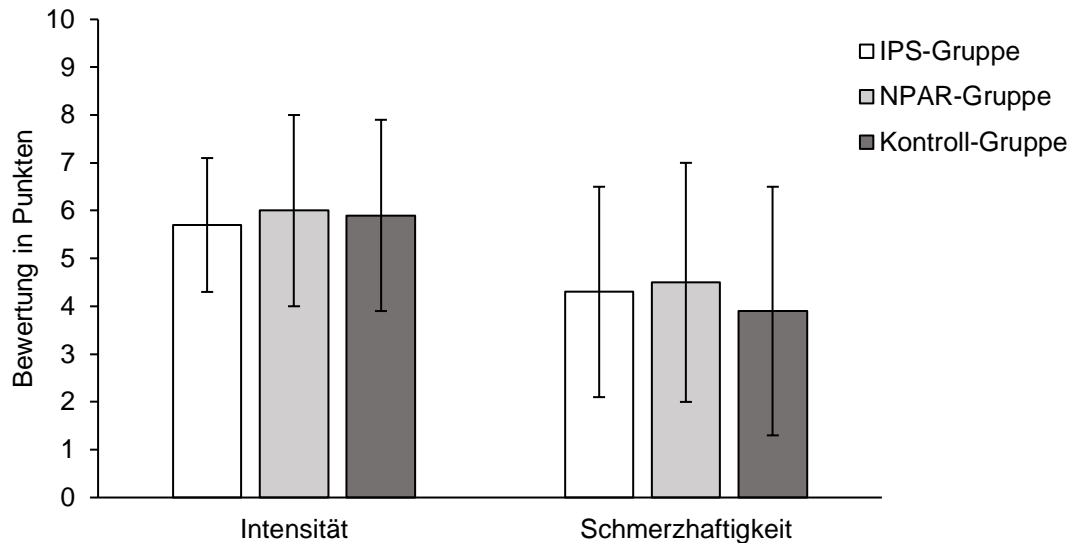


Abbildung 4.2.4: Ergebnisse der Bewertung von Intensität und Schmerzhaftigkeit des CO₂-Stimulus. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. *IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom, NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung*

Weder für die Bewertung der Intensität [$F(2,65)=0,145$; $p=0,865$] noch für die Schmerzhaftigkeit [$F(2,64)=0,34$; $p=0,71$] war mittels einfaktorieller ANOVA ein Effekt der Gruppenzugehörigkeit erkennbar.

4.3 ELEKTROPHYSIOLOGIE

4.3.1 Das negative Mukosapotenzial

Die Auswertung des NMP erfolgte in der IPS-Gruppe für 18, in der NPAR-Gruppe für 14 und der Kontroll-Gruppe für 20 Proband:innen. In allen drei Gruppen sind Proband:innen nach der Datenverarbeitung von der statistischen Analyse ausgeschlossen worden, da zu viele Artefakte vorlagen.

4.3.1.1 Latenz

Die Latenz der negativen Komponente der Reizantwort auf den CO₂-Stimulus betrug im Mittel aller Proband:innen ohne Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit 1599 ms (Minimum 932 ms, Maximum 2092 ms). Die Abbildung 4.3.1 zeigt die drei Gruppen im Vergleich. Die Latenz in der IPS-Gruppe lag bei durchschnittlich 1536 ms (± 198). In der NPAR-Gruppe dauerte es im Mittel 1759 ms (± 138), in der Kontroll-Gruppe 1544 ms (± 202) bis zum Maximalwert von N.

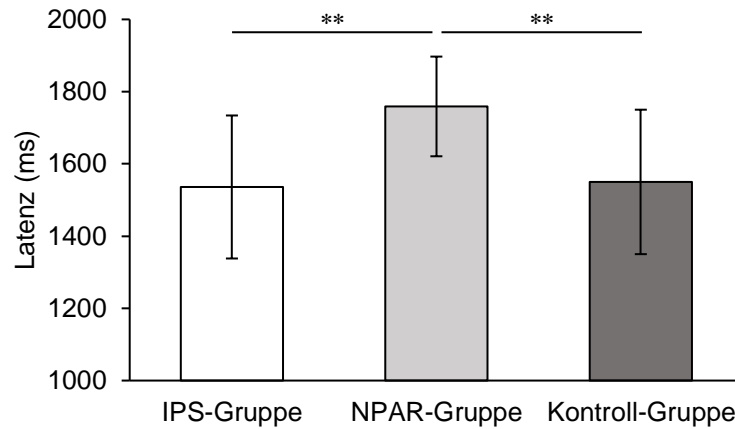


Abbildung 4.3.1: Ergebnisse für die Latenz der Negativität im NMP. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. *IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom, ms=Millisekunden, NMP=negatives Mukosapotenzial, NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung, **: $p < 0,01$*

In der einfaktoriellen ANOVA wurde ein statistisch signifikanter Effekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Latenz gefunden [$F(2,49)=7,08$; $p=0,002$; $\eta_p^2=0,224$]. Dies entspricht einem starken Effekt.

In den post-hoc Tests zeigte sich zwischen der IPS- und der Kontroll-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=1,0$). Die NPAR-Gruppe zeigte jedoch sowohl im Vergleich zur IPS-Gruppe [222,4; 95 %-KI (58,5; 386,4)], als auch zur Kontroll-Gruppe [214,5; 95 %-KI (54,1; 374,8)] signifikant (jeweils $p=0,005$) längere Latenzen.

4.3.1.2 Amplitude

Die Amplitude von N im Gesamtdurchschnitt aller Proband:innen betrug $-70,1 \mu\text{V}$ (Minimum $-6,12 \mu\text{V}$, Maximum $-270,2 \mu\text{V}$). Die folgende Abbildung 4.3.2 zeigt einen Vergleich der drei Gruppen. In der IPS-Gruppe lag die Amplitude von N im Mittel bei $-74,0 \mu\text{V}$ ($\pm 63,2$). Die NPAR-Gruppe erreichte durchschnittlich $-100,70 \mu\text{V}$ ($\pm 56,04$) und die Kontroll-Gruppe $-45,12 \mu\text{V}$ ($\pm 33,67$).

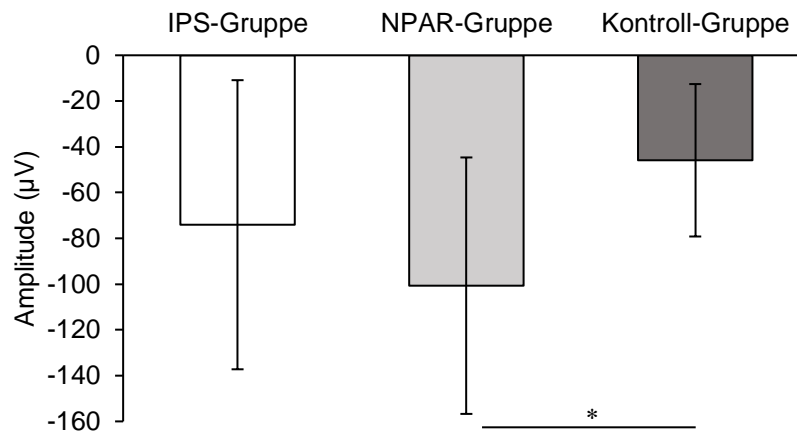


Abbildung 4.3.2: Ergebnisse für die Amplitude der Negativität im NMP. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. *IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom*, μV =Mikrovolt, *NMP=negatives Mukosapotenzial*, *NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung*, *: $p < 0,05$

Mittels einfaktorieller ANOVA konnte ein statistisch signifikanter Effekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Stärke der Reizantwort gezeigt werden [$F(2,49)=4,87$; $p=0,012$; $\eta_p^2=0,166$]. Der Effekt entspricht knapp einem starken Effekt. In den post-hoc Tests zeigte sich eine signifikant ($p=0,01$) größere Reizantwort der NPAR-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe [-55,57; 95 %-KI (-100,10; -11,04)].

4.3.2 Trigemurale ereigniskorrelierte Potenziale

Auch bei den tEKP mussten Proband:innen nach der Datenverarbeitung von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden, da zu viele Artefakte vorlagen. Die Auswertung der tEKP erfolgte in der IPS-Gruppe für 13, in der NPAR-Gruppe für 21 und der Kontroll-Gruppe für 17 Proband:innen.

4.3.2.1 Latenz

Die deskriptive Statistik der Latenz jeder Komponente an allen Positionen ist im Anhang als Tabelle einsehbar (Anhang 8.7). Abbildung 4.3.3 gibt einen Überblick über die Ergebnisse in allen Gruppen. Im Mittel ergab sich unabhängig von Gruppe und Position für die Komponente P1 im Mittel eine Latenz von 459 ms (± 118) und für N1 eine Latenz von 522 ms (± 117). P2 lag bei durchschnittlich 799 ms (± 114).

In der Abbildung ist erkennbar, dass sich die Gruppen nur geringfügig voneinander unterscheiden. Die Komponente P2 zeigt jeweils die längsten Latenzen. In drei Fällen war keine Normalverteilung gegeben (P1 bei Pz in der IPS-Gruppe, P2 bei Fz und Pz in der Kontroll-Gruppe).

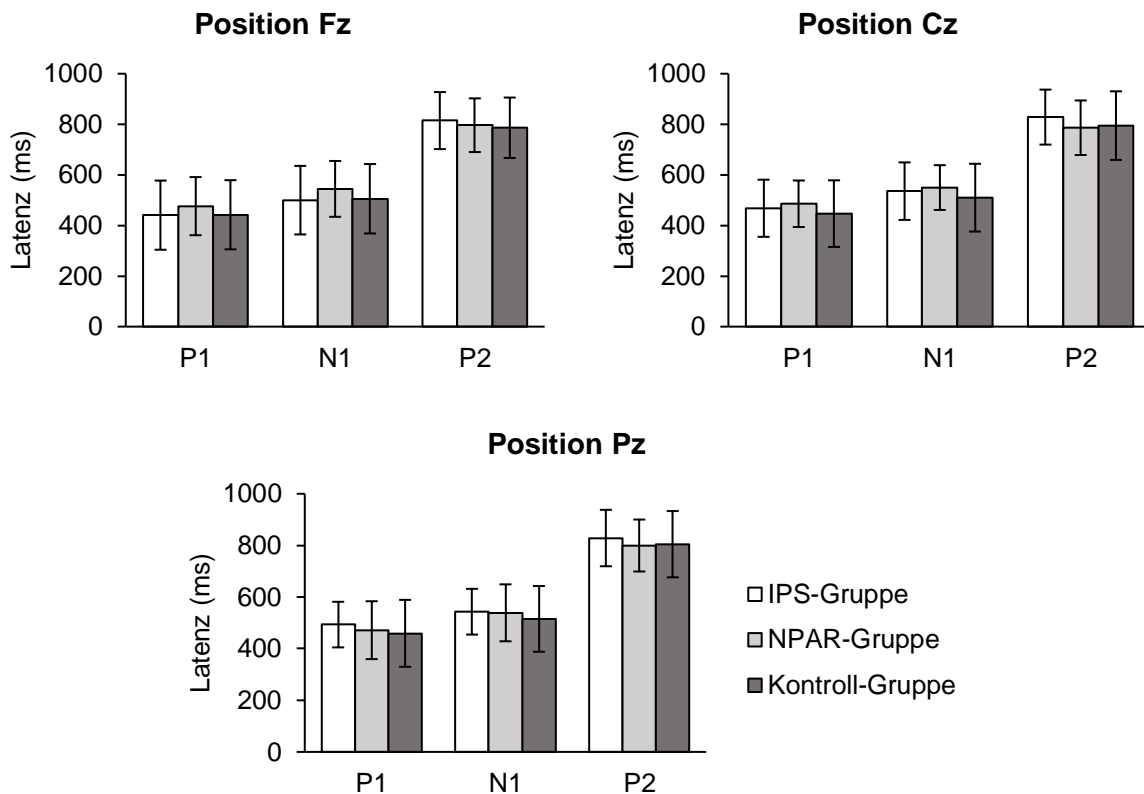


Abbildung 4.3.3: Ergebnisse für die Latenz der verschiedenen Komponenten an den drei Elektrodenpositionen im tEKP. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. Cz=central-zero, Fz=frontal-zero, IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom, ms=Millisekunden, N1=erste negative Komponente, NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung, P1=erste positive Komponente, P2=zweite positive Komponente, Pz=parietal-zero, tEKP=trigeminale ereigniskorrelierte Potenziale

In der 3x3x3 ANOVA mit Messwiederholung zeigte sich ein Haupteffekt für beide Innersubjektfaktoren Position [$F(1,893, 90,870)=4,183$; $p=0,020$; $\eta_p^2=0,80$] und Komponente [$F(1,050, 50,383)=361,513$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,883$]. In beiden Fällen liegt ein starker Effekt vor. Der Effekt des Zwischensubjektfaktors Gruppe war statistisch nicht signifikant ($p=0,623$) und es zeigten sich keine signifikanten Interaktionen.

Die post-hoc Tests zeigten signifikant ($p=0,045$) längere Latenzen in Position Pz gegenüber Fz [15 ms; 95 %-KI (0; 30)].

4.3.2.2 Amplitude

Die deskriptive Statistik der Amplituden der drei Komponenten an allen Positionen ist im Anhang als Tabelle einsehbar (Anhang 8.8). Abbildung 4.3.4 zeigt die Ergebnisse der drei Gruppen im Überblick.

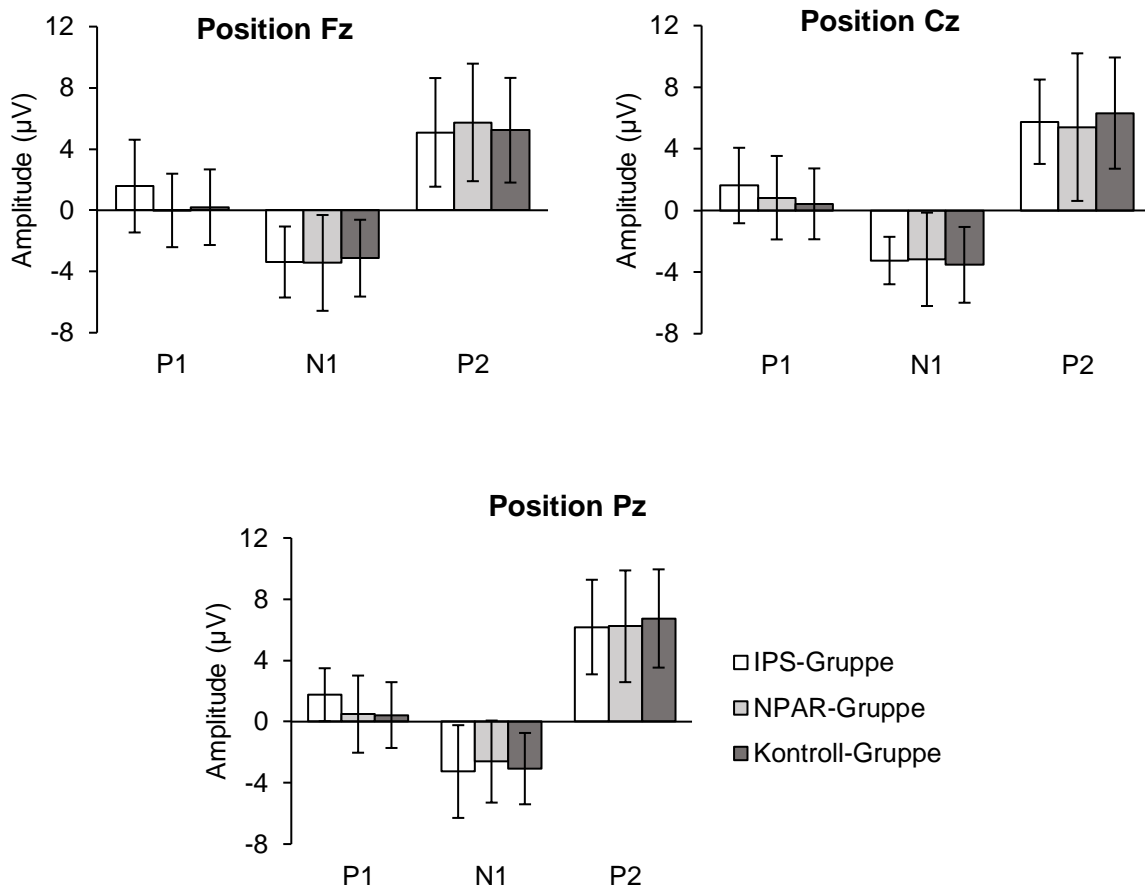


Abbildung 4.3.4: Ergebnisse für die Amplitude der verschiedenen Komponenten an den drei Elektrodenpositionen im tEKP. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. Cz=central-zero, Fz=frontal-zero, IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom, μV =Mikrovolt, N1=erste negative Komponente, NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung, P1=erste positive Komponente, P2=zweite positive Komponente, Pz=parietal-zero, tEKP=trigeminalereigniskorrelierte Potenziale

Ähnlich wie bei den Latenzen sind v. a. zwischen den drei Komponenten Unterschiede erkennbar und es bestehen keine signifikant verschiedenen Ergebnisse in den Gruppen. Die mittlere Amplitude der Komponente P1 unabhängig von Gruppe und Position beträgt $0,7 \mu\text{V}$ ($\pm 2,46$), die von N1 liegt bei $-3,27 \mu\text{V}$ ($\pm 2,57$). Bei P2 liegen die Werte im Mittel bei $5,89 \mu\text{V}$

($\pm 3,59$). Die Daten waren in zwei Fällen nicht normalverteilt (N1 bei Cz in der NPAR- und Kontroll-Gruppe).

Die 3x3x3 ANOVA für Messwiederholungen zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt der Gruppenzugehörigkeit ($p=0,801$) und keine Interaktionen. Ein signifikanter Haupteffekt wurde für den Innersubjektfaktor Komponente gefunden [$F(1,893, 90,870)=4,183$; $p=0,020$; $\eta_p^2=0,80$], was einem starken Effekt entspricht. Die post-hoc Tests zeigten einen signifikant verschiedenen Wert ($p<0,001$) der negativen Komponente N1 gegenüber den beiden positiven Komponenten P1 [-4,086; 95 %-KI (-4,782; -3,391)] und P2 [-9,065; 95 %-KI (-10,173; -7,956)]. P2 war außerdem signifikant ($p<0,001$) größer als P1 [4,979; 95 %-KI (3,886; 6,071)]. Unter Beachtung der Vorzeichen der drei Komponenten, zeigte also P1 die kleinste und P2 die größte Amplitude.

4.3.2.3 Spitze-zu-Spitze-Amplitude

Die deskriptive Statistik der Amplituden der beiden Spitze-zu-Spitze-Werte P1N1 und N1P2 an allen Positionen ist im Anhang als Tabelle einsehbar (Anhang 8.9).

Abbildung 4.3.5 gibt einen Überblick über die Ergebnisse an allen Positionen in den drei Gruppen. Bei P1N1 zeigen sich im Mittel höhere Werte in der IPS-Gruppe, während bei N1P2 weder zwischen den Gruppen noch an den verschiedenen Positionen größere Unterschiede erkennbar sind. Die Annahme der Normalverteilung wurde in zwei Fällen verletzt (P1N1 in Cz und Pz in der IPS-Gruppe).

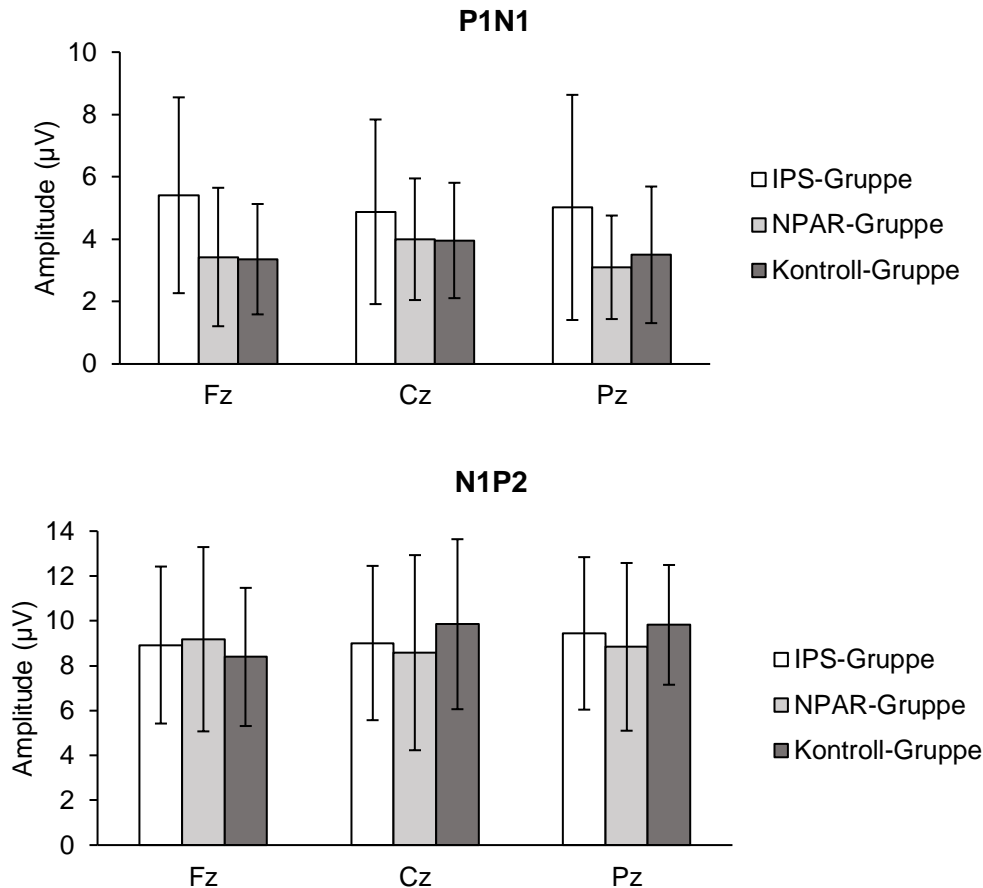


Abbildung 4.3.5: Ergebnisse für die Spitze-zu-Spitze-Werte P1N1 und N1P2 an den drei Elektrodenpositionen im tEKP. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. Cz=central-zero, Fz=frontal-zero, IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom, µV=Mikrovolt, N1P2=Spitze-zu-Spitze-Amplitude zwischen N1 und P2, NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung, P1N1=Spitze-zu-Spitze-Amplitude zwischen P1 und N1, Pz=parietal-zero, tEKP=trigemurale ereigniskorrelierte Potenziale

Die 2x3x3 ANOVA für Messwiederholungen zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt der Gruppenzugehörigkeit ($p=0,295$) und keine Interaktionen. Ein signifikanter Haupteffekt wurde für den Innersubjektfaktor Messung gefunden [$F(1,48)=127,762$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,727$], was einem starken Effekt entspricht.

Es wurden dementsprechend zur genaueren Betrachtung zwei separate 3x3 ANOVAs für jeweils P1N1 und N1P2 durchgeführt. Die Abbildung 4.3.6 zeigt die über die drei Positionen gemittelten Ergebnisse von P1N1 im Gruppenvergleich.

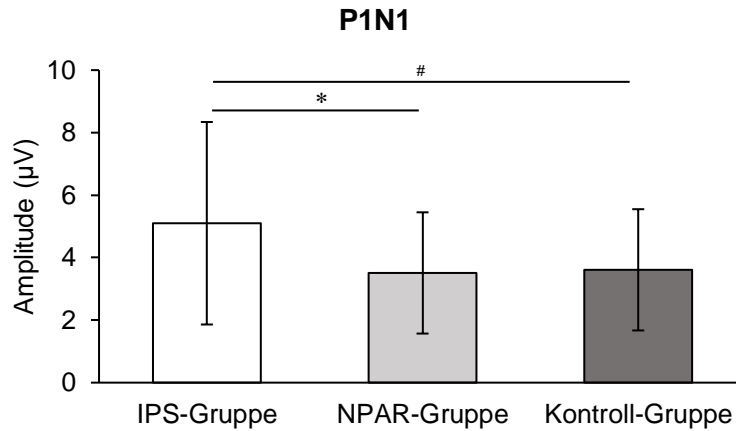


Abbildung 4.3.6: Ergebnisse für den Spitze-zu-Spitze-Wert P1N1 im Gruppenvergleich.

Dargestellt ist für jede Gruppe der Mittelwert der drei Elektrodenpositionen im tEKP und die Standardabweichung. *IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom*, μV =Mikrovolt, *NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung*, *P1N1=Spitze-zu-Spitze-Amplitude zwischen P1 und N1*, *tEKP=trigeminale ereigniskorrelierte Potenziale*, #: $p < 0,1$, *: $p < 0,05$

Hier zeigte sich für P1N1 ein signifikanter Zwischensubjekteffekt [$F(2,48)=4,23$; $p=0,020$; $\eta_p^2=0,150$]. Dieser Wert liegt knapp über dem Grenzwert zum starken Effekt. In den post-hoc Tests zeigte sich für die IPS-Gruppe ein signifikant ($p=0,020$) höheres Ergebnis als für die NPAR-Gruppe [1,896; 95 %-KI (0,779; 3,614)] und ein Trend ($p=0,059$) gegenüber der Kontroll-Gruppe [1,745; 95 %-KI (-0,049; 3,538)].

Im Fall von N1P2 konnten keinerlei signifikante Effekte festgestellt werden.

4.4 KORRELATIONEN

In Anbetracht der Vielzahl der betrachteten Parameter wurden nur wenige signifikante Zusammenhänge gefunden. Zwischen den psychophysischen Tests und den elektrophysiologischen Messungen bestanden hauptsächlich punktuelle Korrelationen.

4.4.1 Psychophysische und elektrophysiologische Tests

Die Punktzahl des BDI-FS korrelierte invers mit der Amplitude P1 in Pz ($\rho = -0,377$; $p=0,005$; $n=53$).

Der SDI-Wert korrelierte mit der NMP Amplitude ($\rho=0,394$; $p=0,005$; $n=50$). Ein inverser Zusammenhang bestand zur Amplitude von P1 in Cz ($\rho = -0,298$; $p=0,026$; $n=56$).

4.4.2 IPS-Schweregrad

Für die Parameter des Schweregrads der IPS-Erkrankung wurde kein Zusammenhang mit den Resultaten der psychophysischen Tests (z. B. BDI-FS, MoCA) gefunden.

Eine inverse Korrelation bestand zwischen der HY Einstufung und der Amplitude von P1 in Fz ($\rho = -0,520$; $p = 0,047$; $n = 13$).

Die LEDD korrelierte signifikant mit der Latenz von P2 in Fz ($\rho = 0,549$; $p = 0,034$; $n = 13$). Außerdem bestanden inverse Korrelationen zwischen der LEDD und den Amplituden von P2 in Fz ($\rho = -0,819$; $p < 0,001$; $n = 13$), N1P2 in Fz ($\rho = -0,685$; $p = 0,005$; $n = 13$) und N1 in Pz ($\rho = -0,594$; $p = 0,032$; $n = 13$).

4.5 DISKRIMINANZANALYSE

In der Diskriminanzanalyse haben sich die Variablen Riechschwelle, Geruchsdiskrimination und Latenz des NMP als entscheidend für die Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit gezeigt. Die entsprechenden kanonischen Diskriminanzfunktionen sind: $D1 = -5,403 + 0,494$ (Geruchsschwelle) $+ 0,271$ (Geruchsdiskrimination) $+ 0,398$ (NMP Latenz); Eigenwert=4,557; kanonische Korrelation=0,906; Wilk's $\lambda = 0,115$; $p < 0,001$ sowie $D2 = -9,877 - 0,239$ (Geruchsschwelle) $+ 0,352$ (Geruchsdiskrimination) $+ 4,590$ (NMP Latenz); Eigenwert=0,571; kanonische Korrelation=0,603; Wilk's $\lambda = 0,636$; $p = 0,001$.

Basierend auf den drei Variablen konnte die Gruppe für 80,0 % der Fälle korrekt zugewiesen werden. Spezifisch in der IPS-Gruppe wurde die Zugehörigkeit in 76,2 %, in der NPAR-Gruppe in 79,2 % und der Kontroll-Gruppe in 84,0 % richtig ermittelt. Die Abbildung 4.5.1 stellt die Abgrenzung der drei Gruppen grafisch dar.

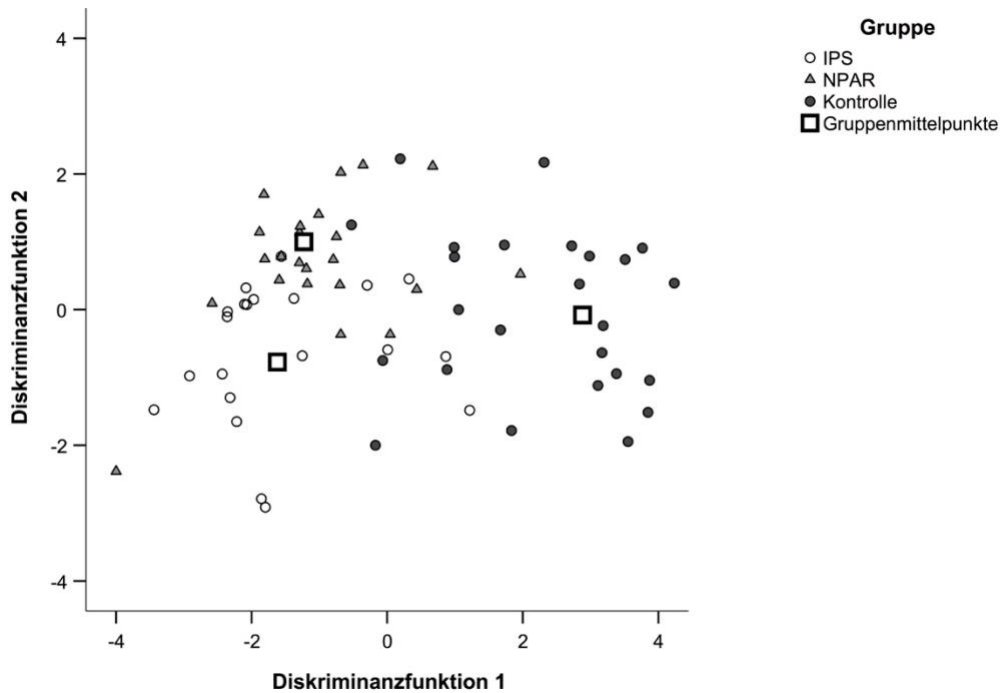


Abbildung 4.5.1: Diskriminanzanalyse. Dargestellt ist die Zuordnung der Proband:innen in die Gruppen laut berechneter Diskriminanzfunktionen. *IPS=Idiopathisches Parkinson Syndrom, NPAR=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung*

Der Gruppenmittelpunkt der Kontroll-Gruppe liegt sichtbar weiter entfernt von den beiden anderen Gruppenmittelpunkten, als diese untereinander. Erkennbar ist, dass die Abgrenzung der Kontroll-Gruppe gegenüber beiden anderen Gruppen besser gelingt, als zwischen der NPAR- und IPS-Gruppe. Im Mittelfeld der Punktwolke liegt ein breiter Bereich, in dem sich die unterschiedlich markierten Punkte sehr nah beieinander befinden. Die Ergebnisse der jeweils markierten Proband:innen in den für die Diskriminanzfunktionen verwendeten Messungen ähneln sich dort demnach stark und eine Unterscheidung der Gruppenzugehörigkeit auf Grundlage dieser Merkmale ist nicht möglich.

Mit den Ergebnissen der Diskriminanzanalyse lässt sich in Analogie zu einem diagnostischen Test die Sensitivität und Spezifität der Zuordnung zur IPS-Gruppe berechnen. Dies ist in Tabelle 4.5.1 dargestellt. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 76,2 % und eine Spezifität von 87,8 % für die korrekte Zuweisung der Proband:innen in die IPS-Gruppe.

Tabelle 4.5.1: Vierfeldertafel zur Sensitivität und Spezifität der Zuordnung zur IPS-Gruppe. Die Klassifizierungsergebnisse der Diskriminanzanalyse können in richtig positiv bzw. falsch positiv und richtig negativ bzw. falsch negativ eingeteilt werden. Dies wurde für die IPS-Gruppe exemplarisch durchgeführt. Anhand der Tabelle wurden die Sensitivität und Spezifität der Gruppenzuordnung berechnet. *IPS=idiopathisches Parkinson-Syndrom*

		Gruppenzugehörigkeit laut Diagnose		
		IPS	kein IPS	gesamt
Gruppenzugehörigkeit laut Diskriminanzanalyse	IPS	16	6	22
	kein IPS	5	43	48
gesamt		21	49	70

Um zu evaluieren, inwiefern die trigeminale Testung die Genauigkeit der Gruppenzuordnung beeinflusst, wurde die Diskriminanzanalyse erneut durchgeführt. Dieses Mal wurden lediglich die Ergebnisse der Riechtestung, des BDI-FS, des MoCA und der Schmerzschwellenmessung in die Berechnung einbezogen. Dabei haben sich die drei Parameter der Riechtestung als Grundlage der folgenden kanonischen Diskriminanzfunktionen ergeben: $D1 = -4,714 + 0,350$ (Geruchsschwelle) $+ 0,168$ (Geruchsdiskrimination) $+ 0,154$ (Geruchsidentifikation); Eigenwert=2,864; kanonische Korrelation=0,861; Wilk's $\lambda=0,222$; $p < 0,001$ und $D2 = -3,010 - 0,327$ (Geruchsschwelle) $+ 0,487$ (Geruchsdiskrimination) $- 0,060$ (Geruchsidentifikation); Eigenwert=0,165; kanonische Korrelation=0,3763; Wilk's $\lambda=0,859$; $p=0,014$.

In dieser Variante der Diskriminanzanalyse wurden 72,9 % der Fälle den Gruppen korrekt zugeteilt. In der IPS-Gruppe waren es 71,4 % richtige Zuordnungen, in der NPAR-Gruppe 62,5 % und der Kontroll-Gruppe in 84,0 %. Anhand der Klassifizierungsergebnisse ergab sich eine Sensitivität von 71,4 % und eine Spezifität von 83,7 % für die Erkennung der IPS-Patient:innen.

4.6 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Die Untersuchung des Riechvermögens zeigte einen Riechverlust in der IPS- und NPAR-Gruppe und ein normales Riechvermögen in der Kontroll-Gruppe. Es konnte ein statistisch signifikanter Effekt der Gruppenzugehörigkeit gezeigt werden.

In keinem der weiteren psychophysischen Tests (BDI-FS, MoCA, Schmerzschwelle, CO₂-Schwelle, CO₂-Intensitäts- und Schmerzbewertung) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die NMP-Amplitude der NPAR-Gruppe war signifikant größer als die der Kontroll-Gruppe. Die NMP-Latenz war in der NPAR-Gruppe gegenüber beiden anderen Gruppen signifikant verlängert. Zwischen der IPS- und Kontroll-Gruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Messung der tEKP ergab einen signifikant erhöhten P1N1-Spitzenwert der IPS-Gruppe gegenüber der NPAR-Gruppe.

Die Diskriminanzanalyse konnte basierend auf der NMP-Latenz, der Geruchsschwelle und Geruchsdiskrimination die Gruppenzugehörigkeit in 80 % der Fälle korrekt ermitteln und die Spezifität gegenüber der alleinigen Riechtestung erhöhen.

5 DISKUSSION

Die Riechstörungen bei Parkinson-Erkrankungen sind ein sehr sensibles, jedoch unspezifisches Frühsymptom. Die vorliegende Studie hat untersucht, inwiefern das intranasale trigeminale System zur besseren Frühdiagnostik des IPS beitragen kann. Hierfür wurden eine IPS-Gruppe, eine NPAR-Gruppe und eine Kontroll-Gruppe hinsichtlich ihres Riechvermögens und der peripheren sowie zentralen Reaktion auf intranasale trigeminale Stimuli verglichen. Angenommen wurde, dass sich ein spezifisches Reaktionsmuster der einzelnen Gruppen ergibt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse vor dem Hintergrund der bisherigen wissenschaftlichen Literatur interpretiert und diskutiert.

5.1 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

5.1.1 Reaktionen auf intranasale trigeminale Stimuli

Die vorliegende Arbeit hat die Reaktion auf trigeminale Reize mit verschiedenen Methoden geprüft und unterschiedliche Ebenen der Reizverarbeitung untersucht. Die zentrale Verarbeitung wurde mittels tEKP gemessen, die periphere Verarbeitung mittels NMP. Außerdem wurde die CO₂-Schwelle ermittelt, was einer psychophysischen Methode entspricht und damit der Antwort der Proband:innen nach Bewusstwerdung des Reizes. Angenommen wurde, dass sich die IPS- und die NPAR-Gruppe in ihrem Reaktionsmuster auf allen Ebenen unterscheiden.

5.1.1.1 Periphere Reizantwort

Die elektrophysiologischen Messungen in der Nasenschleimhaut nach Applikation von CO₂-Stimuli ergaben im Gruppenvergleich ein verändertes Antwortmuster für die NPAR-Gruppe. Deren NMP zeigte eine signifikant größere Amplitude als in der Kontroll-Gruppe und trat gegenüber dieser sowie der IPS-Gruppe verzögert auf. Peripher zeigte sich also eine Abweichung der NPAR-Gruppe, während die IPS- und Kontroll-Gruppe sich voneinander nicht unterscheiden.

Unerwartet ist in der NPAR-Gruppe die Kombination aus erhöhter Amplitude, die einer verstärkten Reaktion, und verlängerter Latenz, die einer verzögerten Reaktion entspricht. Die beobachtete verstärkte Amplitude stimmt überein mit vorherigen Untersuchungen zur peripheren Reaktion von Patient:innen mit NPAR (Frasnelli et al., 2007b) und Proband:innen mit kongenitaler Anosmie (Frasnelli et al., 2007a). Die Latenz des NMP wurde in beiden Studien nicht dokumentiert. Frasnelli et al. haben zuvor die Hypothese der sensorischen

Adaptation und Kompensation aufgestellt. Demnach führt die bei NPAR-Patient:innen fehlende olfaktorische Aktivierung im OB zu ausbleibender trigeminaler Kollateralaktivierung mit resultierender Disinhibition der peripheren trigeminalen Fasern und gesteigerter NMP-Amplitude (Frasnelli et al., 2007b). Folgt man diesem Modell würde man eher eine verkürzte Latenz der Reizantwort erwarten, was hier nicht der Fall war. Das NMP ist ein langsam verlaufendes Potenzial und gemessen wird stets die Latenz bis zur Gipfelamplitude. Die Amplitude war in der NPAR-Gruppe fast doppelt so hoch wie in der Kontroll-Gruppe. Eine mögliche Erklärung für die verzögerte Latenz könnte sein, dass der Aufbau der hohen Amplitude in flacher Steigung verläuft und demnach mehr Zeit bis zum Maximum vergeht. Bislang wurde in keiner Studie das NMP bei IPS-Patient:innen untersucht, sodass keine Vergleichswerte vorliegen. Das Ergebnis, das keinen Unterschied der IPS-Gruppe zur Kontroll-Gruppe zeigt, lässt sich jedoch gut einreihen in bisherige Studien, die bei Ableitung von tEKP und bei psychophysischer Messung keine Veränderungen bei IPS-Patient:innen gefunden haben (Barz et al., 1997; Tremblay et al., 2017).

5.1.1.2 Zentrale Reizantwort

In der mittels tEKP gemessenen zentralen Reaktion waren lediglich im Spitze-zu-Spitze-Wert P1N1 Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtbar. Die IPS-Gruppe zeigte eine signifikant höhere Amplitude als die NPAR-Gruppe und einen Trend ($p=0,059$) zu einer höheren Amplitude als die Kontroll-Gruppe. In den Einzelmessungen aller Komponenten (P1, N1, P2) an allen Positionen (Fz, Cz, Pz) ergaben sich weder bei den Latenzen noch den Amplituden Effekte der Gruppenzugehörigkeit.

Vorangegangene Untersuchungen haben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Latenz und Amplitude der einzelnen Komponenten zwischen NPAR-Patient:innen und Gesunden gefunden. In den entsprechenden Studien wurden allerdings reduzierte Spitze-zu-Spitze-Amplituden der NPAR-Gruppe berichtet (Hummel et al., 1996; Frasnelli et al., 2007b).

In mehreren Studien wurde die Plastizität der trigemino-olfaktorischen Interaktion beschrieben. So zeigten Patient:innen mit postviraler Riechstörung in Studien mit einem zweiten Untersuchungstermin nach 9-15 Monaten bei einsetzender Regeneration des Riechvermögens (gemessen mit Sniffin' Sticks) eine Angleichung der trigeminalen Reizantwort an gesunde Proband:innen bzw. eine Reduktion der zuvor erhöhten trigeminalen Wahrnehmungsschwelle. Zu welchem Zeitpunkt im Verlauf der Riechstörung die trigeminale Untersuchung stattfindet, ist also relevant (Rombaux et al., 2006b; Frasnelli et al., 2007b). Erneut bezugnehmend auf das Modell von Frasnelli und Kollegen wurde dort vermutet, dass zu Beginn des Riechverlusts eine peripher übersteigerte und zentral verminderte Reaktion

stattfindet, was im Zeitverlauf kompensiert wird. In den genannten Studien bestand die Riechstörung der NPAR-Patient:innen zum frühen Messzeitpunkt im Median seit 19 Monaten, in der vorliegenden Studie seit 6 Monaten. Die hier untersuchte Gruppe müsste sich also im Stadium der peripheren Übersteigerung und zentralen Verminderung befinden. Dennoch zeigten sich zwischen der NPAR- und der Kontrollgruppe zentral keine Unterschiede. Das Modell von Frasnelli und Kollegen konnte an dieser Stelle nicht bestätigt werden.

Ein weiterer Einflussfaktor, neben der Dauer der Riechstörung, ist das Alter der Proband:innen. Die trigeminale Sensibilität nimmt mit zunehmendem Alter ab. In mehreren Studien zeigte im Vergleich verschiedener Altersgruppen bei Reizung mit CO₂ die älteste Gruppe jeweils signifikant kleinere Amplituden und längere Latenzen bzw. schlechtere Ergebnisse im Lateralisierungstest (Hummel et al., 1998, 2003; Rombaux et al., 2006b). Die oben geschilderte Reduktion der tEKP-Amplituden bei NPAR-Patient:innen war zudem nur zwischen den jungen Proband:innen feststellbar (Frasnelli et al., 2007b). Die Unterschiede zwischen Gesunden und Patient:innen mit Riechstörungen werden mit zunehmendem Alter geringer und damit schwerer beobachtbar (Rombaux et al., 2006b). Die Teilnehmer:innen der vorliegenden Untersuchung waren im Mittel 64 Jahre alt. Laut den zuletzt genannten Studien ist die trigeminale Funktion in diesem Alter unabhängig von einer etwaigen Riechstörung vermindert. Vorstellbar ist, dass eine zentral reduzierte Reaktion der NPAR-Patient:innen durch die in allen Gruppen vorhandene altersbedingte Degeneration maskiert wurde.

Es liegt lediglich eine weitere Studie vor, die IPS-Patient:innen im Hinblick auf die zentrale Reaktion auf trigeminale Stimuli mittels EKP untersucht hat. Hierbei wurde eine IPS-Gruppe mit einer gesunden Kontroll-Gruppe hinsichtlich EKP-Antworten auf trigeminale und olfaktorische Reize verglichen. Die Latenzen auf olfaktorische Reize waren in der IPS-Gruppe verlängert, doch nach trigeminaler Reizung traten keine Unterschiede auf. Geschlussfolgert wurde, dass das trigeminale System robuster sei als das olfaktorische (Barz et al., 1997). Auch in psychophysischen (Tremblay et al., 2017) sowie histopathologischen (Braak et al., 2007; Witt et al., 2009; Paschen et al., 2015) Untersuchungen wurden bislang keine Auffälligkeiten im trigeminalen System von IPS-Patient:innen gefunden. Die olfaktorische Dysfunktion bei IPS ist bekannt und in vielen Studien bestätigt. Hierbei herrscht weitgehende Einigkeit, dass diese Riechstörung zentral bedingt und auf eine gestörte Verarbeitung in den entsprechenden Integrationsarealen, einschließlich des OB, zurückzuführen ist. Aufgrund der starken Überlappung der olfaktorischen und trigeminalen Chemosensorik auf mehreren Ebenen kann vermutet werden, dass dabei auch die damit gekoppelte trigeminale Reizverarbeitung anders abläuft. Dieser Argumentation folgend würde man in der vorliegenden Arbeit am ehesten eine Veränderung der späteren Komponente P2 erwarten, die endogene Verarbeitungsschritte und

Attribute (z. B. Bewertung, Bedeutung, Erinnerung) widerspiegeln soll (Pause et al., 1996). Beobachtet wurde in der IPS-Gruppe jedoch ein leicht erhöhter P1N1-Spitzenwert, der in der Literatur mit exogenen Stimulus-Attributen (z. B. Konzentration des Stimulus, Stärke der peripheren Aktivierung) korreliert ist.

Betont werden muss, dass für diese Zuweisung von exogener und endogener Attribuierung im Bereich der trigeminalen Chemosensorik wenig Evidenz vorliegt. Die Komponenten sind oft uneinheitlich definiert und die meisten bisherigen Studien haben olfaktorische statt trigeminaler Stimuli verwendet, um die Charakteristik der Komponenten zu untersuchen (Pause & Krauel, 2000; Rombaux et al., 2006b). Pause und Krauel haben unter Verwendung olfaktorischer Stimuli in einem Oddball-Paradigma gezeigt, dass die späte positive Reaktion maßgeblich endogen moduliert wird (Pause et al., 1996). Jedoch wurde ebenfalls beschrieben, dass für die frühen Komponenten eine Abhängigkeit vom psychologischen Zustand und der Aufmerksamkeit der Proband:innen nicht ausgeschlossen werden kann (Pause & Krauel, 2000). Es wäre hilfreich für zukünftige Studien, die Art der Attribuierung bei Verwendung trigeminaler Stimuli erneut zu untersuchen. Hierfür könnte, wie zuvor mit olfaktorischen Reizen, ein Oddball-Paradigma genutzt werden (Pause et al., 1996).

Der P1N1-Spitzenwert zeigte in der IPS-Gruppe einen Trend zu einem größeren Wert als in der Kontroll-Gruppe. Die Stichprobengröße bei den tEKP-Messungen war klein, sodass ein Ergebnis, dass das Signifikanzniveau verfehlte, hier nicht detaillierter diskutiert wird. Vorstellbar wäre, dass auch eine Testung mit größerer Stichprobe keine statistische Signifikanz erreicht. Hierfür spricht, dass trigeminale Strukturen bei IPS-Patient:innen bislang in jeglichen Untersuchungen sowohl funktionell als auch morphologisch unverändert gegenüber Gesunden gewesen sind (Barz et al., 1997; Braak et al., 2007; Chudler & Lu, 2008; Tremblay et al., 2017, 2018). Die gleiche Studie mit einer lediglich vergrößerten Stichprobe zu wiederholen ist nicht zu empfehlen. Die Rekrutierung ist durch die mit der Krankheit einhergehenden Einschränkungen vieler Patient:innen sehr schwierig. Bei Wiederaufgreifen der Fragestellung sollte dann eine Methode mit besserer räumlicher Auflösung genutzt werden, um das Verständnis der zentralen Vorgänge weiterzuentwickeln.

5.1.1.3 Elektrophysiologische Methodik

Die Ableitung eines NMP gelang bei 74 % der Proband:innen und entspricht damit den in der Literatur geschilderten Werten von 60-80 % erfolgreicher Ableitungen (Frasnelli et al., 2007b; Scheibe et al., 2008). Bei der Reizung mit 50 % CO₂ für 500 ms bei gesunden Kontrollproband:innen wurden bisher Latenzen im Bereich um 1500 ms, sowie Amplituden-Mittelwerte zwischen 100-200 µV berichtet (Frasnelli et al., 2007a, 2007a). Bei den Latenzen konnten in dieser Arbeit entsprechende Werte beobachtet werden (NMP-Latenz der Kontroll-Gruppe im

Mittel bei 1544 ms). Die Amplituden haben sich im kleineren Bereich bewegt. Die Kontroll-Gruppe zeigte im Mittel 45 μV , die NPAR-Gruppe 100 μV in den Amplituden. Die Latenzen zeigen eine größere Reliabilität im Absolutwert, während die Amplituden im Absolutwert stärker schwanken und v. a. in Relation zueinander im Gruppenvergleich ausgewertet werden sollten, wie in dieser Arbeit erfolgt.

Für die zentralen Ableitungen liegen in der Literatur lediglich allgemeine Angaben für chemosensorische EKP vor, wobei stets berichtet wird, dass trigeminale schneller als olfaktorische EKP auftreten und höhere Amplituden zeigen. Letztere wurden meist zwischen 2-20 μV beschrieben und lagen auch bei dieser Untersuchung in dem Bereich.

Eine Übersichtsarbeit gibt die Latenz von P1 im Bereich 250-320 ms an, die von N1 bei 290-490 ms und P2 bei 460-820 ms (Rombaux et al., 2006b). Darauf bezogen waren die Latenzen in der vorliegenden Untersuchung größtenteils länger. Es wurde bei P1 eine durchschnittliche Latenz von 459 ms, bei N1 von 522 ms und bei P2 von 799 ms gemessen. Das ist auch im Vergleich zu einer vorhergehenden Studie, die ähnliche Stimuli (45 % CO_2 für 250 ms) verwendete, deutlich verzögert. Für die entsprechenden Komponenten wurden dort mittlere Latenzen von 199 ms, 354 ms bzw. 596 ms berichtet (Iannilli et al., 2013).

Eine mögliche Erklärung kann das Alter der Proband:innen sein. Während das Durchschnittsalter in letztgenannter Studie 26 Jahre betrug, lag es hier bei 64 Jahren. Wie zuvor bereits beschrieben, nimmt die trigeminale Funktion mit zunehmendem Alter ab und bedingt längere Latenzen in älteren Altersgruppen (Hummel et al., 1998). Ein weiterer Einflussfaktor ist die Vigilanz. Eine reduzierte Aufmerksamkeit der Proband:innen führt zu niedrigeren Amplituden und verlängerten Latenzen (Rombaux et al., 2006b). Üblicherweise werden bei den elektrophysiologischen Untersuchungen Methoden genutzt, um die Aufmerksamkeit der Teilnehmenden zu erhalten, z. B. über ein leicht zu bedienendes Computerspiel oder automatische Abfragen der wahrgenommenen Intensität nach jedem Stimulus. Da davon auszugehen ist, dass die parallele Bedienung des Computers während der ohnehin körperlich anstrengenden Testung für die IPS-Patient:innen schwer umzusetzen wäre, wurde in allen Gruppen darauf verzichtet. Mehrere Proband:innen haben nach der elektrophysiologischen Testung berichtet, dass das lange Stillsitzen und Konzentrieren sehr schwerfiel und sie müde geworden sein. Die vermutlich verminderte Aufmerksamkeit und das höhere Durchschnittsalter bilden gemeinsam mögliche Erklärungen für die verlangsamten Reizantworten.

5.1.1.4 Psychophysische Resultate

Bei der Ermittlung der CO_2 -Schwelle zeigte sich gruppenunabhängig eine starke Häufung von Werten bei 2000 ms, was dem Maximalwert entspricht. Demnach liegt eventuell in 51 % der

Fälle ein Deckeneffekt vor. In anderen Studien lag die mit dem gleichen Gerät ermittelte CO₂-Schwelle von gesunden Proband:innen zwischen 466-787 ms und der Anteil an Proband:innen mit Deckeneffekt bei 5,7 % (Hummel et al., 2016; Masala et al., 2019). Gruppenunterschiede konnten wir nicht beobachten, was nachvollziehbar ist, wenn man den starken Deckeneffekt berücksichtigt. Zuvor wurde in mehreren Studien berichtet, dass Patient:innen mit NPAR eine erhöhte Schwelle für CO₂ aufweisen (Frasnelli et al., 2010; Hummel et al., 2016; Oleszkiewicz et al., 2018). IPS-Patient:innen wurden mit dem genannten Gerät zuvor noch nicht untersucht. Möglicherweise lag die CO₂-Schwelle der hier untersuchten Proband:innen -eventuell bedingt durch das hohe Durchschnittsalter- tatsächlich deutlich höher als in den in anderen Studien untersuchten Gruppen. Dagegen spricht, dass auch dort bereits unterschiedliche Altersgruppen sowie Gruppen mit verschiedenen bedingter Riechstörung getestet wurden. Da das CO₂-Schwellenmessgerät im Zeitraum der Datenerhebung auch von anderen genutzt wurde, können verzerrte Ergebnisse durch veränderte Voreinstellungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach den elektrophysiologischen Untersuchungen am Olfaktometer haben alle Proband:innen die währenddessen wahrgenommene Intensität und Schmerzhaftigkeit des CO₂-Stimulus auf einer Skala von 0-10 bewertet. Dabei zeigten sich weder für die Intensität noch für die Schmerzhaftigkeit signifikante Gruppenunterschiede. Die Mittelwerte lagen je nach Gruppe für die Intensität zwischen 5,7-5,9 Punkten und für die Schmerzhaftigkeit zwischen 3,9-4,4 Punkten. Auch in der Studie von Frasnelli et al., die Gesunde und Patient:innen mit NPAR in der Reaktion auf CO₂ verglichen hat, konnten gruppen- und altersabhängig keine Unterschiede in der wahrgenommenen Intensität festgestellt werden. Dies galt, obwohl in den elektrophysiologischen Messungen abhängig von Gruppenzugehörigkeit und Alter Unterschiede messbar waren und unterstreicht die geringe Aussagekraft der Selbsteinschätzung im chemosensorischen System (Frasnelli et al., 2007b).

5.1.1.5 Aktivierungsmuster des intranasalen trigeminalen Systems

Vermutet wurde, dass sich die IPS- und die NPAR-Gruppe in ihrem Reaktionsmuster im Vergleich zu gesunden Kontrollproband:innen auf allen Ebenen unterscheiden. Zur besseren Übersicht und Überprüfung hinsichtlich eines sich ergebenden Musters sind die Ergebnisse tabellarisch zusammengefasst. Die folgende Tabelle 5.1.1 stellt die mit dieser Arbeit erzielten Ergebnisse den bisher veröffentlichten Erkenntnissen, die bereits in Tabelle 2.3.1 gezeigt wurden, gegenüber. In der Tabelle nicht angegeben sind die Ergebnisse des P1N1-Spitzenwerts. P1N1 war in der IPS-Gruppe signifikant größer als in der NPAR-Gruppe und zeigte einen Trend zu einem größeren Wert als die Kontroll-Gruppe. Die Tabelle enthält nur statistisch signifikante Ergebnisse in Relation zu Kontroll-Proband:innen.

Tabelle 5.1.1: Erweitertes Schema der Reaktion auf trigeminale Stimuli bei Riechstörungen verschiedener Genese. Dargestellt sind bisher veröffentlichte Studienergebnisse, sowie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Die Angaben beziehen sich auf den Vergleich zu gesunden Proband:innen. Eigene Darstellung; *Amp.*=Amplitude, *IPS*=idiopathisches Parkinson-Syndrom, *Lat.*=Latenz, *NMP*=negatives Mukosapotenzial, *NPAR*=nicht-Parkinson-assoziierte Riechstörung, *OD*=Riechstörung (engl. *olfactory dysfunction*), *tEKP*=trigeminale ereigniskorrelierte Potenziale, ↑: gesteigert, ↓: vermindert, =: keine Unterschiede

	<i>Bisherige Studien</i>		Vorliegende Studie	
	<i>Erworbene OD</i>	<i>OD bei IPS</i>	NPAR-Gruppe	IPS-Gruppe
Periphere Reizantwort (NMP)	Amp. ↑ (Frasnelli et al., 2007b)	Bislang nicht untersucht	Amp. ↑ Lat. ↑	=
Zentrale Reizantwort (tEKP)	Amp. ↓ (Frasnelli et al., 2007b)	= (Barz et al., 1997)	=	=
Psychophysische Tests	↓ (Tremblay et al., 2017)	= (Tremblay et al., 2017)	=	=

Gut zu erkennen ist, dass sich im Ergebnis bei den IPS-Patient:innen im intranasalen trigeminalen System keine Unterschiede gegenüber Gesunden zeigen. Vorherige Studien haben dies ebenfalls berichtet (Barz et al., 1997; Tremblay et al., 2017). Die Ergebnisse bei NPAR-Patient:innen konnten mit dieser Arbeit bis auf die vergrößerte NMP-Amplitude nicht reproduziert werden. Bei der zentralen Reizantwort ist fraglich, inwiefern die tEKP in der Altersgruppe über 50 Jahren einen robusten Testparameter darstellen. Im Fall der psychophysischen Testung kann eine veränderte Voreinstellung nicht ausgeschlossen werden. Zusammenfassend kann die Annahme, die IPS- und NPAR-Gruppe würden sich auf allen Ebenen der Reizverarbeitung unterscheiden, nicht bestätigt werden. Es ergibt sich durch die unterschiedliche periphere Reizantwort dennoch ein Muster, das eine Differenzierung der Gruppen erlaubt.

5.1.2 Riechvermögen

Eine verminderte Riechfunktion galt als Ausschlusskriterium für die Kontroll-Gruppe. Sechs Proband:innen wurden von der weiteren Testung ausgeschlossen, da deren subjektive Einschätzung des Riechvermögens nicht mit dem Testergebnis übereinstimmte bzw. eine Riechminderung bis dahin nicht bemerkt wurde. Dies ist ein in der Literatur häufig beschriebenes Phänomen (Welge-Lüssen & Hummel, 2009a). Alle eingeschlossenen Kontroll-Proband:innen zeigten eine Normosmie.

Die IPS- und NPAR-Gruppe unterschieden sich im SDI-Gesamtwert und allen Einzelwerten jeweils signifikant von der Kontroll-Gruppe. Zudem war die NPAR-Gruppe in der Diskriminations-Testung signifikant besser als die IPS-Gruppe.

In der IPS-Gruppe waren jeweils 13 Personen hyp- und 7 anosmisch, sowie eine Person normosmisch. Diese Beobachtung stimmt mit der bisherigen Datenlage überein. Die Riechminderung ist ein seit langem dokumentiertes NMS der IPS-Erkrankung (Ansari & Johnson, 1975). Hyposmien sind häufiger beschrieben als Anosmien und lagen auch hier mehrheitlich vor (Rey et al., 2018). Alle drei Komponenten der Testung sind laut Literatur beeinträchtigt. In einer multizentrischen Studie mit 1226 Proband:innen mit Riechstörungen verschiedener Genese wurden im Vergleich von IPS-bedingten und postinfektiös bedingten Riechstörungen ähnliche Ergebnisse bei der Riechschwelle und Identifikation beobachtet. Die IPS-Patient:innen zeigten jedoch eine schlechtere Diskriminationsfähigkeit als die postinfektiösen Patient:innen (Whitcroft et al., 2017). Trotz der kleinen Stichprobengröße konnte in der vorliegenden Arbeit genau dieses Muster reproduziert werden.

Die Prävalenz der Riechstörungen beim IPS ist so hoch, dass vorgeschlagen wird, bei erhaltenem Riechvermögen die Diagnose zu überprüfen (Müller et al., 2002; Haehner et al., 2009). (Haehner, Boesveldt, et al., 2009; Müller, Reichmann, et al., 2002). Im vorliegenden Fall kann nicht ausgeschlossen werden, dass die normosmische Person mit IPS fehldiagnostiziert ist. Es wurde beschrieben, dass ca. 20 % der Parkinson-Patient:innen nicht korrekt diagnostiziert sind (Rizzo et al., 2016). Die Differentialdiagnose der Parkinson-Syndrome ist klinisch teilweise schwierig und deren Einteilung und Abgrenzung wissenschaftlich weiterhin umstritten (Rodríguez-Violante et al., 2017). Orientierend am erhaltenen Riechvermögen kämen differentialdiagnostisch das vaskulär induzierte Parkinson-Syndrom, die progressive supranukleare Blick-Parese oder die kortikobasale Degeneration in Frage. Bei diesen Erkrankungen treten keine oder nur minimale Riechstörungen auf (Doty, 2012).

Die NPAR-Gruppe bestand aus 20 Personen mit postinfektiöser und drei Personen mit sinunasaler Riechstörung. Bis auf drei anosmische Personen waren alle hyposmisch.

Außerdem haben zwölf Personen Par- oder Phantosmien geschildert. Dies sind deutlich mehr als in der IPS-Gruppe, in der nur drei Personen Par- oder Phantosmien beschrieben haben. Sowohl die überwiegende Hyposmie als auch die häufigen Par- und Phantosmien wurden in der Literatur zuvor beschrieben. Erklärt wird dies mit der vermutlich viralen Genese der postinfektiösen Riechstörung. Hierbei werden viele, jedoch nicht alle ORN im OE beschädigt und das Riechvermögen nimmt ab (Whitcroft et al., 2017). Durch die unvollständig aktivierten ORN werden „falsche“ Duftmuster weitergeleitet, was als Grund für die Par- bzw. Phantosmien gesehen wird (Welge-Lüssen & Hummel, 2009b).

Bei vier Personen der NPAR-Gruppe waren Parkinson-Erkrankungen in der Familie bekannt, Demenz-Erkrankungen bei zwei Personen. In der IPS-Gruppe lagen bei sechs Personen Parkinson-Erkrankungen und bei zwei Personen Demenz-Erkrankungen vor. In der Kontroll-Gruppe hingegen bestanden lediglich bei drei Personen Demenz-Erkrankungen in der Familie. Die familiäre Anamnese ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines IPS (Lill & Klein, 2017). Zusätzlich hat die olfaktorische Dysfunktion einen hohen Vorhersagewert für die spätere Entwicklung eines IPS (Haehner et al., 2007). Dies wurde u. a. in einer Längsschnittstudie mit 361 asymptomatischen Verwandten von IPS-Patient:innen untersucht. Deren Riechvermögen wurde getestet und die 40 Personen mit dem schlechtesten Ergebnis weiter beobachtet. Nach zwei Jahren hatten 10 % dieser Personen klinische Symptome, im Follow-Up nach fünf Jahren war bei fünf dieser Personen IPS diagnostiziert worden (Ponsen et al., 2004). Es ist nicht auszuschließen, dass bei den entsprechenden NPAR-Patient:innen in dieser Studie der Zusammenhang der Riechstörung mit einem Infekt der oberen Atemwege nur vermeintlich besteht und es sich eigentlich um eine idiopathische Riechstörung handelt, die Erstsymptom eines IPS oder einer Alzheimer-Demenz sein kann (Kondo et al., 2020). Möglich ist ebenfalls, dass zeitgleich eine postinfektiöse Riechstörung und eine prodromale IPS-Erkrankung vorliegt. Diese Fälle zeigen exemplarisch die mangelnde Spezifität der Riechstörungen und unterstreichen die Notwendigkeit einer besseren Abgrenzung.

5.1.3 Einflussfaktoren

5.1.3.1 Riechvermögen

Der SDI-Wert korrelierte mit der NMP-Amplitude. Hierbei muss beachtet werden, dass es sich um ein negatives Potenzial handelt und ein hoher negativer Wert einer starken Reizantwort entspricht. Der Zusammenhang ist demnach so zu interpretieren, dass eine verminderte Riechfunktion mit einer stärkeren peripheren trigeminalen Reizantwort korreliert. Dies ist bei Betrachtung der Ergebnisse plausibel, denn die NPAR-Gruppe zeigte signifikant größere Amplituden und eine schlechtere Riechfunktion als die Kontroll-Gruppe.

Ein inverser Zusammenhang vom SDI-Wert bestand zur Amplitude von P1 in Cz. Eine schlechtere Riechfunktion korrelierte also mit größeren P1-Amplituden in dieser Position, wobei beachtet werden muss, dass lediglich ein mittlerer ($\rho = -0,3$) und auf eine Ableitposition beschränkter Effekt vorliegt. Prinzipiell gibt es Hinweise in der Literatur, dass die Komponente P1 die Stärke der peripheren Aktivierung widerspiegelt (Rombaux et al., 2006b). Da auch in der vorliegenden Studie die Proband:innen mit verminderter Riechfunktion höhere NMP-Amplituden gezeigt haben, ist dies eine mögliche Erklärung. Diesbezüglich zu diskutierende Aspekte wurden bereits in den Kapiteln 5.1.1.2 und 5.1.1.3 dargelegt.

5.1.3.2 Depression

Unter den Kontroll-Proband:innen ergaben sich mittels BDI-FS milde depressive Symptome bei 8,3 % der Personen. In der NPAR-Gruppe zeigten 9,1 % milde und 4,5 % mittelschwere depressive Symptome. In der IPS-Gruppe waren es 14,3 % mit milden und jeweils 4,8 % mit mittelschweren bzw. schweren depressiven Symptomen. Leichte Unterschiede zwischen den Gruppen sind erkennbar, jedoch statistisch nicht signifikant geworden.

Depressionen bei IPS-Patient:innen sind in der Literatur vielfach beschrieben. Sie gelten ähnlich wie Hyposmie, REM-Schlafstörung und Obstipation als sensitives Frühsymptom der Erkrankung und sind bei ca. 40 % der Patient:innen klinisch signifikant (Schapira et al., 2017). In der vorliegenden Studie haben sich deutlich geringere Zahlen gezeigt. Eine mögliche Erklärung ist, dass alle teilnehmenden Patient:innen medikamentös eingestellt waren und depressive Symptome dadurch abgemildert wurden. Die Stichprobengröße ist außerdem klein. Die Anzahl der Proband:innen reicht für die explorative Untersuchung der intranasalen trigeminalen Sensorik aus, kann aber vermutlich keine Aussagen bezüglich der Häufigkeit spezifischer Symptome treffen. Wichtig zu beachten ist, dass es sich hinsichtlich der Grundgesamtheit von IPS-Patient:innen um keine repräsentative Stichprobe handelt. Eingeschlossen wurden nur Patient:innen im Stadium 1-3 nach Hoehn und Yahr. Diese sind weniger schwer erkrankt und weniger stark im alltäglichen Leben eingeschränkt, als Patient:innen in fortgeschritteneren Stadien. Weiterhin erforderte die Teilnahme an der Studie eine hohe Motivation und erheblichen Aufwand für die meisten Patient:innen. Es ist vorstellbar, dass Betroffene mit stärkeren depressiven Symptomen nicht teilgenommen haben und somit nicht erfasst wurden.

Für die NPAR-Gruppe gilt Ähnliches bezüglich der Prävalenz von Depressionen und den hier gemachten Beobachtungen. Laut Literatur zeigen ein Viertel bis ein Drittel der Patient:innen depressive Symptome (Croy, Nordin, et al., 2014). In der vorliegenden Studie sind die Zahlen geringer. Dies kann ähnlich wie in der IPS-Gruppe an der mangelnden Repräsentativität der Stichprobe liegen. Es wurde beschrieben, dass zu Beginn der Riechstörung depressive

Symptome häufiger vorliegen und danach abnehmen. Dies wird durch das Coping der Patient:innen erklärt (Croy, Nordin, et al., 2014). Die Dauer der Riechstörung in der NPAR-Gruppe betrug im Median 6 Monate, was einem kurzen Zeitraum entspricht. Demnach wären eher vermehrt höhere Punktwerte im BDI-FS erwartbar gewesen. Die beschriebenen Angaben aus der Literatur beziehen sich allerdings auf Riechstörungen generell, ohne Beachtung der Genese. In dieser Arbeit wurden fast ausschließlich Patient:innen mit postinfektiöser Riechstörung getestet. Deren Riechfunktion ist meist weniger stark vermindert und regeneriert sich besser als z. B. bei Betroffenen posttraumatischer Riechstörungen (Welge-Lüssen & Hummel, 2009b). Dies kann ein weiterer Grund für die gering ausgeprägte Depressivität sein. Die Punktzahl des BDI-FS korrelierte invers mit der Amplitude P1 in Pz. Bei höheren Punktzahlen zeigten sich also verminderte P1-Amplituden in Pz bzw. andersherum. Die Erklärung dafür ist unklar. Wie bereits mehrfach erläutert ist die Aussagekraft von P1 umstritten, wird jedoch eher exogener Stimulus-Attribution zugeordnet. Denkbar wäre, dass Depressivität die späteren Komponenten des tEKP beeinflusst, die u. a. der Bedeutungszuweisung und emotionalen Bewertung entsprechen. Damit kann die beobachtete Korrelation dennoch nicht erklärt werden, da depressive Symptome trotz mangelnder Signifikanz eher bei Proband:innen mit Riechstörungen auftraten und diese wiederum eher erhöhte P1-Amplituden zeigten.

5.1.3.3 Kognition

Der MoCA ist ein Screening-Instrument für leichte kognitive Einschränkungen. In der Originalpublikation zur Einführung des Tests wurden 26 Punkte als Cut-off-Wert definiert (Nasreddine et al., 2005). Die drei Gruppen zeigten jeweils Durchschnittswerte zwischen 26-27 Punkten. In der IPS-Gruppe zeigten 24 % leicht kognitive Einschränkungen, in der NPAR-Gruppe 26 % und in der Kontroll-Gruppe 33 %.

Der Anteil der IPS-Patient:innen mit auffälligen Ergebnissen entspricht den in der Literatur beschriebenen Werten. Leichte kognitive Einschränkungen sind schon in frühen Stadien bei ca. 25 % der Patient:innen feststellbar (Pfeiffer, 2016; Prell, 2018). (Pfeiffer, 2016; Prell, 2018). Es ist wichtig zu betonen, dass auffällige Ergebnisse im MoCA nicht als Diagnose einer kognitiven Störung gelten. Der Test ist ein validiertes Screening-Instrument mit hoher Sensitivität und Spezifität (Nasreddine et al., 2005). Für die Diagnosestellung einer leichten kognitiven Störung sowie einer Demenz bestehen jedoch feste diagnostische Kriterien. Auch im Rahmen von Parkinson-Erkrankung gelten für beides spezifische positive und negative Kriterien (Skorvanek et al., 2018). Dabei geht es u. a. darum, anderweitige Beschwerden, die sich auf die Ergebnisse im MoCA auswirken, zu identifizieren. Das sind z. B. Depressionen, Sehstörungen oder motorische Symptome wie verlangsamtes Sprechen.

Zwischen den Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Man hätte vermuten können, dass die Prävalenz kognitiver Einschränkungen in der IPS-Gruppe gegenüber beiden anderen Gruppen erhöht ist. Eine mögliche Erklärung für die fehlenden Unterschiede zwischen den Gruppen könnte sein, dass die Kognition beeinflussende Faktoren nicht kontrolliert wurden. Weiterhin gilt das Argument, das bereits bezüglich Depressionen angeführt wurde. Die Prävalenz und Schwere der kognitiven Einschränkungen steigen mit zunehmendem Alter und fortschreitender Krankheit. Bis zu 80 % der Parkinson-Erkrankten entwickeln nach zwanzigjähriger Krankheitsdauer eine Parkinson-Demenz (Pfeiffer, 2016). Patient:innen mit ausgeprägteren kognitiven Defiziten haben vermutlich nicht an der Studie teilgenommen.

An der Originalstudie zur Veröffentlichung des MoCA wird kritisiert, dass die als kognitiv gesund geltende Kontroll-Gruppe kulturell sehr homogen ist und einen hohen Bildungsstand aufweist. Die Autor:innen einer Meta-Analyse argumentieren, dass dadurch in heterogenen Gruppen eine hohe Rate falsch positiver Ergebnisse entsteht. Sie schlagen 23 Punkte als Cut-off-Wert vor (Carson et al., 2018). In der vorliegenden Arbeit wurde für Bildungsstand und verschiedene Einflussfaktoren, wie z. B. psychische Erkrankungen, nicht kontrolliert. Vermutlich liegen deshalb auch in der NPAR- und Kontroll-Gruppe mehrere falsch positive Resultate vor. Ziel der Durchführung des MoCA war allerdings nicht, Aussagen über die kognitive Leistung der Einzelpersonen zu treffen, sondern zu überprüfen, ob Gruppenunterschiede bestehen oder andere Messungen durch eventuelle kognitive Defizite beeinflusst werden. Mit den vorliegenden Ergebnissen lässt sich eine Verzerrung der weiteren Messwerte relativ sicher ausschließen.

5.1.3.4 Schmerzempfinden

Die Messung des Schmerzempfindens diente ähnlich wie die Kognitions-Testung der Überprüfung von Gruppenunterschieden und dem Ausschluss potenziell verzerrter Ergebnisse in der trigeminalen Testung. CO₂ als Stimulus ist ein chemosensorischer, aber auch schmerzhafter Reiz (Hummel et al., 1994). Bei der Messung der Schmerzschwelle mittels elektrischem Stimulator zeigte sich kein signifikanter Effekt der Gruppenzugehörigkeit. Dies stimmt überein mit existierenden Daten zur Schmerzschwelle von Parkinson-Patient:innen. Zwar wurde vielfach über die verminderte Schmerzschwelle bei Erkrankten berichtet, dies ist jedoch stark abhängig von der dopaminergen Medikation. Besonders in späteren Stadien nach langjähriger dopaminergener Therapie treten Wirkfluktuationen auf. Je nach Höhe des Dopaminspiegels im Serum liegen dann sogenannte On- oder Off-Phasen vor. In den Off-Phasen haben die Patient:innen ein dopaminerges Defizit. Nach Einnahme des Medikaments steigt

der Dopamin-Spiegel und die Patient:innen befinden sich in der On-Phase. Daraus ergeben sich erhebliche Unterschiede in der Symptomatik. Mehrere Studien und auch Meta-Analysen berichten, dass Patient:innen in der Off-Phase im Vergleich zu Gesunden eine herabgesetzte Schmerzschwelle zeigen. Im Vergleich dazu zeigen Patient:innen in der On-Phase überwiegend keinen Unterschied in der Schmerzempfindlichkeit gegenüber Kontroll-Proband:innen. Auf welche Weise die dopaminerge Medikation die Schmerzschwelle genau moduliert, ist unklar (Brefel-Courbon et al., 2013; Sung et al., 2018). Die in dieser Studie eingeschlossenen IPS-Patient:innen waren zum Zeitpunkt der Testungen alle medikamentös behandelt. Nur wenige wiesen bereits Wirkfluktuationen auf und diese befanden sich während der Untersuchungen jeweils in einer On-Phase.

5.1.3.5 IPS-Schweregrad

Die Einstufung laut Hoehn und Yahr, der Punktwert auf der UPDRS-Motorskala und die LEDD gelten als Parameter des Schweregrads der IPS-Erkrankung. Für keinen dieser Parameter oder die Erkrankungsdauer wurde ein Zusammenhang mit den Resultaten der psychophysischen Tests gefunden. Wie in den dazugehörigen Kapiteln bereits beschrieben, ist eine mögliche Erklärung, dass Patient:innen mit stärkerer kognitiver oder psychischer Betroffenheit nicht an der Studie teilgenommen haben. Bezüglich der Riechfunktion wurde auch in vorhergehenden Studien keine Korrelation mit der Erkrankungsdauer oder dem Schweregrad gefunden (Doty et al., 1988; Hawkes et al., 1997; Haehner et al., 2009). Diese Beobachtungen können hier bestätigt werden.

Verschiedene Korrelationen des Schweregrads wurden mit Messwerten der zentralen trigeminalen Reaktion gefunden. Dabei ergaben sich jedoch widersprüchliche Aussagen. Die LEDD korrelierte z. B. invers mit den Amplituden von P2 und N1P2 in Fz und suggeriert damit eine verminderte Reaktion bei höherem Schweregrad. Eine weitere inverse Korrelation bestand zwischen der LEDD und der Amplitude von N1 in Pz, was einer stärkeren Aktivierung bei höherem Schweregrad entspricht.

Die Anzahl der IPS-Patient:innen, deren tEKP-Messungen nach Überprüfung auf Artefakte weiter ausgewertet werden konnte, war niedrig und es lagen viele Ausreißer vor. Deshalb wurde die Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Trotzdem ist nicht auszuschließen, dass es sich mindestens teilweise um Scheinkorrelationen handelt.

5.1.4 Diskriminanzanalyse

Unter Einbezug der drei Variablen Riechschwelle, Geruchsdiskrimination und Latenz des NMP wurde die Gruppenzugehörigkeit für 80,0 % der Proband:innen korrekt ermittelt. Die Zuordnung zur IPS-Gruppe zeigte eine Sensitivität von 76,2 % und eine Spezifität von 87,7 %.

Die Variante der Diskriminanzanalyse, die lediglich auf den drei Bestandteilen der Riechtestung basierte, teilte nur 72,9 % der Fälle korrekt zu und hatte eine Sensitivität von 71,4 % sowie eine Spezifität von 83,7 % für die Erkennung der IPS-Patient:innen.

Hieran zeigt sich deutlich, dass das NMP zur Trennschärfe beitragen und die Sensitivität und Spezifität der chemosensorischen Testung erhöhen konnte. Beachtet werden muss, dass die große Zunahme der Sensitivität und Spezifität um ca. 5 % in der Bedeutung nicht überschätzt werden darf. Da die Stichprobe klein ist, ergibt die korrekte Zuordnung nur einer weiteren Person zur IPS-Gruppe eine prozentual große Verbesserung der Sensitivität.

Von der Vielzahl der getesteten trigeminalen Parameter (CO₂-Schwelle, periphere Latenz und Amplitude, zentrale Latenzen und Amplituden) hat allein die NMP-Latenz ein aussagekräftiges Messergebnis für die Gruppenunterscheidung gezeigt. Wie unter 5.1.1.5 dargelegt, ergibt sich somit durch Einbezug der peripheren Reizantwort ein Muster zur Differenzierung der Gruppen.

5.2 AUSBLICK

In der Forschung zur Frühdiagnostik und Entwicklung potenziell neuroprotektiver Therapien liegt ein Schwerpunkt auf der Erkennung von Patient:innen mit einer Parkinson-Erkrankung in der Prodromalphase. Die "International Parkinson and Movement Disorder Society" hat einen evidenz-basierten Kriterienkatalog erarbeitet, der helfen soll, diese Patient:innen zu identifizieren und prospektive Studien durchzuführen (Berg et al., 2015). Anhand vorhandener bzw. nicht vorhandener Risikofaktoren (z. B. Parkinson-Erkrankung in erstgradiger Verwandtschaft) oder klinischen Markern (z. B. REM-Schlafstörung, Riechverlust), die unterschiedlich stark gewichtet werden, wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass im jeweiligen Fall eine prodromale Parkinson-Erkrankung vorliegt oder nicht. Die Gewichtung der einzelnen Marker erfolgt anhand der jeweils in longitudinalen Studien ermittelten Sensitivität und Spezifität für die zukünftige Entwicklung eines motorisch diagnostizierbaren Parkinson-Syndroms. Unabhängig von trigeminaler Zusatzdiagnostik wurde die Gewichtung des Markers "Riechverlust" in der aktuellen Fassung des Kriterienkatalogs erhöht. Die aussagekräftigsten Marker sind die REM-Schlafstörung, die Dopamin-Transporter-Szintigraphie, die neurogene orthostatische Hypotension und der Riechverlust. Letzterer weist von allen gelisteten Markern die höchste Sensitivität auf (Heinzel et al., 2019).

Um für die Parkinson-Forschung relevant zu werden, müsste die intranasale trigeminale Testung in die Riechdiagnostik inkludiert werden und so deren Spezifität erhöhen. Vorstellbar wäre die Weiterentwicklung des aktuellen Markers "Riechverlust" bzw. "olfactory loss" zu "Riechverlust mit erhaltener trigeminaler Funktion" bzw. "olfactory loss with unimpaired trigeminal function".

Für die Etablierung des kombinierten Markers wären longitudinale Studien nötig. Erst kürzlich wurde in einer prospektiven Studie untersucht, inwiefern der beschriebene Kriterienkatalog helfen kann, in einer Kohorte von Patient:innen mit idiopathischer Hyposmie diejenigen zu identifizieren, bei denen eine prodromale Parkinson-Erkrankung vorliegt. Die Autor:innen konnten dessen Nutzen bestätigen (Marrero-González et al., 2020). Die Studie ist methodisch dahingehend limitiert, dass lediglich 25 Patient:innen und 18 Kontroll-Proband:innen untersucht wurden und das Follow-Up nur für durchschnittlich 4,7 Jahre erfolgte. Denkbar wäre, diese Studie mit ähnlichem Studien-Design mit mehr Proband:innen und einem längeren Follow-Up zu wiederholen und einen trigeminalen Marker in die Riechdiagnostik einzuschließen. Als Grundlage für eine praktische Anwendung ist ein standardisierter Test der intranasalen trigeminalen Funktion notwendig. Die Messung des NMP konnte in der vorliegenden Arbeit die Erkennung der Gruppenzugehörigkeit verbessern. Jedoch ist die Ableitung aufwendig und nur an sehr wenigen Standorten durchführbar.

Das CO₂-Schwellenmessgerät ist gegenüber den elektrophysiologischen Messungen weniger aufwendig in der Handhabung. Eine Verzerrung der Ergebnisse der CO₂-Schwellenmessung in der vorliegenden Arbeit kann nicht ausgeschlossen werden. Die Frage nach der Unterscheidbarkeit neurodegenerativer von anderen Riechstörungen mit dieser Methode bleibt demnach offen.

Ein sinnvolles Vorgehen wäre z. B. die Standardisierung der CO₂-Schwellenmessung mit einer großen Stichprobe mit gesunden Proband:innen und Patient:innen mit Riechstörungen verschiedener Genese und einer sorgfältigen Differenzierung nach Geschlecht und Altersgruppe. Das von Hummel et al. entwickelte automatisierte Gerät zur CO₂-Schwellenmessung ermöglicht eine schnelle, günstige und für die Patient:innen wenig anstrengende Testung (Hummel et al., 2016). In einer Studie von Masala et al. wurde bei 256 gesunden Proband:innen u. a. die CO₂-Schwelle mit dem beschriebenen und auch in der hier vorliegenden Studie genutzten Gerät ermittelt. Es konnte keine Korrelation der CO₂-Schwelle mit dem Alter oder dem Geschlecht der Proband:innen beobachtet werden. Allerdings wurden nur zwei Altersgruppen (19-30 Jahre und 30-69 Jahre) unterschieden (Masala et al., 2019). Eine Abnahme der trigeminalen Funktion ist zuvor in der Altersgruppe ab 50 Jahren berichtet worden (Frasnelli et al., 2007b). Eine zukünftige Studie müsste dies berücksichtigen und differenziertere Altersgruppen bilden. Wenn bestätigt wird, dass ein höheres Alter die Gruppenunterschiede zwischen Patient:innen und Gesunden verwischt (Rombaux et al., 2006b), wäre die Testung der trigeminalen Chemosensorik von geringem Nutzen. Denn das Parkinson-Syndrom ist eine Erkrankung mit besonders hoher Prävalenz in der älteren Bevölkerung (de Lau & Breteler, 2006).

Die Riechfunktion von NPAR-Patient:innen schwankt im Zeitverlauf. Mit der Regeneration des Riechvermögens bei der Mehrheit der postinfektiösen Riechstörungen verändert sich auch die Reaktion auf trigeminale Stimuli (Frasnelli et al., 2007b). Es macht also einen Unterschied, zu welchem Zeitpunkt man NPAR-Patient:innen untersucht. Die Riechfunktion der IPS-Patient:innen hingegen zeigt im Verlauf keine Schwankungen. Dies spricht eher gegen die trigeminale Reizantwort als robusten Test-Parameter. Jedoch wäre auch unter diesem Gesichtspunkt eine longitudinale Studie mit Untersuchung der Patient:innen an mehreren Zeitpunkten sinnvoll.

Es muss betont werden, dass weiterhin keine den Krankheitsprozess modulierende Intervention oder Therapie existiert. Die Feststellung der prodromalen Erkrankung dient der Erkennung von Patient:innen für Studien, die den Erfolg ebensolcher Interventionen untersuchen.

Das chemosensorische System von IPS-Patient:innen zeigt in zweierlei Hinsicht weiteren Forschungsbedarf. Die funktionelle Untersuchung kann, wie zuletzt dargelegt, helfen, die Spezifität der Riechstörungen in der Frühdiagnostik des IPS zu erhöhen.

Selbst wenn dieser Weg zukünftig keine Erfolge für die Diagnostik zeigt, bleibt die weitergehende Untersuchung der trigeminalen Chemosensorik bei IPS-Patient:innen interessant, da sie möglicherweise Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Krankheitsprozess erlaubt. Die zentrale Verarbeitung olfaktorischer Stimuli wurde bei IPS-Patient:innen bereits weiterführend untersucht. Hierbei wurden IPS-Patient:innen, Patient:innen mit anderen Riechstörungen und Gesunde hinsichtlich der zentralen Reaktion auf olfaktorische Stimuli getestet. Dafür wurde ein 64-Kanal-EEG abgeleitet, das dieselbe hohe zeitliche und eine deutlich verbesserte räumliche Auflösung gegenüber der Ableitung mit wenigen Kanälen darstellt. Dementsprechend können Aussagen über den räumlich-zeitlichen Verlauf der zentralen Verarbeitung getroffen werden. In genannter Studie konnten dabei verminderte Aktivierungen der IPS-Gruppe in spezifischen olfaktorischen Regionen wie dem entorhinalen Kortex beobachtet werden. Der piriforme und orbitofrontale Cortex und die Inselrinde, die als chemosensorische Integrationsareale gelten, zeigten keine Veränderungen (Iannilli et al., 2017). In der Vektor-Hypothese wird der Eintritt eines Pathogens u. a. über die Nasenschleimhaut und die anschließende Ausbreitung über das olfaktorische System vorgeschlagen (Klingelhoefer & Reichmann, 2017a). Aufgrund der engen Verknüpfungen würde man folglich eine Mitbeteiligung des Trigeminus-Nervs oder mindestens eine Veränderung der zentralen Netzwerke erwarten. Allerdings sind die trigeminalen Strukturen, wie mehrfach beschrieben, unabhängig von den verwendeten Methoden in bislang allen

Studien sowohl funktionell als auch morphologisch unauffällig gewesen (Barz et al., 1997; Braak et al., 2007; Chudler & Lu, 2008; Tremblay et al., 2017, 2018).

Worin unterscheidet sich das trigeminale System und was macht es weniger anfällig für den Krankheitsprozess? Es wäre aus pathophysiologischer Sicht interessant, mit dem räumlich hochauflösenden 64-Kanal-EEG erneut zu testen und trigeminale Stimuli hinzuzufügen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS) ist eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung mit weltweit steigender Inzidenz. Bislang existiert keine kausale Therapie. Die frühe Diagnostik ist essenziell, um Patient:innen für prospektive Studien zu identifizieren. Riechstörungen sind ein sehr sensibles, jedoch unspezifisches Frühsymptom. Untersuchungen deuten darauf hin, dass die trigeminale Chemosensorik beim IPS im Gegensatz zu anders bedingten Riechstörungen keine Veränderungen zeigt und die Spezifität des Riechverlusts erhöhen könnte. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich der trigeminalen Chemosensorik von IPS-Patient:innen, Patient:innen mit nicht-Parkinson-assoziierten Riechstörungen (NPAR) und Gesunden mittels elektrophysiologischer Methoden.

Methoden: Eine IPS-Gruppe (n=21), eine NPAR-Gruppe (n=24) und eine Kontroll-Gruppe (n=25) wurden hinsichtlich ihres Riechvermögens und der Reaktion auf intranasale CO₂-Stimuli verglichen. Die Messung erfolgte peripher mittels negativem Mukosapotenzial (NMP) und zentral durch die Ableitung von trigeminalen ereigniskorrelierten Potenzialen. Das Riechvermögen wurde mittels Sniffin' Sticks differenziert nach Geruchsschwelle, -diskrimination und -identifikation getestet. Begleitend wurde mit dem Montreal Cognitive Assessment die Kognition und mit dem Beck's Depression Inventory-Fast Screen das Vorliegen depressiver Symptome überprüft. Die Schmerzschwelle wurde anhand kutaner Elektrostimulation und die Empfindlichkeit für CO₂ mit einem halbautomatischen Schwellenmessgerät ermittelt.

Ergebnisse: Das NMP der NPAR-Gruppe war signifikant größer als das der Kontroll-Gruppe und verzögert gegenüber beiden Gruppen, während die IPS- und Kontroll-Gruppe sich voneinander nicht unterschieden (IPS: n=18, NPAR: n=14, Kontrollen: n=20). Zentral zeigte die IPS-Gruppe eine signifikant erhöhte Spitze-zu-Spitze-Amplitude der ereigniskorrelierten Potenziale gegenüber der NPAR-Gruppe (IPS: n=13, NPAR: n=21, Kontrollen: n=17). Der Riechtest bestätigte einen Riechverlust in der IPS- und NPAR-Gruppe und normales Riechvermögen in der Kontroll-Gruppe. Keiner der weiteren psychophysischen Tests zeigte signifikante Gruppenunterschiede. Eine Diskriminanzanalyse konnte basierend auf der NMP-Latenz, der Geruchsschwelle und -diskrimination die Gruppenzugehörigkeit in 80 % der Fälle korrekt ermitteln und die Spezifität gegenüber der alleinigen Riechtestung erhöhen.

Schlussfolgerung: Die Annahme, dass sich die trigeminale Chemosensorik von IPS- und NPAR-Patient:innen unterscheidet und die Spezifität der Riechtestung verbessert, hat sich bestätigt. Die Untersuchung der trigeminalen Chemosensorik beim IPS mit einer Methode mit hoher räumlicher Auflösung könnte das Verständnis der Pathophysiologie weiter verbessern. Für die Etablierung eines kombinierten olfaktorisch-trigeminalen Markers in der Parkinson-Forschung sind longitudinale Studien ein notwendiger nächster Schritt.

6.1 SUMMARY

Introduction: Idiopathic Parkinson's Disease (IPD) is a chronically progressive neurodegenerative disease that is still lacking causal therapy. Early diagnosis is crucial to identify patients at an early stage of the disease and include them in neuroprotective trials. Olfactory loss as an early symptom is very sensitive but unspecific. Studies have shown an unimpaired trigeminal chemosensory system in IPD patients in contrast to patients with non-Parkinsonian olfactory dysfunction (NPOD), which could help to differentiate them. This study used electrophysiological methods to compare the intranasal trigeminal system in IPD patients, NPOD patients and healthy controls (HC).

Methods: IPD patients (n=21), NPOD patients (n=24) and HC (n=25) were tested regarding their olfactory function and reaction to intranasal stimulation with CO₂. Peripheral responses were assessed by measuring the negative mucosa potential (NMP), central responses were obtained by measuring event-related potentials. Olfactory function was tested using Sniffin' Sticks for olfactory threshold, discrimination and identification. Additionally, participants were tested with Montreal Cognitive Assessment and Beck's Depression Inventory-Fast Screen. Pain threshold and CO₂-threshold were measured using cutaneous electrical stimulation and an automated device, respectively.

Results: NPOD patients showed significantly prolonged NMP latencies compared to HC and significantly larger NMP amplitudes compared to both other groups, while differences between IPD and NPOD patients were not observed (IPD: n=18, NPOD: n=14, HC: n=20). IPD patients showed significantly larger peak-to-peak-amplitudes in event-related potentials compared to NPOD patients (IPD: n=13, NPOD: n=21, HC: n=17). Olfactory loss was confirmed for IPD and NPOD patients in contrast to HC that had normal olfaction. None of the further tests showed any significant differences between groups. Discriminant analysis could predict group membership for 80 % of the participants by considering NMP latency, olfactory threshold and discrimination. The accuracy in predicting group membership was improved by including NMP latency.

Conclusion: Differences in the trigeminal chemosensory system between IPD and NPOD patients could be confirmed with this study. Furthermore, improvement in accurately identifying IPD patients using trigeminal testing was shown. Future studies using methods with high spatial resolution could help in better understanding chemosensory processing and pathophysiology in IPD patients. A chemosensory marker combining olfactory and trigeminal

measurements could be of possible use in future IPD research. Therefore, prospective studies including trigeminal testing are necessary to assess the predictive value of a combined marker.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Albrecht, J., Kopietz, R., Frasnelli, J., Wiesmann, M., Hummel, T., & Lundström, J. N. (2010). The neuronal correlates of intranasal trigeminal function—an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Research Reviews*, *62*(2), 183–196. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.11.001>
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 266–271. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90107-L](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L)
- Amoore, J. E. (1967). Specific anosmia: a clue to the olfactory code. *Nature*, *214*(5093), 1095–1098. <https://doi.org/10.1038/2141095a0>
- Ansari, K. A., & Johnson, A. (1975). Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Journal of Chronic Diseases*, *28*(9), 493–497. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(75\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0021-9681(75)90058-2)
- AWMF, & DGN (Hrsg.). (2016). *S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom (030/010)*. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-010.html>
- Bähr, M., & Frotscher, M. (2014). *Neurologisch-topische Diagnostik / Anatomie - Funktion - Klinik* (10. Auflage). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-99152>
- Barz, S., Hummel, T., Pauli, E., Majer, M., Lang, C. J., & Kobal, G. (1997). Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*, *49*(5), 1424–1431. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.5.1424>
- Bauer, H. (1984). *Experimentelle Elektroenzephalographie: Registrierung und Analyse des Elektroenzephalogramms in der physiologischen Psychologie*. Huber.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2000). *Manual for the Beck Depression Inventory-FastScreen for Medical Patients*. Psychological Corporation.
- Behrends, J. C. (2017). Sinnesphysiologie: Funktionsprinzipien und somatoviszzerale Sensibilität. In J. C. Behrends, *Physiologie* (3. Auflage, S. 615–616). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-004-132217>
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2015).

- MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1600–1611.
<https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Berger, H. (1932). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 97(1), 6–26. <https://doi.org/10.1007/BF01815532>
- Blonder, L. X. (2018). Historical and cross-cultural perspectives on Parkinson's disease. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 15(3).
<https://doi.org/10.1515/jcim-2016-0065>
- Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. A., Albin, R. L., & Frey, K. A. (2010). Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, 133(6), 1747–1754.
<https://doi.org/10.1093/brain/awq079>
- Bohnen, N. I., Studenski, S. A., Constantine, G. M., & Moore, R. Y. (2008). Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. *European Journal of Neurology*, 15(7), 685–691.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02148.x>
- Borsook, D. (2012). Neurological diseases and pain. *Brain*, 135(2), 320–344.
<https://doi.org/10.1093/brain/awr271>
- Boyle, J. A., Frasnelli, J., Gerber, J., Heinke, M., & Hummel, T. (2007). Cross-modal integration of intranasal stimuli: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, 149(1), 223–231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.06.045>
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2010). Pathophysiologie des sporadischen Morbus Parkinson. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 78(S01), 2–4. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245179>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Braak, H., Sastre, M., Bohl, J. R. E., Vos, R. A. I. de, & Del Tredici, K. (2007). Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathologica*, 113(4), 421–429. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0193-x>

- Brefel-Courbon, C., Ory-Magne, F., Thalamas, C., Payoux, P., & Rascol, O. (2013). Nociceptive brain activation in patients with neuropathic pain related to Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *19*(5), 548–552. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.02.003>
- Buddhala, C., Loftin, S. K., Kuley, B. M., Cairns, N. J., Campbell, M. C., Perlmutter, J. S., & Kotzbauer, P. T. (2015). Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *2*(10), 949. <https://doi.org/10.1002/acn3.246>
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage*, *42*(2), 498–502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.004>
- Cain, W. S., & Murphy, C. L. (1980). Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature*, *284*(5753), 255–257. <https://doi.org/10.1038/284255a0>.
- Camicioli, R., Moore, M. M., Kinney, A., Corbridge, E., Glassberg, K., & Kaye, J. A. (2003). Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *18*(7), 784–790. <https://doi.org/10.1002/mds.10444>
- Carson, N., Leach, L., & Murphy, K. J. (2018). A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(2), 379–388. <https://doi.org/10.1002/gps.4756>
- Chartier, S., & Duyckaerts, C. (2018). Is Lewy pathology in the human nervous system chiefly an indicator of neuronal protection or of toxicity? *Cell and Tissue Research*, *373*(1), 149–160. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2854-6>
- Chudler, E. H., & Dong, W. K. (1995). The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*, *60*(1), 3–38. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00172-b](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00172-b)
- Chudler, E. H., & Lu, Y. (2008). Nociceptive behavioral responses to chemical, thermal and mechanical stimulation after unilateral, intrastriatal administration of 6-hydroxydopamine. *Brain research*, *1213*, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.053>
- Coates, E. L. (2001). Olfactory CO₂ chemoreceptors. *Respiration Physiology*, *129*(1–2), 219–229.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. Aufl.). Erlbaum.

- Croy, I., & Hummel, T. (2017). Olfaction as a marker for depression. *Journal of Neurology*, 264(4), 631–638. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8227-8>
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chemical Senses*, 39(3), 185–194. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
- Croy, I., Schulz, M., Blumrich, A., Hummel, C., Gerber, J., & Hummel, T. (2014). Human olfactory lateralization requires trigeminal activation. *NeuroImage*, 98, 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.004>
- Cury, R. G., Carvalho, M. de J., Lasteros, F. J. L., Dias, A. E., dos Santos Ghilardi, M. G., Paiva, A. R. B., Coutinho, A. M., Buchpiguel, C. A., Teixeira, M. J., Barbosa, E. R., & Fonoff, E. T. (2018). Effects of Subthalamic Stimulation on Olfactory Function in Parkinson Disease. *World Neurosurgery*, 114, e559–e564. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.033>
- Daiber, P., Genovese, F., Schriever, V. A., Hummel, T., Möhrle, F., & Frings, S. (2013). Neuropeptide receptors provide a signalling pathway for trigeminal modulation of olfactory transduction. *The European Journal of Neuroscience*, 37(4), 572–582. <https://doi.org/10.1111/ejn.12066>
- Damm, M. (2009). Sinunasale Dysosmien. In A. Welge-Lüssen & T. Hummel (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen / Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen* (S. 61–76). Thieme.
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M.-P., Klussmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., & Hummel, T. (2004). Riechstörungen. Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO*, 52(2), 112–120. <https://doi.org/10.1007/s00106-003-0877-z>
- Danzer, K. (2007). *Die Beteiligung verschiedener α -Synuklein Oligomere in der Entstehung der Parkinson Krankheit*. Universität Ulm, Fakultät für Naturwissenschaften.
- de Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525–535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
- Deeb, J., Shah, M., Muhammed, N., Gunasekera, R., Gannon, K., Findley, L. J., & Hawkes, C. H. (2010). A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease.

- QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 103(12), 941–952.
<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq142>
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2016). Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 42(1), 33–50. <https://doi.org/10.1111/nan.12298>
- Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G. M., Hardy, J., Leverenz, J. B., Del Tredici, K., Wszolek, Z. K., & Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1150–1157. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70238-8)
- Doder, M., Rabiner, E. A., Turjanski, N., Lees, A. J., & Brooks, D. J. (2003). Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction. *Neurology*, 60(4), 601. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000031424.51127.2B>
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A., & Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
- Doty, R. L. (2008). The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: Is it viable? *Annals of Neurology*, 63(1), 7–15. <https://doi.org/10.1002/ana.21327>
- Doty, R. L. (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of disease*, 46(3), 527–552. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.026>
- Doty, R. L. (2017). Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *The Lancet. Neurology*, 16(6), 478–488. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30123-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30123-0)
- Doty, R. L., Brugger, W. E., Jurs, P. C., Orndorff, M. A., Snyder, P. J., & Lowry, L. D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & Behavior*, 20(2), 175–185. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(78\)90070-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(78)90070-7)
- Doty, R. L., Deems, D. A., & Stellar, S. (1988). Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38(8), 1237–1244. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.8.1237>

- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: changes with age. *Science (New York, N.Y.)*, 226(4681), 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>
- Duda, J. E., Shah, U., Arnold, S. E., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (1999). The Expression of α -, β -, and γ -Synucleins in Olfactory Mucosa from Patients with and without Neurodegenerative Diseases. *Experimental Neurology*, 160(2), 515–522. <https://doi.org/10.1006/exnr.1999.7228>
- Fazl, A., & Fleisher, J. (2018). Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Seminars in Pediatric Neurology*, 25, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.12.005>
- Finger, T. E., & Böttger, B. (1993). Peripheral peptidergic fibers of the trigeminal nerve in the olfactory bulb of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 334(1), 117–124. <https://doi.org/10.1002/cne.903340110>
- Frasnelli, J., & Hummel, T. (2007). Interactions between the chemical senses: Trigeminal function in patients with olfactory loss. *International Journal of Psychophysiology*, 65(3), 177–181. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.03.007>
- Frasnelli, J., Hummel, T., & Shustermann, D. (2014). Clinical Disorders of the Trigeminal System. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Management of smell and taste disorders / a practical guide for clinicians* (S. 138–146). Thieme.
- Frasnelli, J., & Manescu, S. (2017). The Intranasal Trigeminal System. In A. Buettner (Hrsg.), *Springer Handbook of Odor* (S. 113–114). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0_46
- Frasnelli, J., Schuster, B., & Hummel, T. (2007a). Subjects with congenital anosmia have larger peripheral but similar central trigeminal responses. *Cerebral Cortex*, 17(2), 370–377. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj154>
- Frasnelli, J., Schuster, B., & Hummel, T. (2007b). Interactions between Olfaction and the Trigeminal System: What Can Be Learned from Olfactory Loss. *Cerebral Cortex*, 17(10), 2268–2275. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl135>
- Frasnelli, J., Schuster, B., & Hummel, T. (2010). Olfactory dysfunction affects thresholds to trigeminal chemosensory sensations. *Neuroscience Letters*, 468(3), 259–263. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.11.008>

- Frasnelli, J., Schuster, B., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Chemosensory specific reduction of trigeminal sensitivity in subjects with olfactory dysfunction. *Neuroscience*, *142*(2), 541–546. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.005>
- Freiherr, J., Wiesmann, M., & Witt, M. (2014). Functional Anatomy of the Olfactory System II: Central Relays, Pathways, and Their Function. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Management of smell and taste disorders / a practical guide for clinicians* (S. 27–38). Thieme.
- Fullard, M. E., Morley, J. F., & Duda, J. E. (2017). Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin*, *33*(5), 515–525. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0170-x>
- Garcia-Ruiz, P. J., Chaudhuri, K. R., & Martinez-Martin, P. (2014). Non-motor symptoms of Parkinson's disease- A review...from the past. *Journal of the Neurological Sciences*, *338*(1), 30–33. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.002>
- Genovese, F., Bauersachs, H. G., Gräßler, I., Kupke, J., Magin, L., Daiber, P., Sertel-Nakajima, Möhrlen, F., Messlinger, K., & Frings, S. (2017). Possible role of calcitonin gene-related peptide in trigeminal modulation of glomerular microcircuits of the rodent olfactory bulb. *European Journal of Neuroscience*, *45*(4), 587–600. <https://doi.org/10.1111/ejn.13490>
- Gerlach, M., Reichmann, H., & Riederer, P. (2001). *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie* (2. Aufl.). Springer.
- Gerlach, M., Reichmann, H., & Riederer, P. (2007). *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie* (4. Aufl.). Springer.
- Gerloff, C. (2005). Ereignis-korrelierte Potenziale (EKP). In M. Stöhr, J. Dichgans, U. W. Buettner, & C. W. Hess (Hrsg.), *Evozierte Potenziale: SEP — VEP — AEP — EKP — MEP* (S. 499–537). Springer. https://doi.org/10.1007/3-540-26659-3_7
- Graefe, K. H. (2016). Therapie des Parkinson-Syndroms. In K. H. Graefe, W. K. Lutz, & H. Bönisch (Hrsg.), *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie* (2., vollständig überarbeitete Auflage, S. 317–319). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-003-129299>
- Gudziol, H., Schubert, M., & Hummel, T. (2001). Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, *63*(2), 72–75. <https://doi.org/10.1159/000055713>

- Guzzi, G., Della Torre, A., Chirchiglia, D., Volpentesta, G., & Lavano, A. (2016). Critical reappraisal of DBS targeting for movement disorders. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 60(2), 181–188.
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., Johnston, A. N., Mellick, G. D., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – A multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(7), 490–494. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.005>
- Haehner, A., & Duda, J. E. (2014). Neurologic Diseases and Olfactory Disorders. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Management of smell and taste disorders / a practical guide for clinicians* (S. 126–137). Thieme.
- Haehner, A., & Heckmann, J. G. (2009). Riech- und Schmeckstörungen bei neurologischen Erkrankungen. In A. Welge-Lüssen & T. Hummel (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen / Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen* (S. 107–121). Thieme.
- Haehner, A., Hummel, T., Hummel, C., Sommer, U., Junghanns, S., & Reichmann, H. (2007). Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(6), 839–842. <https://doi.org/10.1002/mds.21413>
- Haehner, A., Maboche, W., Baptista, R. B., Storch, A., Reichmann, H., & Hummel, T. (2013). Selective hyposmia in Parkinson's disease? *Journal of Neurology*, 260(12), 3158–3160. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7153-2>
- Haehner, A., Masala, C., Walter, S., Reichmann, H., & Hummel, T. (2019). Incidence of Parkinson's disease in a large patient cohort with idiopathic smell and taste loss. *Journal of Neurology*, 266(2), 339–345. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9135-x>
- Haehner, A., Tosch, C., Wolz, M., Klingelhoefer, L., Fauser, M., Storch, A., Reichmann, H., & Hummel, T. (2013). Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 8(4), e61680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061680>
- Han, P., Mann, S., Raue, C., Warr, J., & Hummel, T. (2018). Pepper with and without a sting: Brain processing of intranasal trigeminal and olfactory stimuli from the same source. *Brain Research*, 1700, 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.07.010>
- Han, P., Schriever, V. A., Peters, P., Olze, H., Uecker, F. C., & Hummel, T. (2018). Influence of Airflow Rate and Stimulus Concentration on Olfactory Event-Related Potentials

- (OERP) in Humans. *Chemical Senses*, 43(2), 89–96.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjx072>
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33(6), 599–614.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x>
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2009). Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 615–622.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04365.x>
- Hawkes, C. H., Shephard, B. C., & Daniel, S. E. (1997). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62(5), 436–446.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.62.5.436>
- Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., & Postuma, R. B. (2019). Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 34(10), 1464–1470. <https://doi.org/10.1002/mds.27802>
- Hilker, R., Schweitzer, K., Coburger, S., Ghaemi, M., Weisenbach, S., Jacobs, A. H., Rudolf, J., Herholz, K., & Heiss, W.-D. (2005). Nonlinear Progression of Parkinson Disease as Determined by Serial Positron Emission Tomographic Imaging of Striatal Fluorodopa F 18 Activity. *Archives of Neurology*, 62(3), 378–382.
<https://doi.org/10.1001/archneur.62.3.378>
- Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., & Zalutsky, R. (2007). How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology*, 68(5), 326.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
- Hornung, D. E., & Rawson, N. E. (2014). Functional Anatomy of the Olfactory System I: From the Nasal Cavity to the Olfactory Bulb. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Management of smell and taste disorders / a practical guide for clinicians* (S. 10–26). Thieme.
- Huisman, E., Uylings, H. B. M., & Hoogland, P. V. (2004). A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 19(6), 687–692.
<https://doi.org/10.1002/mds.10713>

- Huisman, E., Uylings, H. B. M., & Hoogland, P. V. (2008). Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(10), 1407–1413. <https://doi.org/10.1002/mds.22009>
- Hummel, T., Barz, S., Lötsch, J., Roscher, S., Kettenmann, B., & Kobal, G. (1996). Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity. *Chemical Senses*, 21(1), 75–79. <https://doi.org/10.1093/chemse/21.1.75>
- Hummel, T., Barz, S., Pauli, E., & Kobal, G. (1998). Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 108(2), 208–217. [https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)00074-9](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00074-9)
- Hummel, T., Doty, R. L., & Yousem, D. M. (2005). Functional MRI of Intranasal Chemosensory Trigeminal Activation. *Chemical Senses*, 30(suppl_1), i205–i206. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh186>
- Hummel, T., Futschik, T., Frasnelli, J., & Hüttenbrink, K.-B. (2003). Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicology Letters*, 140–141, 273–280. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00078-X)
- Hummel, T., Gruber, M., Pauli, E., & Kobal, G. (1994). Chemo-somatosensory event-related potentials in response to repetitive painful chemical stimulation of the nasal mucosa. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92(5), 426–432. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90020-5)
- Hummel, T., Kaehling, C., & Grosse, F. (2016). Automated assessment of intranasal trigeminal function. *Rhinology*, 54(1), 27–31. <https://doi.org/10.4193/Rhin15.002>
- Hummel, T., & Kobal, G. (1992). Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 84(1), 84–89. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90070-r](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90070-r)
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>

- Husner, A., Frasnelli, J., Welge-Lüssen, A., Reiss, G., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Loss of trigeminal sensitivity reduces olfactory function. *The Laryngoscope*, *116*(8), 1520–1522. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000225946.37489.4c>
- Iannilli, E., Stephan, L., Hummel, T., Reichmann, H., & Haehner, A. (2017). Olfactory impairment in Parkinson's disease is a consequence of central nervous system decline. *Journal of Neurology*, *264*(6), 1236–1246. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8521-0>
- Iannilli, E., Wiens, S., Arshamian, A., & Seo, H.-S. (2013). A spatiotemporal comparison between olfactory and trigeminal event-related potentials. *NeuroImage*, *77*, 254–261. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.057>
- Jasper, H. H. (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *10*(2), 370–375. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(58\)90053-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(58)90053-1)
- Jellinger, K. A. (1991). Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Molecular and Chemical Neuropathology*, *14*(3), 153–197. <https://doi.org/10.1007/BF03159935>
- Jellinger, K. A. (2009). Olfactory bulb α -synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathologica*, *117*(2), 215–216. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0454-3>
- Jellinger, K. A. (2015). Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *Journal of Neural Transmission*, *122*(10), 1429–1440. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1405-5>
- Jellinger, K. A. (2018). Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? *Journal of Neural Transmission*, *126*(4), 423–431. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1898-9>
- Jost, W., & Reichmann, H. (2016). Die Komplexität des Parkinson-Syndroms. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, *84*(S 01), S1–S2. <https://doi.org/10.1055/s-0042-100725>
- Katzenschlager, R., & Lees, A. J. (2004). Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Current Opinion in Neurology*, *17*(4), 417–423. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000137531.76491.c2>
- Kim, H.-S., Cheon, S.-M., Seo, J.-W., Ryu, H.-J., Park, K.-W., & Kim, J. W. (2013). Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: Comparison with normal

- elderly. *Journal of the Neurological Sciences*, 324(1), 70–73.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.10.004>
- Kleemann, A. M., Albrecht, J., Schöpf, V., Haegler, K., Kopietz, R., Hempel, J. M., Linn, J., Flanagan, V. L., Fesl, G., & Wiesmann, M. (2009). Trigeminal perception is necessary to localize odors. *Physiology & Behavior*, 97(3), 401–405.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.013>
- Klingelhofer, L., & Reichmann, H. (2017a). Aszensionshypothese beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *Aktuelle Neurologie*, 44(03), 170–179. <https://doi.org/10.1055/s-0043-101907>
- Klingelhofer, L., & Reichmann, H. (2017b). Parkinson's disease as a multisystem disorder. *Journal of Neural Transmission*, 124(6), 709–713. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1692-0>
- Kobal, G. (1981). *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Thieme.
- Kobal, G. (1985). Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain*, 22(2), 151–163. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(85\)90175-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(85)90175-7)
- Kobal, G., & Hummel, C. (1988). Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 71(4), 241–250.
[https://doi.org/10.1016/0168-5597\(88\)90023-8](https://doi.org/10.1016/0168-5597(88)90023-8)
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). „Sniffin' sticks“: screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222–226.
- Kobal, G., & Plattig, K. H. (1978). Methodische Anmerkungen zur Gewinnung olfaktorischer EEG-Antworten des wachen Menschen. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete*, 9(3), 135–145.
- Kollindorfer, K., Kowalczyk, K., Frasnelli, J., Hoche, E., Unger, E., Mueller, C. A., Krajnik, J., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2015). Same Same but Different. Different Trigeminal Chemoreceptors Share the Same Central Pathway. *PLoS ONE*, 10(3), e0121091.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121091>

- Kondo, K., Kikuta, S., Ueha, R., Suzukawa, K., & Yamasoba, T. (2020). Age-Related Olfactory Dysfunction: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*, 208. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00208>
- Kopell, B. H., Rezai, A. R., Chang, J. W., & Vitek, J. L. (2006). Anatomy and physiology of the basal ganglia: Implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*(14), S238–S246. <https://doi.org/10.1002/mds.20958>
- Kordower, J. H., Chu, Y., Hauser, R. A., Freeman, T. B., & Olanow, C. W. (2008). Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nature Medicine*, *14*(5), 504–506. <https://doi.org/10.1038/nm1747>
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(12), a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W., & Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science (New York, N.Y.)*, *219*(4587), 979–980.
- Lill, C. M., & Klein, C. (2017). Epidemiologie und Ursachen der Parkinson-Erkrankung. *Der Nervenarzt*, *88*(4), 345–355. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0288-0>
- Liu, A. K. L., Chang, R. C.-C., Pearce, R. K. B., & Gentleman, S. M. (2015). Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, *129*(4), 527–540. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1392-5>
- Livermore, A., Hummel, T., & Kobal, G. (1992). Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *83*(3), 201–210. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90145-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90145-8)
- Luhmann, H. J. (2018). Basalganglien: Struktur, Funktion, Symptome. In H.-C. Pape, A. Kurtz, & S. Silbernagl (Hrsg.), *Physiologie* (8., unveränderte Auflage, S. 850–857). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-149284>
- Lundström, J. N., Boesveldt, S., & Albrecht, J. (2010). Central Processing of the Chemical Senses: An Overview. *ACS Chemical Neuroscience*, *2*(1), 5–16. <https://doi.org/10.1021/cn1000843>

- Manfredsson, F. P., Luk, K. C., Benskey, M. J., Gezer, A., Garcia, J., Kuhn, N. C., Sandoval, I. M., Patterson, J. R., O'Mara, A., Yonkers, R., & Kordower, J. H. (2018). Induction of alpha-synuclein pathology in the enteric nervous system of the rat and non-human primate results in gastrointestinal dysmotility and transient CNS pathology. *Neurobiology of Disease*, *112*, 106–118. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.01.008>
- Maresh, A., Rodriguez Gil, D., Whitman, M. C., & Greer, C. A. (2008). Principles of Glomerular Organization in the Human Olfactory Bulb – Implications for Odor Processing. *PLoS ONE*, *3*(7), e2640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002640>
- Marin, C., Laxe, S., Langdon, C., Berenguer, J., Lehrer, E., Mariño-Sánchez, F., Alobid, I., Bernabeu, M., & Mullol, J. (2017). Olfactory function in an excitotoxic model for secondary neuronal degeneration: Role of dopaminergic interneurons. *Neuroscience*, *364*, 28–44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.008>
- Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Haehner, A., Hummel, T., & Mullol, J. (2018). Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, *18*(8), 42. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4>
- Marras, C., Goldman, S., Smith, A., Barney, P., Aston, D., Comyns, K., Korell, M., Langston, J. W., Ross, G. W., & Tanner, C. M. (2005). Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *20*(6), 687–693. <https://doi.org/10.1002/mds.20389>
- Marrero-González, P., Iranzo, A., Bedoya, D., Serradell, M., Niñerola-Baizán, A., Perissinotti, A., Gaig, C., Vilaseca, I., Alobid, I., Santamaría, J., & Mullol, J. (2020). Prodromal Parkinson disease in patients with idiopathic hyposmia. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10048-6>
- Masala, C., Käehling, C., Fall, F., & Hummel, T. (2019). Correlation between olfactory function, trigeminal sensitivity, and nasal anatomy in healthy subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *276*(6), 1649–1654. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05367-y>
- Mattle, H., Mumenthaler, M., & Schroth, G. (2015). Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden. In H. Mattle & M. Mumenthaler (Hrsg.), *Kurzlehrbuch Neurologie* (4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, S. 88–98). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-003-120844>

- Migneault-Bouchard, C., Hsieh, J. W., Hugentobler, M., Frasnelli, J., & Landis, B. N. (2019). Chemosensory decrease in different forms of olfactory dysfunction. *Journal of Neurology*, 267(1), 138–143. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09564-x>
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, 50(4), 381–425. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(96\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(96)00042-1)
- Moreno, C. B., Hernández-Beltrán, N., Munévar, D., & Gutiérrez-Alvarez, A. M. (2012). Central neuropathic pain in Parkinson's disease. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 27(8), 500–503. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.08.001>
- Mueller, A., Abolmaali, N. D., Hakimi, A. R., Gloeckler, T., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2005). Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *Journal of Neural Transmission*, 112(10), 1363–1370. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0280-x>
- Müller, A., Müngersdorf, M., Reichmann, H., Strehle, G., & Hummel, T. (2002). Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *Journal of Clinical Neuroscience*, 9(5), 521–524. <https://doi.org/10.1054/jocn.2001.1071>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nordin, S., & Tuorila, H. (2014). Loss of Smell and Taste: Epidemiology and Impact on Quality of Life. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Management of smell and taste disorders / a practical guide for clinicians* (S. 1–8). Thieme.
- Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., ... Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement Disorders*, 32(9), 1264–1310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>
- Oleszkiewicz, A., Schultheiss, T., Schriever, V. A., Linke, J., Cuevas, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2018). Effects of “trigeminal training” on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275(7), 1783–1788. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4993-5>

- Ondo, W. G., & Lai, D. (2005). Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(4), 471–475. <https://doi.org/10.1002/mds.20365>
- Pan-Montojo, F., Anichtchik, O., Dening, Y., Knels, L., Pursche, S., Jung, R., Jackson, S., Gille, G., Spillantini, M. G., Reichmann, H., & Funk, R. H. W. (2010). Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PloS One*, 5(1), e8762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008762>
- Parkinson, J. (2002). An Essay on the Shaking Palsy (1817). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), 223–236. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Paschen, L., Schmidt, N., Wolff, S., Cnyrim, C., Eimeren, T. van, Zeuner, K. E., Deuschl, G., & Witt, K. (2015). The olfactory bulb volume in patients with idiopathic Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 22(7), 1068–1073. <https://doi.org/10.1111/ene.12709>
- Paulsen, F., & Waschke, J. (Hrsg.). (2010). *Atlas der Anatomie des Menschen. Bd. 3: Kopf, Hals und Neuroanatomie* (23. Aufl.). Elsevier, Urban & Fischer.
- Pause, B. M., & Krauel, K. (2000). Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors. *International Journal of Psychophysiology*, 36(2), 105–122. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00105-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00105-1)
- Pause, B. M., Sojka, B., Krauel, K., & Ferstl, R. (1996). The nature of the late positive complex within the olfactory event-related potential (OERP). *Psychophysiology*, 33(4), 376–384. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb01062.x>
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22(Suppl 1), S119–S122. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
- Philpott, C., & DeVere, R. (2014). Postinfectious and Post-Traumatic Olfactory Disorders. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Management of smell and taste disorders / a practical guide for clinicians* (S. 91–105). Thieme.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L. F., Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 56(2), 173–181. <https://doi.org/10.1002/ana.20160>

- Prehn-Kristensen, A., Wiesner, C., Bergmann, T. O., Wolff, S., Jansen, O., Mehdorn, H. M., Ferstl, R., & Pause, B. M. (2009). Induction of empathy by the smell of anxiety. *PLoS One*, *4*(6), e5987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005987>
- Prell, T. (2018). Structural and Functional Brain Patterns of Non-Motor Syndromes in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, *9*, 138. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00138>
- Raboisson, P., & Dallel, R. (2004). The orofacial formalin test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *28*(2), 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.12.003>
- Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, B. J. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *17*(5), 867–876. <https://doi.org/10.1002/mds.10248>
- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain: A Journal of Neurology*, *128*(6), 1314–1322. <https://doi.org/10.1093/brain/awh445>
- Rey, N. L., Steiner, J. A., Maroof, N., Luk, K. C., Madaj, Z., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M.-Y., & Brundin, P. (2016). Widespread transneuronal propagation of α -synucleinopathy triggered in olfactory bulb mimics prodromal Parkinson's disease. *The Journal of Experimental Medicine*, *213*(9), 1759–1778. <https://doi.org/10.1084/jem.20160368>
- Rey, N. L., Wesson, D. W., & Brundin, P. (2018). The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*, *109*(Part B), 226–248. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.12.013>
- Rizzo, G., Copetti, M., Arcuti, S., Martino, D., Fontana, A., & Logroscino, G. (2016). Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, *86*(6), 566–576. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002350>
- Rodríguez-Violante, M., Cervantes-Arriaga, A., Fahn, S., & Tolosa, E. (2017). Two-hundred Years Later: Is Parkinson's Disease a Single Defined Entity? *Revista De Investigacion Clinica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutricion*, *69*(6), 308–313. <https://doi.org/10.24875/RIC.17002291>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., & Hummel, T. (2006a). Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The*

- Laryngoscope*, 116(3), 436–439.
<https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., & Hummel, T. (2006b). Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiologie Clinique*, 36(2), 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.03.005>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Keller, T., & Hummel, T. (2008). Trigeminal event-related potentials in patients with olfactory dysfunction. *Rhinology*, 46(3), 170–174.
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K., Launer, L., & White, L. R. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 63(2), 167–173.
<https://doi.org/10.1002/ana.21291>
- Saadé, N. E., Atweh, S. F., Bahuth, N. B., & Jabbur, S. J. (1997). Augmentation of nociceptive reflexes and chronic deafferentation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. *Brain Research*, 751(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)01164-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)01164-X)
- Schaefer, M. L., Böttger, B., Silver, W. L., & Finger, T. E. (2002). Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *The Journal of Comparative Neurology*, 444(3), 221–226. <https://doi.org/10.1002/cne.10143>
- Schapira, A. H. V. (2006). Etiology of Parkinson's disease. *Neurology*, 66(10 Suppl 4), S10–23. https://doi.org/10.1212/WNL.66.10_suppl_4.S10
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 435–450.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- Scheibe, M., Schmidt, A., & Hummel, T. (2012). Investigation of the topographical differences in somatosensory sensitivity of the human nasal mucosa. *Rhinology*, 50(3), 290–293.
<https://doi.org/10.4193/Rhino11.224>
- Scheibe, M., van Thriel, C., & Hummel, T. (2008). Responses to trigeminal irritants at different locations of the human nasal mucosa. *The Laryngoscope*, 118(1), 152–155.
<https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318156599d>
- Schmider, E., Ziegler, M., Danay, E., Beyer, L., & Bühner, M. (2010). Is It Really Robust? *Methodology*, 6(4), 147–151. <https://doi.org/10.1027/1614-2241/a000016>

- Schroeter, J. D., Garcia, G. J. M., & Kimbell, J. S. (2010). A computational fluid dynamics approach to assess interhuman variability in hydrogen sulfide nasal dosimetry. *Inhalation Toxicology*, *22*(4), 277–286. <https://doi.org/10.3109/08958370903278077>
- Sharabi, Y., & Goldstein, D. S. (2011). Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *310*(1), 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.06.047>
- Silveira-Moriyama, L., Guedes, L. C., Kingsbury, A., Ayling, H., Shaw, K., Barbosa, E. R., Bonifati, V., Quinn, N. P., Abou-Sleiman, P., Wood, N. W., Petrie, A., Sampaio, C., Ferreira, J. J., Holton, J., Revesz, T., & Lees, A. J. (2008). Hyposmia in G2019S LRRK2-related parkinsonism: clinical and pathologic data. *Neurology*, *71*(13), 1021–1026. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000326575.20829.45>
- Silverdale, M. A., Kobylecki, C., Kass-Iliyya, L., Martinez-Martin, P., Lawton, M., Cotterill, S., Chaudhuri, K. R., Morris, H., Baig, F., Williams, N., Hubbard, L., Hu, M. T., & Grosset, D. G. (2018). A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *56*, 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.001>
- Skorvanek, M., Goldman, J. G., Jahanshahi, M., Marras, C., Rektorova, I., Schmand, B., Duijn, E. van, Goetz, C. G., Weintraub, D., Stebbins, G. T., & Martinez-Martin, P. (2018). Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders*, *33*(2), 208–218. <https://doi.org/10.1002/mds.27233>
- Sobel, N., Thomason, M. E., Stappen, I., Tanner, C. M., Tetrud, J. W., Bower, J. M., Sullivan, E. V., & Gabrieli, J. D. E. (2001). An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(7), 4154–4159. <https://doi.org/10.1073/pnas.071061598>
- Stern, M. B., Doty, R. L., Dotti, M., Corcoran, P., Crawford, D., McKeown, D. A., Adler, C., Gollomp, S., & Hurtig, H. (1994). Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology*, *44*(2), 266–268. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.2.266>
- Stocchi, F., Abbruzzese, G., Ceravolo, R., Cortelli, P., D'Amelio, M., De Pandis, M. F., Fabbrini, G., Pacchetti, C., Pezzoli, G., Tessitore, A., Canesi, M., Iannaccone, C., Zappia, M., & FORTE Study Group. (2014). Prevalence of fatigue in Parkinson

- disease and its clinical correlates. *Neurology*, 83(3), 215–220.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000587>
- Stöhr, M. (2005). Physiologie und Pathophysiologie der Impulsleitung. In M. Stöhr, J. Dichgans, U. W. Buettner, & C. W. Hess (Hrsg.), *Evozierte Potenziale* (4. Auflage, S. 1–19). Springer. https://doi.org/10.1007/3-540-26659-3_1
- Su, M., Wang, S., Fang, W., Zhu, Y., Li, R., Sheng, K., Zou, D., Han, Y., Wang, X., & Cheng, O. (2015). Alterations in the limbic/paralimbic cortices of Parkinson's disease patients with hyposmia under resting-state functional MRI by regional homogeneity and functional connectivity analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(7), 698–703.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.006>
- Sung, S., Vijjaratnam, N., Chan, D. W. C., Farrell, M., & Evans, A. H. (2018). Pain sensitivity in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 48, 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.12.031>
- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G. S., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Meng, C., Priestley, B., Fernandez, H. H., Cambi, F., Umbach, D. M., Blair, A., Sandler, D. P., & Langston, J. W. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866–872.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>
- Thenganatt, M. A., & Jankovic, J. (2014). Parkinson Disease Subtypes. *JAMA Neurology*, 71(4), 499–504. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6233>
- Tjølsen, A., Berge, O. G., Hunskaar, S., Rosland, J. H., & Hole, K. (1992). The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*, 51(1), 5–17. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90003-t](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90003-t)
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(15), 2649–2653.
<https://doi.org/10.1002/mds.23429>
- Tremblay, C., Durand Martel, P., & Frasnelli, J. (2017). Trigeminal system in Parkinson's disease: A potential avenue to detect Parkinson-specific olfactory dysfunction. *Parkinsonism & Related Disorders*, 44, 85–90.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.09.010>

- Tremblay, C., Durand Martel, P., & Frasnelli, J. (2018). Chemosensory perception is specifically impaired in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 57, 68–71. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.08.002>
- Trepel, M. (1999). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion; mit 23 Tabellen* (2., überarb. Aufl). Urban und Fischer.
- Tsuboi, Y., Wszolek, Z. K., Graff-Radford, N. R., Cookson, N., & Dickson, D. W. (2003). Tau pathology in the olfactory bulb correlates with Braak stage, Lewy body pathology and apolipoprotein epsilon4. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 29(5), 503–510. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.2003.00453.x>
- Tysnes, O.-B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Ubeda-Bañon, I., Flores-Cuadrado, A., Saiz-Sanchez, D., & Martinez-Marcos, A. (2017). Differential Effects of Parkinson's Disease on Interneuron Subtypes within the Human Anterior Olfactory Nucleus. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11, 113. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00113>
- von Coelln, R., & Shulman, L. M. (2016). Clinical subtypes and genetic heterogeneity: of lumping and splitting in Parkinson disease. *Current Opinion in Neurology*, 29(6), 727. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000384>
- Wakabayashi, K., Takahashi, H., Takeda, S., Ohama, E., & Ikuta, F. (1988). Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathologica*, 76(3), 217–221. <https://doi.org/10.1007/BF00687767>
- Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2009a). Praktisches Vorgehen bei Patienten mit Riechstörungen. In A. Welge-Lüssen & T. Hummel (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen / Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen* (S. 3–10). Thieme.
- Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2009b). Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer, medikamentöser, toxischer, postoperativer und anderer Ätiologien. In A. Welge-Lüssen & T. Hummel (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen / Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen* (S. 77–94). Thieme.

- Welge-Lüssen, A., Wolfensberger, M., Kobal, G., & Hummel, T. (2002). Grundlagen, Methoden und Indikationen der objektiven Olfaktometrie. *Laryngo-Rhino-Otologie*, *81*(09), 661–667. <https://doi.org/10.1055/s-2002-34449>
- Wenning, G. K., Shephard, B., Hawkes, C., Petrukevitch, A., Lees, A., & Quinn, N. (1995). Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica*, *91*(4), 247–250. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb06998.x>
- Whitcroft, K. L., Cuevas, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2017). Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *The Laryngoscope*, *127*(2), 291–295. <https://doi.org/10.1002/lary.26229>
- Williams, S. S., Williams, J., Combrinck, M., Christie, S., Smith, A. D., & McShane, R. (2009). Olfactory impairment is more marked in patients with mild dementia with Lewy bodies than those with mild Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *80*(6), 667–670. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.155895>
- Wirdefeldt, K., Adami, H.-O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*, *26*(1), 1. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9581-6>
- Witt, M., Bormann, K., Gudziol, V., Pehlke, K., Barth, K., Minovi, A., Haehner, A., Reichmann, H., & Hummel, T. (2009). Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *24*(6), 906–914. <https://doi.org/10.1002/mds.22464>
- Witt, M., & Hansen, A. (2009). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In A. Welge-Lüssen & T. Hummel (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen / Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen* (S. 11–26). Thieme.
- Witte, O. W., Hagemann, G., & Haueisen, J. (2006). Physiologische Grundlagen des EEG. In A. Ebner & G. Deuschl (Hrsg.), *EEG* (S. 1–9). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-37737>
- Zapiec, B., Dieriks, B. V., Tan, S., Faull, R. L. M., Mombaerts, P., & Curtis, M. A. (2017). A ventral glomerular deficit in Parkinson's disease revealed by whole olfactory bulb reconstruction. *Brain: A Journal of Neurology*, *140*(10), 2722–2736. <https://doi.org/10.1093/brain/awx208>
- Zis, P., Erro, R., Walton, C. C., Sauerbier, A., & Chaudhuri, K. R. (2015). The range and nature of non-motor symptoms in drug-naive Parkinson's disease patients: a state-of-

the-art systematic review. *NPJ Parkinson's Disease*, 1, 15013.
<https://doi.org/10.1038/npjparkd.2015.13>

8.7 TEKP LATENZEN

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	n
Lat_P1_Fz	IPS	,450154	,1314597	13
	NPAR	,471048	,1128390	21
	Kontrolle	,422824	,1151674	17
	Gesamt	,449647	,1179917	51
Lat_N1_Fz	IPS	,511692	,1275666	13
	NPAR	,541143	,1093189	21
	Kontrolle	,491529	,1261260	17
	Gesamt	,517098	,1193692	51
Lat_P2_Fz	IPS	,805231	,1158779	13
	NPAR	,792952	,1060257	21
	Kontrolle	,812471	,1149772	17
	Gesamt	,802588	,1096520	51
Lat_P1_Cz	IPS	,484000	,0986847	13
	NPAR	,486286	,0920224	21
	Kontrolle	,432706	,1216572	17
	Gesamt	,467843	,1053146	51
Lat_N1_Cz	IPS	,549846	,0958974	13
	NPAR	,551048	,0891731	21
	Kontrolle	,498118	,1257467	17
	Gesamt	,533098	,1052238	51
Lat_P2_Cz	IPS	,823077	,1154487	13
	NPAR	,781524	,1061507	21
	Kontrolle	,803529	,1211766	17
	Gesamt	,799451	,1126524	51
Lat_P1_Pz	IPS	,493231	,0882932	13
	NPAR	,473714	,1096655	21
	Kontrolle	,443529	,1152899	17
	Gesamt	,468627	,1063831	51
Lat_N1_Pz	IPS	,543077	,0886364	13
	NPAR	,540000	,1075993	21
	Kontrolle	,506118	,1151531	17
	Gesamt	,529490	,1050713	51
Lat_P2_Pz	IPS	,828615	,1092745	13
	NPAR	,797905	,0984977	21
	Kontrolle	,811059	,1289304	17
	Gesamt	,810118	,1105343	51

8.8 TEKP AMPLITUDEN

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	n
Amp_P1_Fz	IPS	1,620570	3,2473559	13
	NPAR	,153998	2,9149133	21
	Kontrolle	-,021663	2,4610792	17
	Gesamt	,469276	2,8872298	51
Amp_N1_Fz	IPS	-4,082855	2,3916574	13
	NPAR	-3,434341	3,1201185	21
	Kontrolle	-3,192696	2,4700297	17
	Gesamt	-3,519100	2,7094410	51
Amp_P2_Fz	IPS	4,972425	3,7776653	13
	NPAR	5,716465	3,8225965	21
	Kontrolle	5,173435	3,5221939	17
	Gesamt	5,345798	3,6529171	51
Amp_P1_Cz	IPS	1,790150	2,5972018	13
	NPAR	,641461	2,6382594	21
	Kontrolle	,320203	2,4282600	17
	Gesamt	,827178	2,5754444	51
Amp_N1_Cz	IPS	-3,348346	1,5387137	13
	NPAR	-2,977963	3,2030874	21
	Kontrolle	-3,744618	2,4076758	17
	Gesamt	-3,327926	2,5763797	51
Amp_P2_Cz	IPS	5,914115	2,6905529	13
	NPAR	5,714900	4,7091263	21
	Kontrolle	5,887711	3,5442890	17
	Gesamt	5,823284	3,8257093	51
Amp_P1_Pz	IPS	1,756693	1,7334309	13
	NPAR	,464135	2,4599039	21
	Kontrolle	,142715	2,2326340	17
	Gesamt	,686470	2,2706333	51
Amp_N1_Pz	IPS	-3,263045	3,0264735	13
	NPAR	-2,614377	2,6134853	21
	Kontrolle	-3,248565	2,2511266	17
	Gesamt	-2,991120	2,5794200	51
Amp_P2_Pz	IPS	6,177831	3,0901986	13
	NPAR	6,215805	3,5621754	21
	Kontrolle	5,903176	2,8524268	17
	Gesamt	6,101916	3,1609301	51

8.9 TEKP SPITZE-ZU-SPITZE AMPLITUDE

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	n
P1N1_Fz	IPS	5,703317	3,2375778	13
	NPAR	3,369396	2,2613493	21
	Kontrolle	3,171034	1,6771335	17
	Gesamt	3,898196	2,5701463	51
N1P2_Fz	IPS	9,055280	3,7515977	13
	NPAR	9,150806	4,0693419	21
	Kontrolle	8,366132	2,6649964	17
	Gesamt	8,864898	3,5217519	51
P1N1_Cz	IPS	5,138494	3,0718264	13
	NPAR	3,726567	1,9287837	21
	Kontrolle	4,064821	1,8786985	17
	Gesamt	4,199221	2,2828808	51
N1P2_Cz	IPS	9,262462	3,5941995	13
	NPAR	8,604620	4,4380080	21
	Kontrolle	9,632329	3,9476348	17
	Gesamt	9,114875	4,0213960	51
P1N1_Pz	IPS	5,020045	3,6119624	13
	NPAR	3,078512	1,6183173	21
	Kontrolle	3,391280	1,9049419	17
	Gesamt	3,677669	2,4468506	51
N1P2_Pz	IPS	9,441183	3,3986195	13
	NPAR	8,830182	3,6442537	21
	Kontrolle	9,151742	2,4329119	17
	Gesamt	9,093114	3,1686251	51