



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Olfaktorische Störungen bei neurodegenerativen
Erkrankungen“

Verfasserin

Regina Galabov

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 474

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Ernährungswissenschaften

Betreuerin / Betreuer: Dr. Dorota Majchrzak

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	II
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VII
EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
1. DAS OLFAKTORISCHE SYSTEM	3
1.1. DIE BEDEUTUNG DES GERUCHSSINNES	3
1.2. DIE DUFTSTOFFE	3
1.2.1. Chemische Eigenschaften der Duftstoffe	3
1.2.2. Weg der Duftstoffe in die Nase.....	4
1.2.3. Absorption von Duftstoffen im Riechschleim	4
1.3. DAS PERIPHERE OLFAKTORISCHE SYSTEM	4
1.3.1. Die olfaktorischen Rezeptoren.....	4
1.3.2. Die Signaltransduktionssysteme	6
1.3.3. Die Riechschleimhaut.....	7
1.4. DAS ZENTRALE OLFAKTORISCHE SYSTEM	9
1.4.1. Der primäre olfaktorische Kortex	9
1.4.2. Der sekundäre olfaktorische Kortex	10
2. RIECHSTÖRUNGEN	11
2.1. EINTEILUNG DER RIECHSTÖRUNGEN	11
2.1.1. Quantitative Riechstörungen	11
2.1.2. Qualitative Riechstörung	11
2.2. URSACHEN VON RIECHSTÖRUNGEN	12
2.2.1. Postinfektiöser/postviraler Riechverlust	13

2.2.2. Sinusnasale Riechstörungen	13
2.2.3. Posttraumatische Riechstörungen.....	14
2.2.4. Neurodegenerative Ursachen einer Riechstörung	14
2.2.5. Idiopathische Riechstörung	15
2.2.6. Andere Ursachen	15
2.3. EPIDEMIOLOGIE	17
2.4. DIAGNOSTIK	20
2.4.1. Patientenuntersuchung	21
2.4.2. Die psychophysische Untersuchung	22
2.4.2.1. Das orthonasale Riechvermögen	22
2.4.2.1.1. University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)	22
2.4.2.1.2. Kurztest des University of Pennsylvania Smell Identification Test	23
2.4.2.1.3. „Sniffin´ Sticks“	24
2.4.2.1.4. Kurztest mit den „Sniffin´ Sticks“	25
2.4.2.1.5. Weitere Kurztests.....	27
2.4.2.1.5.1. Zürcher Riechtest	27
2.4.2.1.5.2. Aachener Rhinotest	27
2.4.2.2. Das retronasale Riechvermögen	28
2.4.2.2.1. Der retronasale Riechtest	29
2.4.3. Elektrophysiologische Verfahren zur Untersuchung des Riechvermögens	30
2.4.4. Volumetrische Untersuchung des <i>Bulbus olfactorius</i>	31
2.4.5. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI).....	32
3. NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN	33
3.1. KLASSIFIKATION	34
3.2. „PRIMÄRE“ TAUOPATHIEN	36
3.2.1. Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)	36

3.2.2. Kortikobasale Degeneration (KDG)	37
3.2.3 Frontotemporale Demenz (FTD)	37
3.2.4 Pick-Krankheit	37
3.2.5. An Chromosom 17 gebundene Frontotemporalde- menz mit Parkinsonismus (FDTP- 17)	38
3.3. „SEKUNDÄRE“ TAUOPATHIEN.....	38
3.3.1. Alzheimer-Demenz.....	38
3.3.1.1 Epidemiologie und Häufigkeit.....	39
3.3.1.2. Klinischer Verlauf	39
3.3.1.3.Diagnose	41
3.3.1.4. Neuropathologie	41
3.4. SYNUCLEINOPATHIEN	42
3.4.1. Parkinson-Krankheit (idiopathisches Parkinson-Syndrom=IPS).....	42
3.4.1.1. Klinik.....	43
3.4.1.2. Neuropathologie	43
3.4.1.3 Pathogenese	44
3.4.2. Demenz mit Lewy-Körpern	44
3.4.3. Multisystematrophie.....	46
3.5. POLYGLUTAMIN-ERKRANKUNGEN.....	47
3.5.1. Chorea Huntington.....	47
3.6. PRIONEN-ERKRANKUNGEN	48
3.6.1. Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK)	48
3.6.2. Familiäre Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	49
3.6.3. Latrogen übertragene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.....	49
3.6.4. Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.....	49
3.6.5. Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)	50
3.6.6 Tödliche familiäre Insomnie (Fatal familial insomnia = FFI).....	50

3.6.7. Kuru	50
3.7. MOTONEURONENERKRANKUNGEN	50
3.7.1. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	51
3.7.2. Hereditäre spastische Paraparese	51
3.7.3. Spastische Spinalparalyse (Primäre Lateralsklerose)	52
4. RIECHSTÖRUNGEN BEI NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN	52
4.1. OLFAKTORISCHE STÖRUNG BEIM IDIOPATHISCHEN PARKINSON-SYNDROM (IPS)	53
4.2. OLFAKTORISCHE STÖRUNGEN BEI ANDEREN PARKINSON-SYNDROMEN	70
4.3. OLFAKTORISCHE STÖRUNGEN BEI DER ALZHEIMER-DEMENTZ	71
4.5. OLFAKTORISCHE STÖRUNGEN BEI DER HUNTINGTON-ERKRANKUNG	74
4.6. OLFAKTORISCHE STÖRUNGEN BEI ANDEREN NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN	74
4.7. THERAPIE BEI NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN	75
SCHLUSSBETRACHTUNG	77
ZUSAMMENFASSUNG	79
SUMMARY	81
GLOSSAR	83
LITERATURVERZEICHNIS	87
CURRICULUM VITAE	102

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildungsnummer	Titel	Quelle	Seite
Abbildung 1	Kombinatorische Rezeptorcodes für verschiedene Duftstoffe	MALNIC et al., 1999	5
Abbildung 2	Olfaktorische Signalkaskade	ALBRECHT und WIESMANN, 2006	7
Abbildung 3	Aufbau des Riechepithels	http://nobelprize.org/	8
Abbildung 4	Zentralnervöse Projektionen der olfaktorischen Neurone	ALBRECHT und WIESMANN, 2006	10
Abbildung 5	Häufigkeit und Ursachen von Riechstörungen	DAMM et al., 2004	19
Abbildung 6	„Sniffin´ Sticks“	HUMMEL et al., 2007	26
Abbildung 7	Retronasaler Riechtest	HUMMEL et al., 2007	29
Abbildung 8	Olfaktorische Funktion bei IPS-Patienten	HÄHNER et al., 2009	54
Abbildung 9	Olfaktorische Funktion bei IPS-Patienten	HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010	54
Abbildung 10	Olfaktorische Funktion bei Subtypen des IPS und der MSA	HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010	56
Abbildung 11	Korrelation zwischen der Latenz	HERTING et al., 2008	57

	von OEP und den Werten in der Webster-Skala		
Abbildung 12	Testergebnisse in SDI-Werten von 50 Patienten	HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010	62
Abbildung 13	Testergebnisse von UPDRS III, TS und SPECT bei 30 Patienten mit idiopathischer Hyposmie	HERTING et al., 2008	67

TABELLENVERZEICHNIS

Tabellennummer	Titel	Quelle	Seite
Tabelle 1	Ursachenbedingte Definitionen von Riechstörungen	DAMM et al., 2004	16/17
Tabelle 2	Schema für die Geruchsdiagnose	http://www.hnoinfo.com	23
Tabelle 3	Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen nach molekularbiologischen Merkmalen	JELLINGER, 2005	35
Tabelle 4	Relative Ausprägung von Riechstörungen bei ausgewählten neurodegenerativen Erkrankungen	HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010	64

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die chemischen Sinne gehören entwicklungsgeschichtlich zu unseren ältesten Sinnessystemen. Der Geruchssinn oder der olfaktorische Sinn ist hierbei der komplexeste chemische Sinn, der die Wahrnehmung von Gerüchen bezeichnet. Er wird auch als exterozeptiver Sinn bezeichnet, da er auf Stoffe aus der Luft reagiert, die dann mit der Atmung an die Rezeptoren der Nasen- und Rachenschleimhaut gelangen.

Der Geruchssinn ist für die Lebensqualität jeder Person entscheidend. Er schützt uns aber auch vor dem Verzehr verdorbener Lebensmittel und lässt uns einen Brand vorzeitig erkennen. Der Wert dieses chemischen Sinns wird aber meist dann erkannt, wenn er verloren gegangen ist.

In den letzten Jahren wurden sehr viele Untersuchungen durchgeführt, die alle ein eindeutiges Ergebnis zeigen konnten: einen Zusammenhang zwischen neurodegenerativen Erkrankungen und olfaktorischen Störungen. Keine andere Erkrankungsgruppe in der Neurologie zeigt eine so hohe diagnostische Aussagekraft in Bezug auf Riechstörungen auf.

Hauptsächlich konnte die Hyposmie als regelmäßiges Frühsymptom bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) und bei der Alzheimer-Demenz gezeigt werden, aber auch andere neurodegenerative Erkrankungen wiesen auf eine Verminderung der olfaktorischen Funktion hin. Deshalb stellt sich hier die Frage, ob man die Hyposmie als ein Frühzeichen bei diesen Krankheiten ansehen kann? Eine weitere Frage wäre, ob die Minderung des Geruchssinnes beim idiopathischen Parkinson-Syndrom neben der Bradykinese, dem *Rigor*, dem Ruhetremor und der postularen Instabilität auch als ein weiteres Kardinalsymptom der Erkrankungen ansehen werden kann? Weiters sei auch zu erforschen, ob die Riechstörung ein Begleitsymptom der motorischen Symptome ist oder ob sie schon vor dem Auftreten erster motorischer Symptome diagnostiziert werden kann? Es stellt sich ebenfalls die Frage wie hoch die Spezifität und die Sensitivität der Testung einer olfaktorischen Störung bei neurodegenerativen Erkrankungen ist?

Diese und andere Fragen werden in der vorliegenden Arbeit ausführlich behandelt und beantwortet.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist folglich die Erarbeitung einer Zusammenstellung, der bisher auf diesem Gebiet vorliegenden Studienergebnisse, die den Zusammenhang zwischen verschiedenen neurodegenerativen Krankheiten und olfaktorischen Störungen aufweisen.

1. DAS OLFAKTORISCHE SYSTEM

1.1. DIE BEDEUTUNG DES GERUCHSSINNES

Der Geruchssinn ist für die Existenz vieler Tiere bedeutsam ist [ACHE und YOUNG, 2005]. Die olfaktorischen Signale spielen bei der Nahrungssuche, bei der Orientierung in der Umwelt, bei dem Reproduktionsverhalten und bei der sozialen Organisation eine sehr wichtige Rolle im Tierreich. Jedoch neigt der Mensch dazu, die Wichtigkeit der Geruchswahrnehmung zu unterschätzen [STERN und CLINTOCK, 1998]. Laut neueren Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass der olfaktorische Sinn auch beim Menschen von großer Wichtigkeit ist. Es konnte nachgewiesen werden, dass jedes menschliche Leben mit einem Akt des Riechens beginnt. Da die menschlichen Spermatozoen auf ihrem Kopf auch Geruchsrezeptoren aufweisen, konnte somit gezeigt werden, dass Spermien einer nach Maiglöckchen riechender Duftspur folgen und somit den Weg zur reifen Eizelle finden können [SPEHR et al., 2003].

1.2. DIE DUFTSTOFFE

1.2.1. Chemische Eigenschaften der Duftstoffe

Moleküle müssen bestimmte Eigenschaften besitzen, um vom olfaktorischen System wahrgenommen werden zu können. Sie müssen flüchtig sein, ein niedriges Molekulargewicht aufweisen, eine hohe Oberflächenaktivität haben, um von Rezeptoren aufgenommen zu werden und ebenfalls eine gewisse Wasser- und Lipidlöslichkeit besitzen. Zu einer Geruchsempfindung kommt es durch viele aliphatische und aromatische Molekülarten, wie zum Beispiel Alkohole, Aldehyde, Ketone, Ester und Ether [FIRESTEIN, 2001].

Den Geruch macht eine komplexe Mischung verschiedener Duftstoffe aus. Ein Beispiel ist das Aroma von Kaffee, welches sich aus 800 geruchsaktiven Substanzen zusammensetzt, wobei etwa 20-30 der vorkommenden Substanzen die charakteristische Qualität des Kaffees ausmachen [DEIBLER et al., 1998].

1.2.2. Weg der Duftstoffe in die Nase

Duftstoffe aus der Umgebung strömen bei jedem Atemzug (orthonasales Riechen) und aus dem Mundraum (retronasales Riechen) zum Riechepithel des Menschen. Bei einer ruhigen Atmung kommen nur geringe Mengen der in der Luft enthaltenen Duftstoffe zur Riechschleimhaut. Im Gegensatz dazu werden beim forcierten kurzen Einatmen („Schnüffeln“) die Duftstoffe in größeren Mengen in die oberen Nasenabschnitte geführt und können somit die Riechschleimhaut erreichen [DEIBLER et al., 1998].

1.2.3. Absorption von Duftstoffen im Riechschleim

An der Riechschleimhaut angekommen, lösen sich die Duftstoffe zuerst im Riechschleim. In dem Riechschleim, auch *Mucus* genannt, befinden sich Proteine („odorant binding proteins“, OBP), welche die Fähigkeit besitzen die Geruchsstoffe zu binden, diese zu den Geruchsrezeptoren transportieren können und die ebenfalls eine stabilisierende Wirkung auf die für die Rezeptoren verfügbare Duftstoffmenge haben [TEGONI et al., 2000]. Durch die Abgabe an die Außenluft, die metabolische Spaltung und durch die Entfernung durch den abfließenden Schleim verlieren Duftstoffe ihre Wirksamkeit.

1.3. DAS PERIPHERE OLFAKTORISCHE SYSTEM

1.3.1. Die olfaktorischen Rezeptoren

Die olfaktorischen Rezeptoren sind Rezeptoren, die an G-Proteine gekoppelt werden und sich in der Plasmamembran der *Ciliae* der Riechsinneszellen befinden. Menschen haben etwa 360 funktionstüchtige Geruchsrezeptortypen [MALNIC et al., 2004]. Mit diesen Rezeptoren besitzen Menschen die Fähigkeit ca. 10 000 verschiedene Duftstoffmoleküle wahrzunehmen. Dies ist dadurch durchführbar, da ein Duftstoff nicht nur einen spezifischen Rezeptor aktiviert, sondern ebenfalls viele Rezeptortypen mit unterschiedlicher Affinität anregen kann. Zu der Entstehung eines Geruches

kommt es dann, wenn ein Duftstoffmolekül mehrere Geruchsrezeptoren mit unterschiedlicher Intensität aktiviert. Durch diese Aktivierung kommt es zur Entstehung eines für diesen Duftstoff charakteristischen Musters [MALNIC et al., 1999]. Verschiedene Duftstoffe können unterschiedliche Kombinationen von Rezeptoren aktivieren (Abb.1).

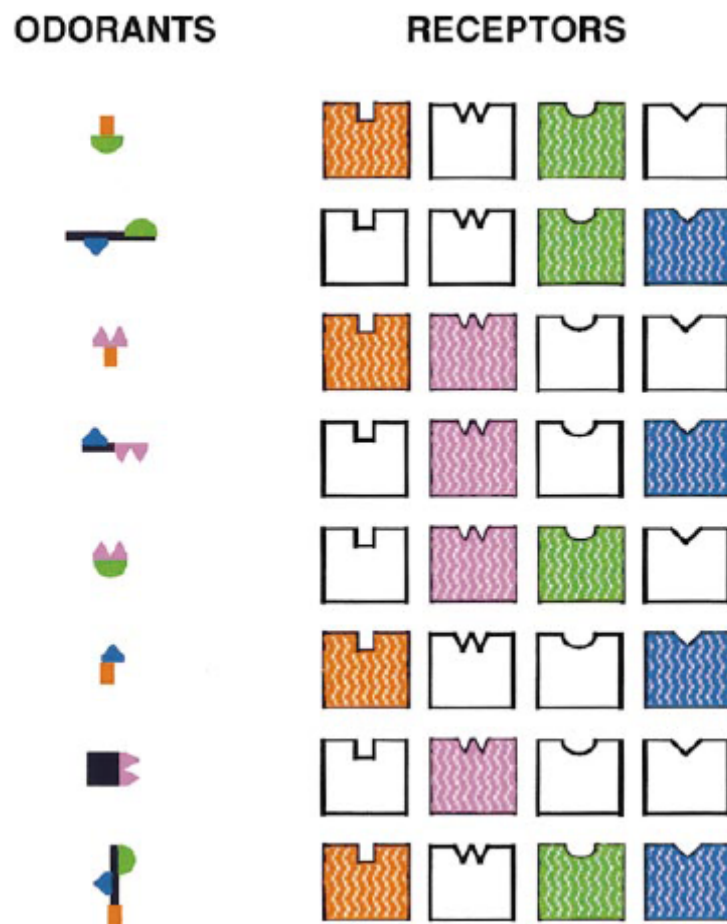


Abbildung 1: Kombinatorische Rezeptorcodes für verschiedene Duftstoffe [MALNIC et al., 1999]

Die Konstitutionsisomerie (Vanillin riecht stark nach Vanille, Iso-Vanillin ist fast geruchslos) und die Stereoisomerie (D(+)-Carvon riecht nach Kümmel, L(-)-Carvon riecht eher wie ein Pfefferminzkaugummi) der Duftstoffmoleküle, sowie die Duftstoffkonzentration sind ebenfalls für den Geruch bedeutsam.

Wie schon oben erwähnt, besitzen Menschen etwa 360 funktionsfähige olfaktorische Rezeptoren-Gene (OR-Gene) und eben so viele Rezeptortypen. Jedoch muss dazugesagt werden, dass obwohl jeder Mensch über die nahezu gleichgroße Anzahl dieser funktionsfähigen OR-Gene verfügt, jedes Individuum eine individuelle Kombination aus Geruchsrezeptoren aufweist, welche für jeden Menschen so charakteristisch sind wie sein Fingerabdruck [MENASHE et al., 2003].

Beim Säugetier sind etwa 1000 Gene für die Kodierung der verschiedenen olfaktorischen Rezeptoren zuständig. Durch die Evolution hat sich jedoch die Anzahl dieser Gene geändert, da beispielsweise bei den höheren Säugetieren andere Sinne mehr in den Vordergrund gerückt sind und gleichzeitig der Geruchssinn zurückgegangen ist. Eine Maus besitzt etwa 1200 dieser Gene, ein Fisch etwa 100 und der Mensch ungefähr 640 [GODFREY et al., 2004 und MALNIC et al., 2004]. Jedoch ist beim Menschen etwa die Hälfte der OR-Gene nicht funktionsfähig, das bedeutet, dass sie keine Rezeptoren kodieren können. Diese funktionsunfähigen Gene werden auch Pseudogene genannt [MALNIC et al., 2004].

1.3.2. Die Signaltransduktionssysteme

Die olfaktorischen Rezeptoren sind intrazellulär G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Bindet ein Duftstoff an einen Rezeptor, kommt es automatisch zur Auslösung einer Signalkaskade, die auch cAMP-Kaskade genannt wird [THÜRAUF et al., 1996] (Abb.2).

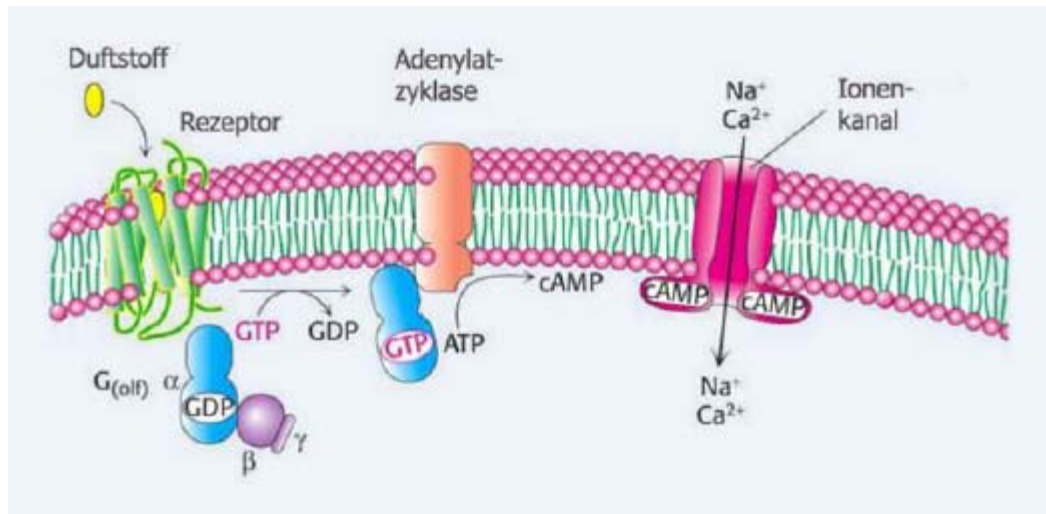


Abbildung 2: Olfaktorische Signalkaskade [ALBRECHT und WIESMANN, 2006]

Da jedoch nicht alle olfaktorischen Neurone die Elemente dieser Signalkaskade exprimieren können, werden Düfte auch durch alternative Signalkaskaden, wie zum Beispiel durch die cGMP-Kaskade wahrgenommen [LIN et al., 2004].

Da die Signale innerhalb der Kaskade intensiviert werden, genügt schon sehr oft eine geringe Konzentration des Duftstoffes, um ein Aktionspotenzial auszulösen [HATT, 1991].

1.3.3. Die Riechschleimhaut

Die Geruchsrezeptoren sind ungleichmäßig über die Nasen- und Rachenschleimhaut verteilt. Die meisten Geruchsrezeptoren befinden sich am hinteren Nasendach gelegenen Teil der Nasenschleimhaut (*Regio olfactoria*). Diese Schleimhaut wird aus dem Riechepithel und der *Lamina propria* gebildet [ASAN, 2004].

Das olfaktorische Epithel beim Menschen ist ein mehrreihiges Flimmerepithel, in dem mehrere Millionen primäre olfaktorische Neuronen vorhanden sind (Abb.3).

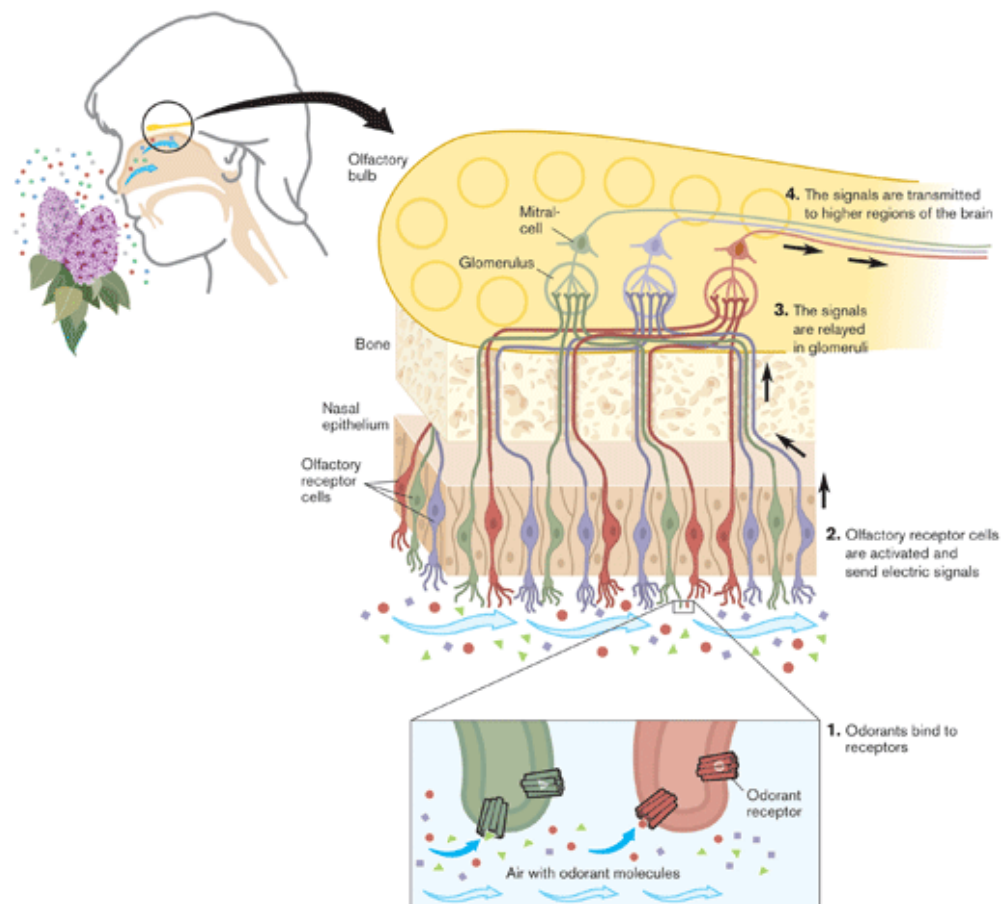


Abbildung 3: Aufbau des Riechepithels [www.nobelprize.org]

Hunde besitzen beispielsweise viel mehr olfaktorische Neuronen, deswegen werden sie auch als Makrosmatiker bezeichnet, im Gegensatz zum Menschen, der als Mikrosmatiker bezeichnet wird.

Olfaktorische Neurone sind bipolare Nervenzellen. Ihr Soma (Zellkörper) liegt im mittleren Drittel des olfaktorischen Epithels. Ein vom Soma ausgehender Fortsatz (Dendrit) endet auf der Oberfläche des Epithels mit einer Verdickung (*Bulbus olfactorius*= Riechkolben). Er ist mit feinen Sinneshaaren (*Cilia*) besetzt. In der Plasmamembran der *Ciliae* befinden sich die olfaktorischen Rezeptorproteine, welche die Geruchsstoffe binden können. Durch den Duftstoff wird ein Membranpotenzial ausgelöst, welches sich über das Soma auf ein Axon ausbreitet. Die Axone sammeln

sich zu Axonbündeln, die dann als *Fila olfactoria* bezeichnet werden. Die Gesamtheit der *Fila olfactoria* wird auch als *Nervus olfactorius* bezeichnet [ASAN, 2004].

Olfaktorische Neurone sind die einzigen Neuronen, die unmittelbaren Kontakt zur Außenwelt haben, deswegen können sie auch leicht durch äußere Noxen geschädigt werden. Sie haben eine Lebensdauer von einigen Monaten. Nach dem Absterben, werden sie jedoch durch regelmäßige mitotische Teilung wieder ersetzt [BEITES et al., 2005].

Das olfaktorische Epithel wird von der Basalmembran, auch *Lamina propia* genannt, abgegrenzt. In der *Lamina propia* befinden sich sehr viele Blutgefäße und Nervenfasern. Hier befindet sich auch die *Glandulae olfactoriae* (Bowman-Drüsen), welche von großer Bedeutung für die Bildung des Riechschleims ist.

1.4. DAS ZENTRALE OLFAKTORISCHE SYSTEM

Die Axone der olfaktorischen Neurone münden in den *Bulbus olfactorius*, der auch als primärer olfaktorischer Kortex bezeichnet wird. Von hier aus werden auch Projektionen in sekundäre olfaktorische Areale entsendet, die dann weiter über direkte und indirekte Verbindungen in tertiäre olfaktorische Strukturen die Geruchsinformation leiten [ALBRECHT und WIESMANN, 2006] (Abb.4).

1.4.1. Der primäre olfaktorische Kortex

Der primäre olfaktorische Kortex befindet sich an der vorderen Basis des Gehirns. In jeder Gehirnhälfte befindet sich ein *Bulbus olfactorius*, die miteinander verbunden sind. Im *Bulbus olfactorius* sind *Glomeruli* enthalten. *Glomeruli* sind knäulenartige Strukturen, die aus Riechzellaxonen und Dendriten mehrerer Mitralzellen bestehen [FIRESTEIN, 2001].

Im *Glomerulus* wird das Geruchssignal an die Mitralzellen weitergegeben, dies erfolgt mit Hilfe vieler Interneuronen, vor allem durch die periglomerulären Zellen und die Körnerzellen. Diese Zellen sind mit den Mitralzellen über Synapsen verbunden und bewirken so verschiedene synaptische Hemmungen, wie zum Beispiel die Selbsthemmung der Ausgänge eines *Glomerulus* oder die Hemmung benachbarter *Glomeruli*.

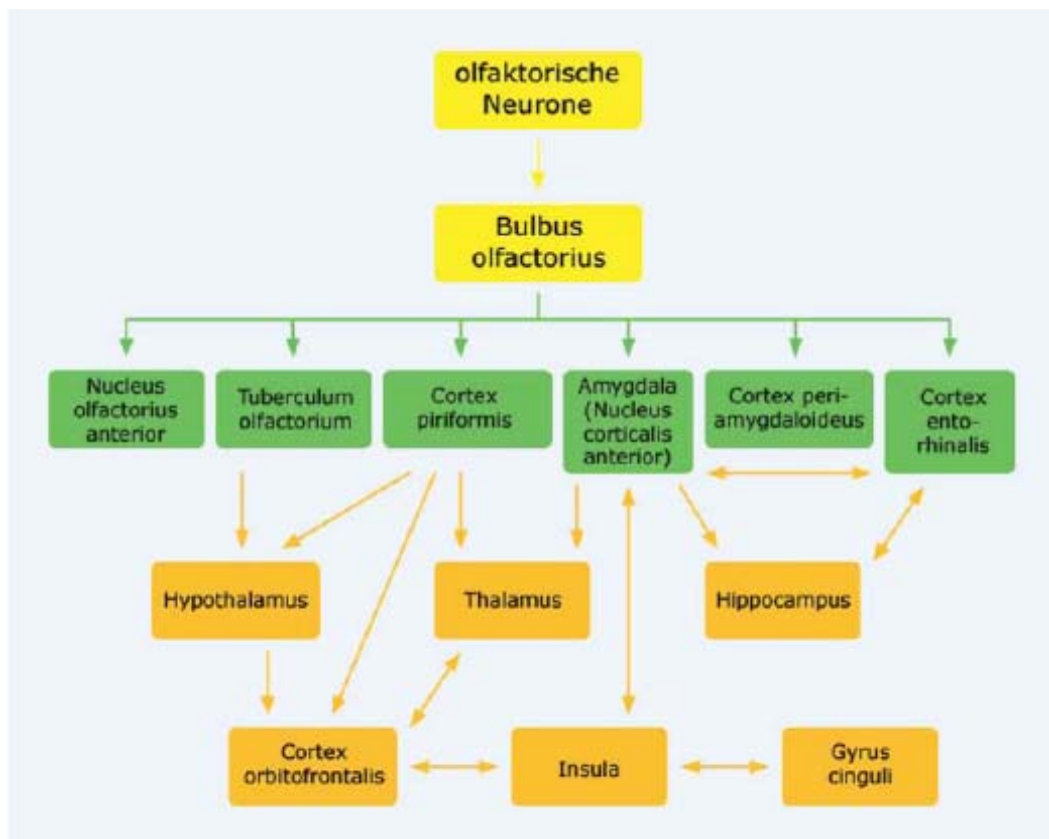


Abbildung 4: Überblick über die zentralnervösen Projektionen der olfaktorischen Neurone [ALBRECHT und WIESMANN, 2006]

1.4.2. Der sekundäre olfaktorische Kortex

Die Axone, die man im *Bulbus olfactorius* vorfindet, bilden dann zusammen den *Tractus olfactorius*, den man in drei Äste oder *Striae* einteilt. Diese drei Gebiete sind:

die *Stria olfactoria medialis*, die *Stria olfactoria lateralis* und die *Stria olfactoria intermedialis*. Alle Strukturen, die eine direkte Verbindung mit der *Stria olfactoria lateralis* haben, werden ebenfalls als sekundäre olfaktorische Kortex bezeichnet [ALBRECHT und WIESMANN, 2006].

2. RIECHSTÖRUNGEN

2.1. EINTEILUNG DER RIECHSTÖRUNGEN

2.1.1. Quantitative Riechstörungen

Bei der quantitativen olfaktorischen Störung wird die subjektiv beschriebene Stärke der Riechleistung beschrieben. Zu dieser Gruppe zählen die Anosmie, die spezifische Anosmie, die Hyposmie und die Hypersomie.

Unter Anosmie versteht man den totalen Verlust des Geruches.

Die spezifische Anosmie ist die Unfähigkeit, einen bestimmten Duftstoff wahrnehmen zu können.

Die Hyposmie ist die Minderung des Geruchssinnes.

Die Hypersmie ist die Erhöhung des Riechvermögens [HÜTTENBRINK, 2008].

2.1.2. Qualitative Riechstörung

Bei der qualitativen olfaktorischen Störung werden die subjektiv veränderten Geruchseindrücke beschrieben. Hierbei unterscheidet man zwischen einer Parosmie und einer Phantosmie.

Unter Parosmie versteht man, dass Gerüche von Personen falsch wahrgenommen werden. Beispielsweise werden Patienten einem Rosengeruch ausgesetzt, der Geruch wird zwar wahrgenommen, jedoch identifizieren ihn die Patienten nicht als Rosengeruch. Viele Parosmiker empfinden den gleichen Geruch auch nach Darbietung völlig anderer Duftstoffe.

Von Phantosmie spricht man, wenn Gerüche wahrgenommen werden, obwohl die entsprechende Duftquelle gar nicht vorhanden ist [HÜTTENBRINK, 2008].

2.2. URSACHEN VON RIECHSTÖRUNGEN

Olfaktorische Störungen sind weitaus mehr verbreitet, als ursprünglich angenommen wurde. LANDIS et al. konnten bereits 2004 aufweisen, dass etwa 5% der Bevölkerung unter einer Anosmie leidet. Üblich ist ebenfalls, dass es mit zunehmendem Alter zu einer Riechminderung kommt. Männer sind hier eher betroffen als Frauen, der Grund dafür ist noch unbekannt, höchstwahrscheinlich sind es verschiedene Faktoren, wie das soziale Umfeld, Hormone und die Genetik, die darauf Einfluss nehmen. Bei den 80-jährigen Männern weisen etwa 50% eine Anosmie und 20% eine Hyposmie auf [BRÄMERSON et al., 2004; LANDIS et al., 2004].

Nach einer Patientenanamnese kann man Riechstörungen in fünf große Gruppen einteilen:

1. postinfektiös
2. sinusnasal
3. posttraumatisch
4. neurodegenerativ
5. idiopathisch

Eine olfaktorische Störung kann ebenfalls angeboren sein, toxisch-medikamentöse Ursachen haben oder aufgrund von internistischen Erkrankungen auftreten.

2.2.1. Postinfektiöser/postviraler Riechverlust

Zu einem postviralen Riechverlust kommt es nach einer Infektion der oberen Atemwege. Die Pathogenität der auslösenden Viren bzw. der bakteriellen Toxine ist noch unbekannt, als Erreger kommen jedoch Influenzaviren, Herpesviren und vor allem Parainfluenzaviren (Typ 3) in Frage. Bevor es zu einem Riechverlust kommt ist eine Erkältungsperiode sehr typisch für diese Riechstörung. Sehr oft wird diese von den Betroffenen nicht automatisch mit einem Verlust der Riechfunktion in Verbindung gebracht. Viele Patienten mit einem postviralen Riechverlust erleiden ebenfalls nach etwa 2 bis 6 Monaten nach der Infektion an einer Parosmie bzw. einer Phantosmie [FRASNELLI et al., 2003].

2.2.2. Sinusnasale Riechstörungen

Die meisten Patienten, die eine Riechstörung haben sind Personen mit sinunasalen Problemen. Schon 1998 haben KLIMEK et al. gezeigt, dass bei einer nasalen Polyposis durch die mechanische Obstruktion der Nasenhöhle automatisch die Zuströmung der Aromamoleküle und die damit verbundene Riechleistung beeinträchtigt wird. Bei anderen sinunasalen Erkrankungen, wie zum Beispiel bei der allergischen oder bei der unkomplizierten chronischen Rhinosinusitis, konnten ebenfalls leichte Einschränkungen der Riechfunktion nachgewiesen werden [APTER et al., 1995; STUCK et al., 2003], jedoch kann bei dieser Patientengruppe das Riechvermögen durch lokale Abschwellungen oder Cortisongabe verbessert werden. Patienten mit sinunasalen Riechstörungen weisen kaum eine Parosmie oder eine Phantosmie auf.

2.2.3. Posttraumatische Riechstörungen

Eine posttraumatische olfaktorische Störung wird sehr oft durch ein okzipitales Traumata verursacht. Im Allgemeinen steht der Verlust des Riechvermögens mit der Schwere des Schädel-Hirn-Traumas in Verbindung, vor allem bei lateraler Gewalteinwirkung [YOUSEM et al., 1999]. Bei der direkten Gewalteinwirkung, meist ein Sturz auf den Hinterkopf oder die Stirn, kommt es vor allem zu einer Schädigung der *Fila olfactoria* und zu der damit verbundenen Riechstörung. Ähnlich wie bei den postviralen Riechstörungen, neigen auch Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen zu einer Parosmie oder Phantosmie. Sehr oft wird die Riechvermögensveränderung erst mit einer gewissen Latenz bemerkt, beispielsweise, wenn Patienten sich schon zu Hause befinden und die vordergründigen Verletzungen bereits verheilt sind, beginnen sie über einen Riechverlust zu klagen.

2.2.4. Neurodegenerative Ursachen einer Riechstörung

Bei Patienten mit dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) gelten Riechstörungen als ein Frühsymptom. Sie treten bei 80-90% der Betroffenen auf und das unabhängig von Krankheitsstadium, Dauer und Schwere der Symptomatik [MESHOLAM et al., 1998]. Das Auftreten von olfaktorischen Störungen hat sich in den letzten Jahren so bewährt, dass es als Kardinalsymptom betrachtet werden kann. Leider ist die diagnostische Relevanz noch immer unterbewertet, obwohl die Riechstörung schon etwa 4-6 Jahre vor den motorischen Störungen auftreten kann. Ebenfalls kann man damit rechnen, dass Patienten mit einem idiopathischen Riechverlust während ihres Lebens ein Parkinson-Syndrom entwickeln können.

Riechstörungen treten ebenfalls bei der Alzheimer-Demenz, in geringerem Maße bei den vom idiopathischen Parkinson-Syndrom differentialdiagnostisch abzugrenzenden Patienten mit Multisystematrophie, sowie bei der Huntington Erkrankung und Motoneuronenerkrankungen auf [HAWKES, 2003].

2.2.5. Idiopathische Riechstörung

Trotz einer umfangreichen Diagnose ist die Ursache für eine Riechstörung oft unklar. Jedoch kommt es heutzutage aufgrund der Kenntnisse über die Pathomechanismen der Riechstörungen zu einer Reduktion der Anzahl der Betroffenen dieser Patientengruppe. Oft sind hier die Ursachen neurodegenerativen Ursprungs.

2.2.6. Andere Ursachen

Bei endokrinen Erkrankungen wie zum Beispiel Diabettes Mellitus oder Hypothyreodismus kann es zu einer Riechstörung kommen, jedoch tritt hier die Anosmie im Vergleich zur Hyposmie kaum auf [LANDIS et al., 2004].

Bei Patienten mit Epilepsie konnte nicht eindeutig gezeigt werden das eine Riechstörung vorliegt, da es keinen signifikanten Unterschied zwischen Epilepsie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen gab [ESKENAZI et al., 1986].

Jones-Gotman und Zatorre konnten 1988 zeigen, dass Patienten mit Epilepsie eine Einschränkung bei eher zentral vermittelten Fähigkeiten, wie zum Beispiel Geruchsidentifikation, Geruchsdiskrimination oder bei Gedächtnistests auf der Seite des olfaktorischen Fokus aufweisen.

Auch bei Operationen in Allgemeinanästhesie kann es zu einer Riechstörung kommen. Das Risiko an einer Anosmie zu erleiden wird mit 1% eingeschätzt, jedoch zeigten die Ergebnisse zweier großer Studien [BRINER et al., 2003; DAMM et al., 2003], dass dieses Risiko wahrscheinlich zu hoch eingeschätzt wird.

Auch verschiedene Medikamente können zu einer kurzzeitigen Riechstörung führen, zu diesen zählen vor allem kardiovaskuläre oder antihypertensive Medikamente, sowie Antibiotika. Werden die Medikamente nicht mehr eingenommen kommt es wieder zu einem normalen Riechvermögen [DOTY et al., 2003].

Bei Tumoren, vor allem bei Meningeomen in Mittellinienstrukturen kann es zu einer Riechvermögensbeeinträchtigung kommen, wobei es auch eine Korrelation zwischen der Riechfunktion und der Tumorgroße gibt [WELGE-LUESSEN et al., 2001].

Die Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie unterteilt die Riechstörungen in 8 Gruppen, wobei eine neurodegenerative Erkrankung nicht direkt als Ursache einer Riechstörung gezählt wird. In diesem Fall sind neurodegenerative Erkrankungen als Folge von einer idiopathischer Riechstörung zurück zu führen [DAMM et al., 2004] (Tab.1).

Tabelle 1: Ursachenbedingte Definitionen von Riechstörungen [DAMM et al., 2004]

Ursache der Riechstörung	Definition
Sinunasal (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen, respiratorisch)	Unter der Bezeichnung "sinunasal" werden die Formen zusammengefasst, bei denen die Ursachen durch Erkrankungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen entstehen. Dabei kann entweder im Sinne einer konduktiven Störung der Duftstoff das Riechepithel nicht erreichen oder aber der Duftstoff erreicht das Epithel, dieses ist aber in seiner Funktion eingeschränkt oder funktionsuntüchtig.
Postviral	Nach dem Abklingen einer viralen Infektion der oberen Luftwege kommt es zur persistierenden Riechstörung. Der Patient kann einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Infekt und dem Auftreten der Störung herstellen und hat diese maximal 4 Wochen nach dem Infekt bemerkt.

Ursache der Riechstörung	Definition
Posttraumatisch (Schädel-Hirn-Trauma)	Im Anschluss an ein Schädel-Hirn-Trauma aufgetretene Riechstörung. Ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen Trauma und Bemerken der Riechstörung muss gegeben sein, wobei die Schwere des Traumas mitberücksichtigt werden muss.
Iatrogen	Durch ärztliche Tätigkeiten oder Maßnahmen verursachte Störungen (z. B. Nasennebenhöhleneingriffe).
Toxisch	Auftreten einer Riechstörung mit deutlichem kausalem Zusammenhang zur akuten oder chronischen Exposition von lokalen oder systemischen Noxen, bei denen das Auftreten einer Riechstörung als sehr wahrscheinlich anzunehmen ist.
Angeboren	Riechstörungen, bei denen der Patient angibt, zeitlebens nicht gerochen zu haben. Anamnestisch sind Traumen, Infekte sowie andere Ursachen auszuschließen. Eine subjektive Beeinträchtigung ist typischerweise nicht vorhanden.
Idiopathisch	Eine Riechstörung, die in keine der o. g. Kategorien eingeteilt werden kann, gilt—bis sie anderweitig klassifiziert wird—als idiopathisch.

2.3. EPIDEMIOLOGIE

Weltweit gibt es nicht viele gesicherte epidemiologische Daten zu Riechstörungen. Im deutschsprachigen Raum gab es bis zum Jahr 2000 keine Daten bezüglich der Riechstörungen. Im Jahr 2000 wurde in Zusammenarbeit mit den Universitätskliniken

Köln, Basel und Wien Umfragen in Form von Fragebögen durchgeführt. Die Fragebögen wurden an alle HNO-Kliniken im deutschsprachigen Raum verschickt:

- a) 144 HNO-Kliniken in Deutschland (Rücklaufquote: 48%)
- b) 44 HNO- Kliniken in Österreich (Rücklaufquote: 44%)
- c) 12 HNO- Kliniken in der Schweiz (Rücklaufquote: 100%)

Die Ergebnisse der erhobenen Daten haben gezeigt, dass durchschnittlich in einer Klinik etwa 46 Patienten mit olfaktorischen Störungen monatlich behandelt werden. Allein in Deutschland werden jedes Jahr etwa 79.000 Personen mit Riechstörungen in HNO-Kliniken behandelt, wobei diese Zahl nicht Kliniken und Praxen anderer Fachrichtungen wie zum Beispiel Neurologie oder Psychiatrie beinhaltet. Verwendet man diese Daten als Berechnungsgrundlage für den ganzen deutschsprachigen Raum, kann man von etwa 110.000 Patienten pro Jahr mit Riechstörungen rechnen.

Die Daten haben außerdem gezeigt, dass etwa 72% der Patienten eine sinunasale Riechstörung aufweisen (53% Entzündungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen und 19% eine respiratorische Riechstörung). Die dritthäufigste Ursache für die Entstehung von olfaktorischen Störungen sind postvirale Riechstörungen (11%). Auf dem 4. Häufigkeitsrang findet man idiopathische Riechstörungen, gefolgt von Riechstörungen nach Schädel-Hirn-Traumata, latrogenen, toxischen und angeborenen Ursachen [DAMM et al., 2004] (Abb.5).

Der Anteil an nichtsinunasalen Riechstörungen macht zusammen 28% aller olfaktorischer Störungen aus, wobei man erwähnen muss, dass in einigen Kliniken die Anzahl der Patienten aus diesen Diagnosegruppen viel höher war, beispielsweise wurden in der USA 750 Patienten am „Smell and Taste Center“ der HNO-Klinik der University of Pennsylvania in Philadelphia untersucht. Die häufigste Riechstörung war auf postvirale Ursachen zurückzuführen (26%), dann kamen die idiopathischen Riechstörungen mit 22% und die Riechstörungen nach Schädel-Hirn-Traumen mit 18%.

Die Anzahl der Riechstörungen sinunasaler Ursachen lag nur bei 15% [DEEMS et al., 1991].

Ergebnisse von Erhebungen, die in Riech- und Schmeckzentren in Dresden und Wien durchgeführt wurden, zeigen ebenfalls, dass nur 21% der Patienten eine olfaktorische Störung mit einer sinunasalen Ursache hatten [TEMMELE et al., 2002].

Deshalb kann man annehmen, dass die Prävalenz von nichtsinunasalen Riechstörungen in der Bevölkerung im Allgemeinen höher ist.

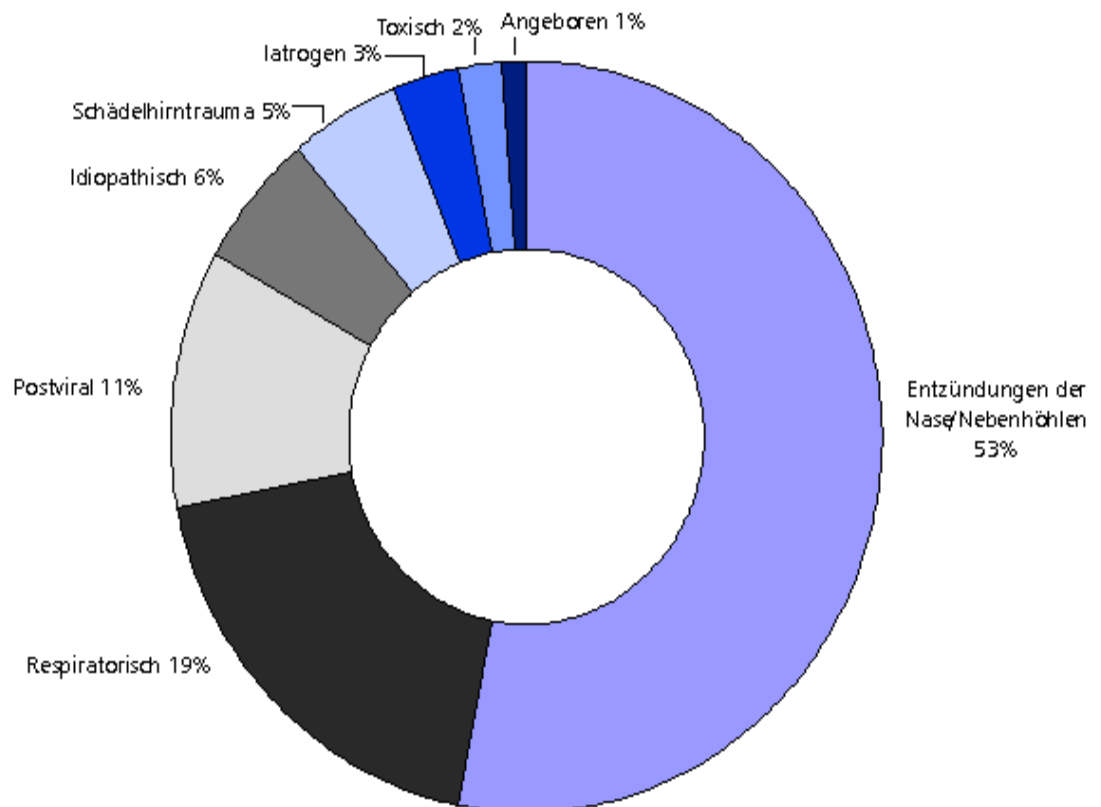


Abbildung 5: Häufigkeit und Ursachen von Riechstörungen [DAMM et al., 2004]

2.4. DIAGNOSTIK

Die Untersuchung des Patienten ist erforderlich, um die Beschwerden beschreiben zu können und die Ursachen der Entstehung der Riechstörung erfassen zu können.

Heutzutage ist die Diagnose aufgrund der Entwicklung verschiedener standardisierter Verfahren zur Testung der chemischen Sinne sehr gut möglich, da die alleinige Befragung des Patienten nicht ausreicht, besonders weil sehr oft Angaben und die gemessene Riechfunktion bei vielen Patienten nicht miteinander korrelieren [LANDIS et al., 2003].

Es konnte gezeigt werden, dass die Angaben nicht das eigene Riechvermögen zeigen, sondern vielmehr den nasalen Luftfluss. Zu einer Bewertung der eigenen olfaktorischen Sensibilität kommt es erst dann, wenn Patienten durch verschiedene Tests sich auf ihr Riechvermögen konzentrieren müssen [LANDIS et al., 2003; WELGE-LUESSEN et al., 2005]. Deswegen spricht alles für eine Messung des Riechvermögens.

Am meisten sind psychophysische Tests bekannt und in dieser Gruppe die Untersuchung des orthonasalen Riechvermögens. Weniger kommt es zu Untersuchungen mittels des retronasalen Riechvermögens, denn sie stützen sich eher auf der Befragung des Patienten und seiner Mitarbeit.

Falls die Fähigkeit des Patienten zur Mitarbeit eingeschränkt ist, müssen andere Methoden durchgeführt werden, damit man verwertbare Ergebnisse bekommen kann. Zu diesen Verfahren zählen zum Beispiel die elektrophysiologischen Methoden [KNECHT und HUMMEL, 2004] oder die olfaktorisch evozierten Potenziale [HUMMEL et al., 2000]. Jedoch sind diese Verfahren technisch viel aufwendiger und somit auch kostenintensiver als psychophysische Tests, deswegen werden sie vor allem nur bei gutachterlichen Fragestellungen eingesetzt.

2.4.1. Patientenuntersuchung

Als erstes wird jeder Patient einer ausführlichen Anamnese unterzogen. Es werden Fragen zu den möglichen Ursachen, dem Zeitrahmen, in dem die Störung auftrat, zu eventuellen Krankheiten, Unfällen, Operationen und eingenommenen Medikamenten gestellt. Außerdem werden die Ess-, Trink- und Rauchgewohnheiten, sowie ein eventueller Gewichtsverlust erfragt. Es muss auch nach der aktuellen Krankengeschichte, sowie der Schilddrüsenfunktion, Nasenatmungsbeschwerden, Rhinorrhö und Allergien gefragt werden. Die Arbeitsgemeinschaft „Olfaktologie und Gustologie“ der Deutschen HNO-Gesellschaft hat dazu einen Fragebogen entwickelt, der all diese Fragen gut überdeckt und daher für eine Anamnese sehr gut geeignet ist [TEMMELE et al., 2002].

Der zweite Schritt ist eine körperliche Untersuchung, hierbei werden der Kopf und der Hals untersucht. Dabei ist auch eine ausführliche endoskopische Untersuchung der Nase von großer Wichtigkeit. Bei dieser Untersuchung wird überprüft, ob es einen freien Zugang der *Regio olfactoria* bis an das Dach der Nasenhaupthöhle gibt und ob so überhaupt die Duftmoleküle bei der Nasenatmung das Riechepithel erreichen können [HÜTTENBRINK, 1997].

Falls nach der Anamnese und der HNO-Untersuchung die Ursache für die Riechstörung unbekannt bleibt, sollte eine neurologische Untersuchung durchgeführt werden, denn die Riechstörung wird bei vielen neurodegenerativen Krankheiten als ein Frühsymptom bei der Entstehung der Krankheit angesehen [MÜLLER et al., 2003; HAWKES, 2006].

Eine Magnetresonanztomographie (MRT) ist auch hilfreich falls eine angeborene Riechstörung mit Fehlen des *Bulbus olfactorius* die Ursache für die olfaktorische Störung ist [YOUSEM et al., 1996; ABOLMAALI et al., 2002].

Mittels einer Differentialdiagnose sollte überprüft werden, ob eventuell der Patient nicht an Diabetes mellitus, Hypothyreoidismus oder an Vitamin A oder B12 Mangel leidet [SMITH et al., 1991].

Die Deutsche HNO-Gesellschaft hat ebenfalls einen Leitfaden entworfen, wie man vorgehen sollte, um eine Riechstörung zu qualifizieren. Diese Auflistung ist auf der Web-Seite www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/017-050.htm abrufbar.

2.4.2. Die psychophysische Untersuchung

2.4.2.1. Das orthonasale Riechvermögen

Hierbei werden Tests zum Screening des orthonasalen Riechvermögens, sowie tiefer gehende Untersuchungen unterschieden. Bei dem Screening des Riechvermögens kann man zwischen einer normal riechenden Person und einer schlechter riechenden Person unterscheiden. Bei diesen Tests ist man auf die Fähigkeit zur Mitarbeit des Patienten angewiesen, da die Patienten Düfte erkennen müssen. Ein gutes Beispiel für diese Untersuchung ist die Kurzversion des University of Pennsylvania Smell Identification Test [DOTY et al., 1984].

In den letzten Jahren wurden standardisierte Test zur psychophysischen Untersuchung des Riechvermögens erstellt, die ausführlichere und eindeutiger Ergebnisse aufweisen können. Bei diesen Verfahren werden verschiedene Funktionen erfasst wie zum Beispiel die Wahrnehmungsschwelle für einen oder mehrere Duftstoffe, die Fähigkeit, Gerüche zu erkennen und zu unterscheiden, sowie das Riechgedächtnis und die Skalierung überschwelliger Duftstoffkonzentrationen.

2.4.2.1.1. University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

Der wohl bekannteste University of Pennsylvania Smell Identification Test ist ein reiner Identifikationstest, bei dem 40 Düfte auf einem Papier aufgetragen sind, und diese dann durch Kratzen („scratch and sniff“) freigesetzt werden und mit Hilfe von einer Liste von 4 zur Auswahl stehenden Düften von den Personen identifiziert werden. Weltweit ist diese Untersuchungsmethode, die am häufigsten verwendete, nachteilig

ist jedoch, dass sie aufgrund der weltweit herrschenden kulturellen Unterschiede im Bekanntheitsgrad der Düfte regional beschränkt ist (zum Beispiel: „root beer“ oder „wintergreen“) [DOTY, 2000].

Für einen richtig identifizierten Duftstoff bekommt die Testperson jeweils 1 Punkt. Nach Durchführung des gesamten Tests werden alle Punkte zusammengezählt, sodass man maximal 40 Punkte erreichen kann. Anhand der erreichten Punkteanzahl kann auf den Grad der Riechstörung geschlossen werden (Tab. 2). Die Wahrscheinlichkeit, durch Zufall mehr als 15 richtige Antworten zu geben, beträgt < 5%.

Tabelle 2: Schema für die Geruchsdiagnose für Männer und Frauen mit dem UPSIT

[<http://www.hnoinfo.com>]

korrekt identifizierte Duftstoffe (Männer)	korrekt identifizierte Duftstoffe (Frauen)	Grad der Riechstörung
≤5	≤5	wahrscheinliche Simulation
6–18	6–18	totale Anosmie
19–25	19–25	starke Hyposmie
26–29	26–30	mäßige Hyposmie
30–33	31–34	schwache Hyposmie
34–40	35–40	Normosmie

2.4.2.1.2. Kurztest des University of Pennsylvania Smell Identification Test

Der University of Pennsylvania Smell Identification Test wird auch als Kurztest angeboten. Bei diesem Untersuchungsverfahren werden auf Papier aufgeklebte Düfte durch Kratzen freigesetzt. Die Patienten müssen dann den Geruch mit Hilfe von Listen

mit jeweils 4 Begriffen erkennen. Es stehen Tests mit 12 Düften [DOTY et al., 1996], aber auch mit nur 3 Düften [JACKMAN und DOTY, 2005] zur Verfügung.

2.4.2.1.3. „Sniffin´ Sticks“

Der „Sniffin´ Sticks“ erlaubt eine detaillierte Beurteilung des Riechvermögens, da er aus 3 Subtests besteht [KOBAL et al., 1996; HUMMEL et al., 2007]. Der Vorteil dieser Untersuchung ist, dass die verwendeten Stifte öfters verwendbar sind (Abb.6). Der Test besteht aus einem Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest, wobei die letzten beiden zu überschwelligen Tests gezählt werden. Hierbei ist es sehr wichtig, dass die zu untersuchende Person sich bei all diesen Tests für einen Duft entscheidet („forced choice“), umso die Objektivität der Messung zu steigern.

Der erste Test der durchgeführt wird ist der Identifikationstest, eine einfache Identifizierung verschiedener Gerüche. Dabei werden 16 Gerüche in Form von Stiften getestet.

Der zweite Subtest ist der Diskriminationstest, bei dem die Fähigkeit geprüft wird verschiedene Gerüche zu unterscheiden. Der zu untersuchenden Person werden 3 Düfte angeboten, wobei 2 von ihnen gleich sind und der dritte ein anderer Geruchstoff ist. Der Patient muss erkennen, welcher der 3 vorhandenen Stifte einen anderen Duftstoff enthält, wobei man nur ein Mal an jedem Stift riechen darf. Der Test wird mit 16 Triplets durchgeführt.

Der Identifikations- und Diskriminationstest ermöglicht es zwischen einer Normosmie, einer Hyposmie und einer Anosmie zu unterscheiden.

Bei dem Schwellentest kann die Konzentration, ab welcher ein Duft wahrgenommen wird errechnet werden. Bei der Untersuchung wird die Riechschwelle für n-Butanol oder Phenylethylalkohol, Duftstoffe mit minimaler trigeminaler Komponente, getestet. Zuerst werden dem Patienten die Augen verbunden. Bei den 16 Lösungen handelt es

sich um eine geometrische Reihe, die von einer 4%- Konzentration ausgeht und die in einem Verhältnis von jeweils 1:2 verdünnt werden. Dem Untersuchten werden immer 3 Stifte zum Riechen gegeben, wobei einer von ihnen den Duftstoff enthält und die anderen beiden nur das geruchslose Lösungsmittel. Das Ziel ist es, dass die Testperson den riechenden Stift erkennt, dabei wird jedes Mal die Konzentration erhöht. Das wird so lange versucht bis der Untersuchte 2 Mal hintereinander den richtigen Geruch erkannt hat. Dieser Punkt wird als 1. Umkehrpunkt bezeichnet, denn die Geruchsschwelle wurde somit überschritten. Danach werden die Stifte mit der nächst schwächeren Konzentration angeboten. Die Konzentration wird erniedrigt, bis die Geruchsschwelle wieder unterschritten ist und die Testperson nicht mehr in der Lage ist den richtigen Geruch zu identifizieren. Dann ist der 2. Umkehrpunkt erreicht. Danach wird die Konzentration wieder erhöht, danach wieder erniedrigt usw. Es wird so lange getestet bis 7 solcher Umkehrpunkte erreicht worden sind. Anhand dieses Untersuchungsverfahrens kann die Geruchsschwelle bestimmt werden, diese wird aus dem Durchschnitt der letzten 4 Umkehrpunkte berechnet.

Nach der Durchführung aller 3 Tests kann aus den Ergebnissen ein Summenwert errechnet werden, der auch als SDI-Wert bezeichnet wird.

Die standardisierte Anwendung dieser Tests steht in vielen Zentren zur Verfügung und ermöglicht somit eine schnelle und kostengünstige Erforschung der olfaktorischen Störungen [HUMMEL et al., 2007; KOBAL et al., 1996].

2.4.2.1.4. Kurztest mit den „Sniffin’ Sticks“

Zu erwähnen sei auch der Kurztest mit den „Sniffin’ Sticks“ [HUMMEL et al., 1997]. Bei diesem Test werden 12 Düfte in Form von Stiften verwendet, wobei jeder Stift mit jeweils 4 ml Duftstoff gefüllt ist. Die zu untersuchenden Personen müssen jeweils die Kappe eines Stiftes abnehmen und den Stift dann etwa 3 Sekunden lang 2 cm unter

beide Nasenlöcher halten. Danach wird der Duft anhand einer Liste mit 4 Begriffen ausgewählt. Ein positiver Aspekt bei dieser Untersuchung ist die wieder die Wiederverwendbarkeit der Stifte [HUMMEL et al., 2001].

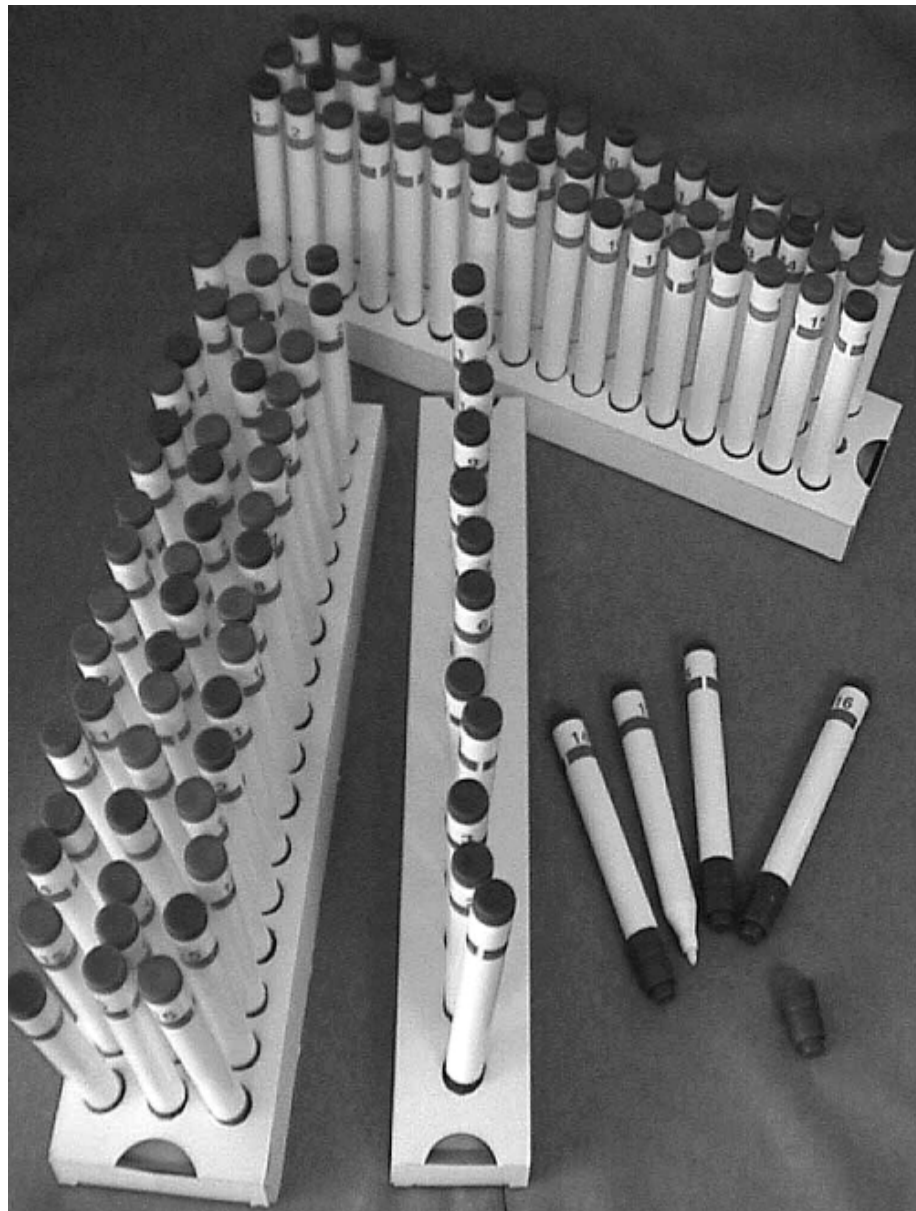


Abbildung 6: „Sniffin' Sticks“ [HUMMEL et al., 2007]

2.4.2.1.5. Weitere Kurztests

2.4.2.1.5.1. Zürcher Riechtest

Beim Zürcher Riechtest handelt es sich um ein Screeningtest, bei dem 8 Riechstoffe erkannt werden müssen. Jeder Riechstoff ist in einer Riechdiskette enthalten. Geöffnet wird die Diskette, indem ihre beiden Hälften auseinandergezogen werden und auf diese Weise der Riechstoff freigesetzt wird. Die Diskettenhälften werden nach Durchführung des Tests wieder zusammengeschoben und können deshalb öfters verwendet werden. Sie müssen jedoch jedes halbe Jahr ausgewechselt werden.

Der Test wird mit Hilfe von Multiple-Choice-Antworten durchgeführt, der Patient hat jeweils 3 Möglichkeiten zur Auswahl, die in Schrift und Bild dargestellt sind. Der Normosmiker erkennt normalerweise 7 oder 8 Riechstoffe.

Vorteile: Der Test ist dem Screening-Test des Sniffin' Sticks-Verfahrens ähnlich, jedoch ist durch sein Design die Methode attraktiver und einfacher.

Nachteile: Diese Methode ist ein reiner Screening-Test, die Erkennung des Grades der Riechstörung ist nicht möglich [GUDZIOL und FÖRSTER, 2002].

2.4.2.1.5.2. Aachener Rhinotest

Der Aachener Rhinotest zählt zu den gustatorischen Riechtests. Dabei werden 6 verschiedene Spraystoffe mit einem Abstand von 5 cm jede 30–60 s in den Mund gesprüht. Dieser Test ist ein Multiple-Choice-Test, man kann für jeden Riechstoff aus den Qualitäten blumig, eklig, fruchtig, harzig, stechend oder würzig auswählen.

Vorteile: Die Methode ist rasch durchführbar, der Test weist eine lange Haltbarkeit auf und ist somit mehrfach verwendbar.

Nachteile: Die Methode ist nicht ausreichend an Anosmiker und Hyposmiker angepasst und man kann mit nur 6 Spraystoffen keine Aussage über den Grad der Riechstörung geben [KREMER et al., 1998].

Ausschlaggebend bei diesen Testverfahren ist der Geruch von Alkoholtupfern, der durch die Nase heraufsteigt. Das Maß für die Riechempfindlichkeit ist die Entfernung von der Nase, ab der der Geruch wahrgenommen wird. Leider kann man mit den Duftidentifikationstest zwischen einer Hyposmie, einer Anosmie und einer Normosmie nicht unterscheiden.

2.4.2.2. Das retronasale Riechvermögen

Beim retronasalen Riechen werden die Gerüche beim Essen, Schlucken oder Gurgeln wahrgenommen [SMALL et al., 2005 und HUMMEL et al., 2006].

Der Geruchseindruck entsteht dadurch, dass die flüchtigen Anteile, die in den Speisen und Getränken vorhanden sind durch Bewegungen der Rachen-, Gaumen- und Schlundmuskulatur in die Nasenhöhle gelangen [ROZIN, 1982 und BURDACH und DOTY, 1987].

Da das retronasale Riechen mit der Nahrungsaufnahme verbunden ist, glauben viele Patienten dass ihr Geschmackssinn betroffen ist. In vielen Fällen konnte jedoch gezeigt werden, dass es zwar zu einer Schädigung des Riechvermögens des Patienten gekommen ist, dass das Schmeckvermögen jedoch nicht betroffen war [DEEMS et al., 1991].

Die ersten retronasalen Testergebnisse gehen auf Güttich zurück [GÜTTICH, 1961], der die Ansicht vertreten hat, dass anosmische Patienten, in dem Glauben den Geschmack mit Lösungen testen zu würden, diese eigentlich nicht erkennen sollten. War jemand im Stande die Lösung zu erkennen, hat es eigentlich gezeigt, dass seine Riechfunktion vorhanden war. Diese Annahme trifft jedoch nicht immer zu. Es gibt nämlich Patienten,

die trotz eingeschränkter orthonasaler Riechfunktion, retronasal riechen können [HEILMANN et al., 2002].

2.4.2.2.1. Der retronasale Riechtest

Der retronasale Riechtest ist ebenfalls ein standardisierter psychophysischer Test, bei dem „Schmeckpulver“ (20 verschiedene pulverförmige Lebensmittel und Gewürze) in Form von Sprühverstäubern auf die Zunge gebracht werden. Die zu untersuchende Person muss den „Geschmack“ mit Hilfe einer Liste mit jeweils 4 Begriffen erkennen [HUMMEL et al., 2007] (Abb.7).

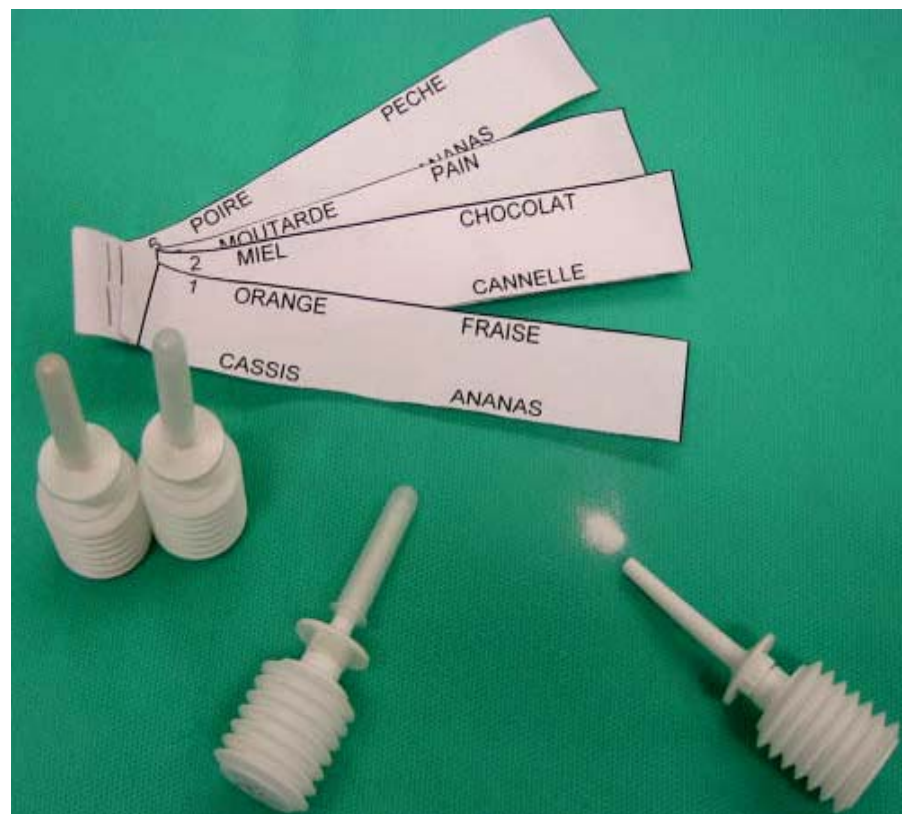


Abbildung 7: Retronasaler Riechtest [HUMMEL et al., 2007]

2.4.3. Elektrophysiologische Verfahren zur Untersuchung des Riechvermögens

Die Ableitung olfaktorisch evozierter Potenziale (OEP) ist ein objektives Messverfahren, bei dem ein Olfaktometer kontinuierlich angewärmte, angefeuchtete Luft in die Nase bläst [HUMMEL et al., 2000].

Das Reizgerät muss viele Anforderungen erfüllen, damit auch die Reproduzierbarkeit der chemischen Reizung gewährleistet ist. Zum einen müssen die Reizstoffe in definierter Reizdauer, Konzentration und Anstiegssteilheit auftreten. Das bedeutet, dass die olfaktorischen Reize jede 30-45 s appliziert werden müssen, die Reizdauer sollte etwa 200 ms betragen und die Flussgeschwindigkeit etwa 7-8 l/min sein. Damit es überhaupt zur Auflösung der EP's kommen kann, ist ein ausreichend steiler Anstieg der Reizflanke nötig (innerhalb von 20 ms wenigstens 66% der gewünschten Reizkonzentration). Nebenbei spielt auch die Lufttemperatur und die Luftfeuchte eine wichtige Rolle. Die Temperatur beim Ausgang des Olfaktometers sollte etwa 36-38°C betragen und die relative Luftfeuchte sollte zwischen 70-80% sein [KOBAL, 1981].

Es sei zu beachten, dass Duftstoffe, die in Form eines Luftpuffs in die Nase hineingeblasen werden, neben der olfaktorischen Erregung auch eine trigeminale Reizung verursachen, die ebenfalls ein EP auslösen können und somit die olfaktorische Reizantwort verändern können [HUMMEL und KOBAL, 2001].

Deshalb ist es wichtig, Duftstoffe zu verwenden, die zu einer vernachlässigbaren oder zu gar keiner trigeminalen Erregung führen. Diese Duftstoffe werden ebenfalls als „reine“ Olfaktoriusreizstoffe bezeichnet. Empfehlenswert ist der nach faulen Eiern reichende Schwefelwasserstoff, Vanillin oder der „Rosenduft“ Phenylethylalkohol. Trotzdem sollte am Ende der Testung ein trigeminaler Reiz, beispielsweise das geruchslose Kohlendioxid, welches zu einer trigeminalen Erregung führt, eingeblasen werden [THÜRAUF et al., 1991].

Die Patienten sollten bei der Messung die Augen offen halten, da es beim Schließen der Augen zu EEG-Veränderungen kommen kann. Wenn olfaktorische EP's vorhanden

sind, kann man von einem vorhandenen Riechvermögen ausgehen. Dieses Verfahren wird jedoch aufgrund seines hohen apparativen Aufwands nur in wenigen Zentren durchgeführt.

Man kann auch beim Menschen periphere Schleimhautpotenziale, sogenannte Elektro-Olfaktogramme direkt von der *Regio olfactoria* ableiten. Die Ableitung der Signale erfordert jedoch einen sehr hohen Grad an Mitarbeit des Probanden, dies fällt vor allem Personen im höheren Alter sehr schwer, da die Signale nicht regelmäßig abgeleitet werden können. Deshalb hat sich diese Methode in der klinischen Routine noch nicht durchgesetzt, obwohl die Technik experimentell sehr interessant ist [HUMMEL et al., 2007].

2.4.4. Volumetrische Untersuchung des *Bulbus olfactorius*

Aufgrund der besonderen Eigenschaften über die der *Bulbus olfactorius* verfügt, nimmt sein diagnostischer Stellenwert bei der Beurteilung der olfaktorischen Funktion ständig zu. Zu seinen Besonderheiten zählen einerseits seine hohe Plastizität und andererseits seine besondere Position innerhalb der Riechbahn. Er stellt nämlich eine direkte Verbindung zwischen dem peripheren olfaktorischen System und den zentralen Hirnstrukturen dar.

Durch Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen können verlässliche Aussagen über das Volumen des *Bulbus olfactorius* gegeben werden und aufgrund der Größe auch der funktionelle Status des Riechsystems ermittelt werden.

Heutzutage werden MRT-Aufnahmen nur in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt. Die Patienten werden mit Hilfe einer polarisierten Kopfspule untersucht, welche durch erfahrene Untersucher ausgewertet werden.

Bis heute gibt es Informationen über das *Bulbus*volumen von Personen mit normalem Riechvermögen [YOUSEM et al., 1998], von Patienten mit kongenitaler Anosmie

[YOUSEM et al., 1996], von Patienten, die eine postvirale [ROMBAUX et al., 2006] oder posttraumatische [YOUSEM et al., 1998] Riechstörung aufweisen, sowie Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen [MÜLLER et al., 2005].

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom geht man von einer zentralen Affektion des olfaktorischen Systems aus [HUISMAN et al., 2004], jedoch konnte keine signifikante Minderung des *Bulbus olfactorius* nachgewiesen werden. Auch die Schwere der Riechstörung hat keinen Einfluss auf das *Bulbus*volumen [MÜLLER et al., 2005].

Im Gegensatz dazu konnte bei der Alzheimer-Krankheit eine Korrelation zwischen der Schwere der Symptomatik und der Riechstörung gezeigt werden. Mit Hilfe des MRT konnte auch eine Volumenminderung des *Bulbus olfactorius* nachgewiesen werden [THOMAN et al., 2009].

2.4.5. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Bei dieser Untersuchungsmethode wird der sogenannte BOLD-Effekt gemessen („Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Effekt“). Es ist bekannt, dass es bei einer neuronalen Aktivität zu einer Erhöhung der Blutzufuhr kommt. Die Technik ermöglicht es nicht nur die Aktivierung im Gehirn zu messen, sondern auch den genauen Ort, an dem diese Aktivierung stattfindet zu ermitteln. Leider ist diese Untersuchungsmethode noch nicht routinemäßig einsetzbar, da sie bei individuellen Patienten eine hohe Variabilität der Messergebnisse aufweist. Es sind auch noch keine standardisierten Untersuchungsprotokolle für diese Technik vorhanden [GOTTFRIED, 2006].

3. NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN

Neurodegenerative Erkrankungen sind sporadische Erkrankungen. Meistens treten sie im Alter auf und seltener sind sie auf genetisch bedingte Formen zurückzuführen. Betroffen sind meist ein oder mehrere Neuronensysteme, es kann jedoch auch zu einem Ausfall des gesamten Zentralnervensystems kommen. Die Krankheit geht immer mit einem langsam fortschreitendem Funktionsverlust und einem Ausfall spezifischer Neuronenpopulationen einher.

In den meisten Fällen kommt es auch zu Störungen von Proteinverarbeitung und Proteinabbau mit Aggregation fehlgefalteter Proteinpartikel in den Nervenzellen [AGOROGIANNIS et al., 2004].

Deshalb werden neurodegenerative Erkrankungen auch als „Proteinopathien“ bezeichnet und können auch so nach den wesentlichen biochemischen Mechanismen klassifiziert werden. Die Unterteilung erfolgt in Tauopathien, Synucleinopathien, Polyglutamin-Erkrankungen, motorische Systemdegenerationen, sowie Prionen-Erkrankungen [JELLINGER, 2005] (Tab. 3).

Da aber noch nicht alle molekularbiologischen Mechanismen der Erkrankungen bekannt sind, werden manche Erkrankungen nach dem betroffenen Neuronensystem benannt, wie zum Beispiel die Motoneuronenerkrankungen [ROSS und POIRIER, 2004].

Neurodegenerative Erkrankungen treten hauptsächlich, aber nicht ausschließlich, im fortgeschrittenen Alter auf. Deshalb kann man damit rechnen, dass die steigende Lebenserwartung, sowie der Anstieg des Anteils an älteren Menschen zu einer Zunahme dieser Krankheit führen wird, welche sehr oft mit schweren neurologischen Ausfällen und Demenz einhergeht.

Bis 2030 wird geschätzt, dass im EU-Raum die Anzahl der 60-80 jährigen um 50% steigt und der über 80 jährigen um bis zu 200%. Es wird angenommen, dass ein Drittel der Bevölkerung über 65 Jahre und ein Viertel über 80 Jahre alt sein wird. Diese Zahlen

zeigen deutlich, dass mit einem erhöhten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen gerechnet werden muss. Hauptsächlich nehmen die Alzheimer-Krankheit und die Parkinson-Krankheit weltweit erschreckend schnell zu.

Meist fängt die Krankheit schleichend an, vor allem bei Personen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr. Charakteristisch ist das langsame Fortschreiten der Krankheit, welche im Endeffekt zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes führt. Bei vielen Patienten kommt es zu schwerster Behinderung und viele von ihnen sind pflegebedürftig. Häufig führt die Krankheit auch zum Tod der Patienten, jedoch durch Sekundärkomplikationen, wie zum Beispiel Pneumonie, Harnwegsinfekte oder Lungenembolien. Andere sterben durch den Ausfall lebenswichtiger zerebraler Funktionen oder durch kardiovaskuläre Beeinträchtigungen.

Da sich derzeit die Alterszusammensetzung der Bevölkerung rasch verändert, wird diese Krankheitsgruppe mit höchster Priorität betrachtet. Wichtig ist es ihre Ursachen und Risiken als Grundlage für eine Frühdiagnose zu ermitteln. Deshalb beschäftigt sich die moderne Grundlagenforschung und die klinischen Neurowissenschaften immer mehr mit der Risikoverhütung und Vorsorge dieser Krankheiten [JELLINGER, 2004].

3.1. KLASSIFIKATION

Ursprünglich wurden neurodegenerative Erkrankungen nach klinisch-pathologischen Kriterien eingeteilt. Klassifiziert wurde nach dem schwerpunktmäßig betroffenen Neuronensystem. Dabei hat man drei Gruppen unterschieden:

- a) Physiologische und pathologische Alternsprozesse des Gehirns- senile und präsenile Demenzen
- b) Neurodegenerative Prozesse, sogenannte Systematrophien mit Vorzugsbefall der Stammganglie

Tabelle 3: Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen nach molekularbiologischen Merkmalen [JELLINGER, 2005]

Erkrankung	Gen	Chromosom	Morphologie	Klinik
Tauopathien mit u. ohne Amyloidablagerung				
Alzheimer Krankheit			Amyloidablagerungen (Plaques, Angiopathie)	Merkfähigkeitsstörungen
– sporadisch	ApoE ϵ 4	19	Tau-Pathologie (Fibrillendegeneration)	Ausfälle höherer Hirnleistungen
– familiär	APP, PS1, PS2	21, 14, 1	Synapsen-, Neuronenverlust, Hirnatrophie	Progressive Demenz
Frontotemporale Demenz + Parkinsonismus (FTDP-17)	Tau	17q Mutationen (Exon 10)	Frontotemporale Hirnatrophie	Demenz, Aphasie, Parkinsonismus
			Nigradegeneration, Taupathologie in Neuronen u. Astroglia	
Pick-Krankheit	Tau	Mutationen (Exon 10)	Frontotemporalatrophie (lobär)	Frontale Demenz
Progressive supranukleäre Parese	Tau		Pick-Kugeln, Pick-Zellen	
Kortikobasale Degeneration	Tau (Exon 10)	Polymorphismus H1/H1 Genotyp	Multisystemdegeneration mit subkortikaler Tau-Pathologie	Parkinson-Syndrom, Blickparese, Demenz, Apraxie
Synucleinopathien				
M. Parkinson	α -Synuclein	1, 2, 4, 6, 12	Degeneration striato-nigrales u. andere Systeme, subkortikale Lewy-Körper	Rigor, Äkinese, Tremor, Haltungstörungen
– juvenil, familiär, sporadisch	Parkin1, Uchl 1			
Demenz mit Lewy-Körpern (Lewy Körper-Variante der Alzheimer-Krankheit)	α -Synuclein		kortikale u. subkortikale Lewy-Körper	Progressive Demenz
	ApoE ϵ 4		Nigradegeneration	Parkinsonismus
			Alzheimer-Pathologie	
Multisystematrophie	α -Synuclein	?	Degeneration Striatum, Nigra	Parkinsonismus (MSA-P)
			α -Synuclein + Gläeinschlußkörper; Kleinhirn-Brücken-Oliven-Atrophie (Olivo-ponto-cerebellare Ataxie)	Kleinhirntaxie (MSA-C)
				Inkontinenz, autonome Störungen
Polyglutamin-Erkrankungen				
Chorea Huntington	Huntingtin CAG-Repeats	4	Atrophie u. Degeneration Striatum	Choreiforme Hyperkineasen
			Neuronale Zelleinschlüsse	Demenz
Spinocerebellare Ataxien	Ataxin	6, 8, 11, 12, 14, 19	Degeneration der Kleinhirnrinde u. Rückenmarkshinterstränge	Dysarthrie, Ataxie, Kleinhirnsymptome
– hereditär	SCA 1-19 CAG-Repeats			
Friedreich-Ataxie	Frataxin	9	Kleinhirndegeneration, Hinterstrangdegeneration, Spinale Wurzelentmarkung	Dysarthrie, Paraparese, Myokardopathie
Motorische Systemdegeneration				
Amyotrophe Lateralsklerose	SOD 1	2, 9, 15, 18, 21	Degeneration zentraler u. peripherer Motoneuronen (Vorderhornzellen, Vorderwurzeln, Bulbärkerne)	Spastische Paraparese
– familiär, sporadisch	ALS 1-X		Ubiquitin + Zell- u. Kerneinschlüsse	Bulbärsyndrom
Prionen-Erkrankungen				
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK), sporadisch, familiär	PrP-Codon 129	Multiple Mutationen	Spongiforme Enzephalopathie	Progressive Demenz
			Prionenplaques	Kleinhirnsymptome
				Myoklonien, Demenz, Kleinhirntaxie, Erblindung
Variante der CJK (vCJK)	PNPP-Codon 129		Spongiforme Enzephalopathie, Astrozyten, PRP-Anhäufung in Lymphknoten	Depression, Angst
				Dysarthrie, Demenz

c) Prion- Erkrankungen, die auch als übertragbare spongiforme Enzephalopathie bezeichnet wurden

Heutzutage erfolgt die Unterteilung der neurodegenerativen Erkrankungen nach molekularbiologischen Prinzipien (nach betroffenen Proteinformen).

Man unterscheidet ebenfalls erbliche Erkrankungen von sporadischen Erkrankungen. Erbliche Erkrankungen werden auch als Heredodegenerationen bezeichnet. Für diese Erkrankungen hat die moderne Neurogenetik das verantwortliche Gen bereits identifiziert. Hierzu zählen beispielsweise Chorea Huntington, familiäre Alzheimer- und Parkinsonformen und spinozerebellare Ataxien.

Bei den sporadischen Erkrankungen konnten noch keine erblichen Grundlagen gezeigt werden [JELLINGER, 2005].

3.2. „PRIMÄRE“ TAUOPATHIEN

Diese Erkrankungsgruppe ist dadurch gekennzeichnet, dass sich unlösliche Eiweißfibrillen aus hyperphosphoryliertem Mikrotubulus-assoziiertem Tau-Protein in Nerven- und Ganglienzellen intrazellulär ablagern. Tau-Proteine können ebenfalls bei anderen Erkrankungen in Verbindung mit α -Synuclein bzw. in Lewy-Körpern auftreten. Man unterscheidet zwischen sporadischen und autosomal dominant erblichen Tauopathien [JELLINGER, 2005].

3.2.1. Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

Nach der Parkinson-Krankheit ist PSP die am häufigsten auftretende extrapyramidale Erkrankung. Sie tritt eher sporadisch auf und selten familiär. Klinisch gesehen kommt es zu Dysarthrie, Dysphagie und zu frontaler Demenz. Morphologisch gesehen kommt es zur Atrophie der Stammganglien mit Tau-Ablagerungen in Neuronen, sowie zum Befall der frontalen und limbischen Hirnrinde [KOMORI, 1999].

3.2.2. Kortikobasale Degeneration (KDG)

Die KDG ist eine seltene sporadische Erkrankung, welche im hohen Alter auftritt. Zu den Symptomen zählen: das asymmetrische Parkinson-Syndrom (Tremor und *Rigor*), die Apyrexie, die Aphasie, Myoklonie, Dystonien und frontaler Demenz. Morphologisch kommt es zur frontotemporalen Atrophie, zur Blässe des schwarzen Kerns und zu Tau-immunreaktiven Einschlüssen in Neuronen in der grauen und weißen Substanz [LITVAN et al., 2000]. Aufgrund des ähnlichen Aufbaus und der Biochemie kann man zwischen dieser Krankheit und dem Morbus Parkinson, der Pick-Krankheit, sowie der Progressiv supranukleären Lähmung Überlappungen erkennen [LITVAN et al., 2000 und STANFORD et al., 2000].

3.2.3 Frontotemporale Demenz (FTD)

Die FTD macht etwa 10% aller Demenzen aus und sie tritt bei 50% aller Betroffenen sporadisch auf. Klinisch sind Störungen von Persönlichkeit, von sozialem Verhalten, vom episodischen Gedächtnis, sowie von der Sprache erkennbar. Es können auch motorische Systemdegenerationen auftreten. Morphologisch kommt es zu einer frontalen und temporalen Hirnatrophie mit Ausfällen von Neuronen. Es treten ebenfalls Spongiose und Gliose in der Rinde auf. Diese können mit oder ohne Tau- oder Ubiquitin- reaktiven Neuroneneinschlüssen verbunden sein [JELLINGER, 2005].

3.2.4 Pick-Krankheit

Die Pick-Krankheit ist die seltenste Form aller Demenzen. Sie kann sporadisch oder familiär auftreten und verläuft mit den gleichen klinischen Symptomen wie die FTD. Morphologisch kommt es zur frontotemporalen Lappenatrophie mit schweren Neuronenausfällen und zur Gliose in der Rinde. Andere Merkmale der Krankheit sind geschwollene Neuronen mit kugeligen Tau-immunreaktiven Nervenzelleinschlüssen im

Hippokampus und in der Hirnrinde, sowie Tau-Ablagerungen in den dystrophen Neuriten und in der *Glia* [DICKSON, 1998].

3.2.5. An Chromosom 17 gebundene Frontotemporaldeemenz mit Parkinsonismus (FDTP-17)

Die FDTP-17 ist eine Erkrankung, die verschiedene Mutationen des Tau-Gens am Chromosom 17q aufweist, deshalb zeigt diese Form der Demenz eine hohe klinische und morphologische Variabilität auf [BIRD et al., 1999].

Zu den Gemeinsamkeiten zählen ein wechselndes Erkrankungsalter (Beginn zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr), eine progrediente Störungen von Persönlichkeit, Verhalten und Sprache, sowie Dystonie und L-Dopa-resistenten Parkinsonismus. Morphologisch kommt es zur Frontal- und Temporallappenatrophie, zu Nervenzellverlust in der Rinde und in den Stammganglien, sowie zu multiplen Tau-immunreaktiven Einschlüssen in den Nerven-und Gliazellen [JELLINGER, 1999].

3.3. „SEKUNDÄRE“ TAUOPATHIEN

3.3.1. Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer Krankheit ist eine „sekundäre“ Tauopathie mit Amyloidablagerungen. Unter Demenz versteht man einen Verstandesverlust, das bedeutet, dass es bei Betroffenen zu Störungen mehrerer kognitiver Funktionen kommt. Unter anderem kann es zu einer Abnahme von Gedächtnis, Denkvermögen oder anderen höheren Hirnleistungen, wie zum Beispiel zur Beeinträchtigung von Sprache, Urteilstkraft oder Orientierung kommen. Im Allgemeinen sind die Betroffenen bewusstseinsklare Personen, wobei die Demenz soziale, berufliche und auch andere Alltagsaktivitäten mindert.

Bei Verstandesverlust ist die Alzheimer Krankheit die häufigste Krankheit. Nach ihr kommt die erst seit Kurzem bekannte Demenz mit Lewy- Körpern. Diese Krankheit ist eine Mischung aus Parkinson mit geistigem Abbau, vaskulären Demenzen verursacht durch Hirndurchblutungsstörungen und anderen Ursachen [DICKSON, 2003].

3.3.1.1 Epidemiologie und Häufigkeit

Das Risiko, um an Alzheimer-Demenz zu erleiden steigt mit zunehmendem Alter drastisch an. Heutzutage leiden weltweit etwa 15 Millionen Menschen an Demenz, davon schätzt man, dass 8-10 Millionen in Europa leben. Das Risiko für die Entstehung von Demenz bei Personen zwischen dem 65. und 100. Lebensjahr beträgt bei Männern 33% und bei Frauen 45%. Zu den Risikofaktoren zählen: das Alter, die familiäre Belastung, das Apolipoprotein Eε4, Hochdruck, Diabetes, Nikotinabusus, Arteriosklerose, Hypercholesterinämie, weibliche Geschlecht (Hormonmangel), sowie Schädelhirntrauma [JELLINGER, 2005].

3.3.1.2. Klinischer Verlauf

Zu Beginn der Krankheit kommt es zu leichten Störungen von Gedächtnis, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung, die jedoch vom Patienten und auch seiner Umgebung kaum bemerkt werden. Diese kaum wahrnehmbaren Veränderungen werden ebenfalls als „mild cognitive impairment“ (MCI) bezeichnet. Sie geben noch keine Anzeichen auf Demenz und führen auch zu keiner Beeinträchtigung des Alltagslebens. Spezifische neuropsychologische Tests zeigen bereits zu diesem Zeitpunkt einen Leistungsabfall, verglichen mit dem früheren Zustand des Patienten.

Bei 80% der Patienten geht MCI in Demenz über, die Progressionsrate liegt hier bei etwa 10-15% pro Jahr. Das Frühstadium der Krankheit, welches mit Konzentrationsstörungen, Depression und Störungen des Kurzzeitgedächtnisses

einhergeht ist bei guter „Maskierung“ oft nicht erkennbar. Darauf folgend treten Symptome wie Störungen von Gedächtnis, Denken und Orientierung, Sprache und Handlungsabläufen auf. Oft kommt es auch zu Aggressivität, motorischer Unruhe, Desorientiertheit, Psychosen, Sprachzerfall, Gangstörungen, Harn- und Stuhlinkontinenz, Wahnbildung und schlussendlich zur völligen Pflegebedürftigkeit und zum Tod durch Komplikationen [BANCHER et al., 1988]

Die Progression der Alzheimer-Krankheit kann man auch nach ihren drei Stadien unterteilen:

1. Frühstadium

In diesem Stadium bleibt die Demenz häufig unbemerkt, sie wird meist als "Alterserscheinungen" diagnostiziert. Beim Patienten treten langsam Gedächtnisprobleme oder Sprachprobleme auf. Der Betroffene kann erste Anzeichen einer Depression entwickeln und er zeigt auch weniger Energie und Initiative als zuvor.

2. Mittleres Stadium

In diesem Krankheitsstadium ist die Funktionsfähigkeit des Patienten noch erhalten, die Probleme werden aber immer sichtbarer und der Betroffene kann verschiedene Alltagstätigkeiten nicht mehr ohne die Hilfe anderer erledigen. Der Patient kann sich beispielsweise nicht mehr selber anziehen und sauber halten. Es kommt ebenfalls zu Phasen, die mit Vergesslichkeit, Sprachschwierigkeiten und Verhaltensänderungen verbunden sind.

3. Fortgeschrittenes Stadium

In diesem Stadium der Alzheimer-Krankheit ist die Fähigkeitsstörung eindeutig bemerkbar, der Patient ist vollständig auf die Hilfe seiner Pfleger angewiesen und ist kaum aktiv. Die Gedächtnisstörungen sind folgeschwer, es kommt mehr und mehr zur körperlichen Behinderung des Patienten. Der Betroffene weist Ess- und Gehprobleme auf, er kann Familie und Freunde nicht mehr erkennen, es kommt zur Blasen- bzw. Stuhlinkontinenz und zu einem Orientierungsverlust

[http://de.brainexplorer.org/dementia/Dementia_Course.shtml]

3.3.1.3.Diagnose

Mit Hilfe von einer Anamneseerhebung und klinischen, psychologischen Laboruntersuchungen (Blutchemie, Harn, Apolipoprotein E(ApoE)- Bestimmung im Serum, Amyloid- und Tau- Protein im Liquor), sowie von bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET) kann eine Diagnose mit einer Sicherheit von 90% gestellt werden, im besten Fall sollte eine Verdachtsdiagnose schon im Stadium der MCI erfolgen. Ein sicherer Befund ist bisher nur durch eine histologische Hirnuntersuchung (meist Autopsie, selten Biopsie) möglich.

3.3.1.4. Neuropathologie

Bei der Alzheimer- Demenz kommt es zu zwei Hauptveränderungen im Gehirn:

- a) Ablagerung von Amyloid im Gewebe als Plaques und in Hirngefäßen durch Abbaustörungen des Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP)
- b) Ablagerung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein in Nervenzellen, ihren Fortsätzen und um Amyloiddeposits

Das Amyloidpeptid ist neurotoxisch und das Tau-Protein bindet an Mikrotubuli, welche Transportstrukturen der Nervenzelle sind, und führt so zu Gewebsschädigung, das bedeutet, dass es zu einem Verlust von Synapsen und Nervenzellen kommt. Durch die dabei entstehende Unterbrechung wichtiger Nervenverbindungen kommt es zur Demenz.

Bei der Pathogenese stellt die intrazelluläre Ablagerung von Amyloidpeptid durch den fehlerhaften Abbau des im ZNS ubiquitär vorkommenden Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP) den ersten Schritt dar [JELLINGER, 2003].

3.4. SYNUCLEINOPATHIEN

Diese Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen ist dadurch gekennzeichnet, dass es zu pathologischen Ablagerungen des veränderten und fehlgefalteten Hirnproteins α -Synuclein kommt. Es wird als Lewy-Körper in Nervenzellen und Neuriten bzw. als Zytoplasmaeinschlüsse (Papp-Lantons-Körper) in Oligodendroglia und Neuronen eingelagert. Dabei kommt es zu Degeneration von multiplen Neuronensystemen. Zu den Synucleinopathien werden dazugezählt: Lewy-Körper-Krankheiten, Morbus Parkinson-Demenz mit Lewy-Körpern, andere Syndrome mit Lewy-Körpern und die Multisystematrophie [JELLINGER, 2005].

3.4.1. Parkinson-Krankheit (idiopathisches Parkinson-Syndrom=IPS)

Die Parkinson-Krankheit ist die am häufigsten auftretende Form extrapyramidaler Erkrankungen, die vor allem im höheren Alter auftritt. Bei der Krankheit kommt es zu einem Verlust von Dopamin und Noradrenalin produzierenden Neuronen in der *Substantia nigra*. Die *Substantia nigra* wird deswegen so genannt, da sie dunkelgefärbtes Melanin enthält. Sie ist im Mittelhirn das Zentrum, dessen Nervenzellen mittels Botenstoff Dopamin mit Hirnkernen im Zwischenhirn kommunizieren. Kommt es zum Ausfall dieser Zentren, ist dies vor allem mit Störungen der Bewegungskoordination verbunden. Ein anderes Merkmal ist das Auftreten von Lewy-Körpern [JELLINGER, 2005].

Die Symptome treten bei dieser Krankheit meist im Alter von 40 bis 70 Jahren auf, wobei die Inzidenz im 6. Lebensjahrzehnt am größten ist. Bei einem Beginn der Krankheit vor dem 20. Lebensjahr spricht man von juveniler Form der Erkrankung. Diese Form der Erkrankung tritt sehr selten auf und wird genetisch durch Mutationen von Parkin- und Synuclein-Genen verursacht. Bei einem Auftreten der Krankheit zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr spricht man von einer Parkinson-Krankheit mit frühem Beginn [GOMEZ et al., 1997 und SCHRAG et al., 1998].

3.4.1.1. Klinik

Das Kennzeichen der Parkinson-Krankheit ist ihr schleichender Beginn, damit ist gemeint, dass die ersten Symptome meist weder vom Patienten noch von seinem Arzt erkannt werden. Die individuellen körperlichen Befunde sind nicht spezifisch für die Krankheit, da das Parkinson-Syndrom viele Auslöser hat. Die Diagnose für die Krankheit wird daher häufig aufgrund des Ausschließens anderer möglicher Ursachen oder aufgrund der Progression der Störung gestellt.

Die ausschlaggebenden Kardinalsymptome, die bei der Erkrankung auftreten sind: Ruhetremor, *Rigor*, Gang- und Haltungstörungen, sowie Bradykinese. Ihnen folgen dann das Maskengesicht, die Mikrographie, die häufig zum Ende hin auftritt, vegetative Dysfunktionen bis hin zur Bewegungslosigkeit und Pflegebedürftigkeit. Bei 30-70% der Patienten treten mit 6fachem Risiko gegenüber der Normalpopulation kognitive Störungen auf. Dazu zählt man beispielsweise den frontalen Planungsverlust, den Exekutionsverlust, wie auch die Demenz. Als Folge der Störungen kommt es zu einer Verkürzung der Überlebenszeit von etwa 10 bis 25 Jahre. Auch psychiatrische Komplikationen und Depression führen zu motorischer Behinderung und zu einer Verminderung der Lebensqualität der Betroffenen. Heutzutage kann eine klinische Diagnose nur mit 75-90% Sicherheit gestellt werden, jedoch zeigen danach Autopsien, dass 11-24% der Patienten doch an anderen Krankheiten gelitten haben. Eine 100% Diagnose ist nur mit Hilfe von einer neuropathologischen Untersuchung möglich [JELLINGER, 2005].

3.4.1.2. Neuropathologie

Bei der Parkinson-Krankheit kommt es zum Verlust von melaninhaltigen Neuronen, welche zu einer Abblasung der *Substantia nigra* im Mittelhirn führen. Die Neurodegeneration betrifft auch andere Neuronensysteme wie zum Beispiel das mesokortikale Raphesystem oder das cholinergen Vorderhirnsystem. Ein weiteres Merkmal dieser Erkrankung ist das Auftreten von Lewy-Körpern in Nervenzellen, in

dystrophen Neuriten im Hirnstamm, in den Stammganglien, sowie in seltenen Fällen in der Hirnrinde.

Lewy-Körper sind rundliche Einschlüsse im Zytoplasma von Neuronen, die hauptsächlich das Protein α -Synuclein enthalten. Lewy-Körper lassen sich mit Hilfe von immunhistochemischen Methoden nachweisen und sind auch von ähnlichen Zelleinschlüssen abgrenzbar. Somit kann man die Lewy-Körper als Marker für die Parkinson-Krankheit, aber auch für die Demenz mit Lewy-Körpern bezeichnen [JELLINGER, 2005].

3.4.1.3 Pathogenese

Bisher sind viele Symptome des Parkinson-Syndroms inzwischen wohl bekannt, unbekannt ist jedoch weiterhin die Pathogenese der Krankheit. Es gibt jedoch viele Faktoren, die den Ursprung der Krankheit beschreiben. Man kann für die Entstehung der Krankheit einerseits genetische Faktoren verantworten. Ebenso können Umweltfaktoren, beispielsweise oxidativer Stress, Eisen-Melanininteraktion, Mitochondrienstörungen, gestörte Proteolyse mit Bildung und Ablagerung fehlgefalteter, nicht abbaubarer Proteine (in Lewy-Körpern), die Bildung freier Radikale oder DNS-Schädigung verursachen, die dann zu einer Dysfunktion bzw. zum Tod von Nervenzellen führen. Heutzutage weiß man, dass Lewy-Körper einen großen Einfluss auf die Krankheit haben, jedoch ist man bisher wenig über die grundlegenden molekularen Vorgänge und die Rolle der Lewy-Körper wenig aufgeklärt. Von großer Wichtigkeit wäre es die schädigende bzw. neurotoxischen Effekt, sowie die Schutzmechanismen der Zelle zur Proteinentgiftung zu erforschen [JELLINGER, 2005].

3.4.2. Demenz mit Lewy-Körpern

Die Demenz mit Lewy-Körpern ist eine erst seit kurzem bekannte Erkrankung, die aber als zweithäufigste Ursache für Demenz angesehen wird. Sie tritt meist sporadisch und

selten familiär auf. Wie die meisten neurodegenerativen Erkrankungen tritt auch die Demenz mit Lewy-Körpern im Alter zwischen 40 und 80 Jahren auf. Zu ihren Symptomen werden dazugezählt: Verwirrtheit, psychomotorische Verlangsamung, optische Halluzinationen, Neuroleptikaunverträglichkeit und Parkinsonsymptome. Im Gegensatz zur Alzheimer-Krankheit kommt es bei der Demenz mit Lewy-Körpern nur zu geringen Gedächtnisstörungen, jedoch ist die Störung der visuell-räumlichen Funktion, der Aufmerksamkeit, sowie die Wortflüssigkeit stärker ausgeprägt [INCE et al., 1998 und RANSMAYR et al., 2000].

Morphologisch kommt es zur Hirnatrophie, sowie zur Ansammlung von Lewy-Körpern in der Hirnrinde, vor allem in limbischen Arealen. Lewy-Körper befallen ebenfalls kleine bis mittelgroße Neurone in tiefen Schichten, beispielsweise die der *Substantia nigra*. Es kommt ebenfalls zu einem Ausfall der Neuronen im *Locus coeruleus* und im basalen Vorderhirn [INCE et al., 1998].

Die Diagnose ist durch die semiquantitative Erfassung der kortikalen Lewy-Körper möglich. Anhand der Anzahl der vorhandenen Lewy-Körper unterscheidet man drei Subtypen dieser Krankheit. Wenn die Zahl der Lewy-Körper pro Region 0 beträgt, so spricht man von dem hirnstammbetontem Subtyp. Bei einer Anzahl zwischen 1 und 5 Lewy-Körpern pro Region bezeichnet man den Subtyp als limbischen. Wenn die Zahl der Lewy-Körper über 5 liegt, spricht man von dem neokortikalem Subtyp [GOMEZ-TORTOSA et al., 1999; McKEITH et al., 1996].

Etwa 60% der mit der Lewy-Körper Demenz betroffenen Patienten zeigen eine Alzheimer-typische Pathologie. Es konnten Amyloidplaques, sowie Tau-Läsionen nachgewiesen werden, diese Form der Demenz wird als „reine“ oder diffuse Demenz mit Lewy-Körpern bezeichnet. Bei der sporadischen Demenz mit Lewy-Körpern konnten aufgrund von biochemischen Befunden ebenfalls Analoga gezeigt werden, jedoch war die Tau-Pathologie weniger stark ausgeprägt [JELLINGER, 2001].

Oft ist es schwer aufgrund der Pathologie und des Verlaufs der Krankheiten eine Abgrenzung zwischen Demenz mit Lewy-Körpern, Parkinson-Krankheit mit und ohne

Demenz sowie Alzheimer-Krankheit herzustellen. Trotzdem gibt es klinische, morphologische, neurochemische und genetische Unterschiede, die darauf hinweisen, dass jede dieser Erkrankungen einer eigenständigen Gruppe zugeteilt werden kann. Beispielsweise ist die ApoEε4-Allel-Prävalenz zwischen der Alzheimer-Krankheit und der Demenz mit Lewy-Körpern ähnlich, jedoch gibt es bei der Demenz mit Lewy-Körpern keine Verbindung mit dem AA-Genotypus des α-1-Antichymotrypsin-Gens [LAMB et al., 1998; JELLINGER, 2001].

3.4.3. Multisystematrophie

Unter Multisystematrophie versteht man eine sporadische Erkrankung, die meist um das 55. Lebensjahr auftreten kann und bei der beide Geschlechter gleich betroffen sind.

Klinisch ist ein Parkinson-Syndrom erkennbar, jedoch mit schlechtem Ansprechen auf L-Dopa. Es kommt ebenfalls zu autonomen Störungen, wie zum Beispiel zu Harninkontinenz und Potenzstörungen, sowie zu zerebellärer Ataxie. Die meisten Betroffenen leiden nicht unter Demenz.

Morphologisch kommt es zu Degeneration (Neuronenausfall und Gliose) vieler subkortikaler Systeme wie zum Beispiel vom *Striatum*, *Nigra* oder Kleinhirn. Es treten ebenfalls Zytoplasmaeinschlüsse, die α-Synuclein enthalten, in der Oligodendroglia auf. Diese führen dazu, dass Neuronen und Bahnsysteme geschädigt werden.

Durch die Schädigung des dorsolateralen *Striatums* und der lateralen *Nigra*, kommt es zu einem Funktionsverlust des striatonigralen Systems und in Folge zu *Rigor* und *Akinese* [JELLINGER, 2005].

3.5. POLYGLUTAMIN-ERKRANKUNGEN

Diese Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen wird dadurch verursacht, dass die Trinukleidexpansion für Polyglutamine verlängert wird. Charakteristisch für diese Gruppe ist, dass Proteine, die Polyglutamin enthalten als intranukleäre Neuroneneinschlüsse angehäuft werden. Zu den Polyglutamin-Erkrankungen zählt man die Chorea Huntington Krankheit, spinozerebelläre Ataxien und andere Krankheiten [JELLINGER, 2005].

3.5.1. Chorea Huntington

Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die zwischen dem 5. und 80. Lebensjahr auftreten kann. Bei den meisten tritt sie zwischen dem 40. und dem 50. Lebensjahr auf, jedoch sind auch juvenile Formen bekannt [JELLINGER, 2005].

Die Krankheit kommt dadurch zustande, dass die Anzahl von Wiederholungen der Trinukleotidsequenz CAG (Cytosin-Adenosin-Guanidin) im Huntington-Gen, welches am kurzen Arm des Chromosoms 4p kodiert ist, verlängert ist. Die Anzahl der CAG-Wiederholungen kann bei einer gesunden Person zwischen 11 und 35 betragen. Bei einem Chorea-Huntington Patienten beträgt sie zwischen 37 hin bis zu 121. Im Mittel liegt die Anzahl der CAG-Wiederholungen bei 44. Die Länge der Kopien hat auch Einfluss auf den Zeitpunkt des Beginns der Erkrankung, sowie auf die Schwere und Progredienz der Symptome [PETERSEN et al., 1999].

Klinisch betrachtet kommt es am Anfang der Erkrankung zu Verhaltensstörungen und choreiformen Hyperkinesen, sowie zu Gangstörungen, gehäuften Stürzen, früh einsetzender Demenz und Depressionen. Zu den fakultativen Symptomen werden dazugezählt: *Rigor*, Akinese, Dystonien, Athetose, Ataxie, sowie Sprach- und Schluckstörungen. Die Krankheit endet meist nach 15 bis 25 Jahren mit dem Tod [JELLINGER, 2005].

Morphologisch kommt es zur Atrophie des *Neostriatums* durch den frühen Verlust der GABA-Neuronen. Somit kommt es zu ihrer verminderten Aktivität und der damit verbundenen gesteigerten Erregung des thalamokortikalen Systems und folglich zu Hyperkinesen. Die Ausweitung der Läsionen führt zur Störung der „direkten“ striären Bahn und bewirkt eine Minderung der motorischen Aktivität und den damit verbundenen *Rigor* [BERARDELLI et al., 1999].

Zur Demenz kommt es durch die Schädigung der Großhirnrinde und des limbischen Systems. Bei Patienten und bei Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass das mutierte Huntingtin-Protein exzitotoxisch (erregend) wirkt und über oxidativen Stress und gestörten Energiestoffwechsel zur Neurodegeneration führt [MAAT-SCHIEMAN et al., 1999]. Jedoch korreliert das mutierte Huntingtin-Protein nicht mit deren Läsionsmuster, dass zu der Annahme führt, dass noch andere pathogene Faktoren Einfluss auf die Erkrankung haben [REDDY et al., 1999].

3.6. PRIONEN-ERKRANKUNGEN

Prionenkrankheiten sind tödliche neurodegenerative Erkrankungen, die durch Prionen verursacht werden. Man unterteilt die Erkrankungen in sporadische, infektiöse und genetische Formen [PRUSINER, 1998; KRETZSCHMAR, 1999].

Beim Menschen kennt man folgende Erkrankungen:

3.6.1. Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK)

Die sporadische Form ist die häufigste Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Pro Jahr kommt es weltweit zu etwa 1 Neuerkrankung pro 1 Million Einwohner. Die Erkrankung tritt meist um das 70. Lebensjahr auf und dauert weniger als 2 Jahre.

Klinisch kommt es zu fortschreitender Demenz und zu anderen neurologischen Symptomen, beispielsweise Ataxie, Myoklonien, akinetischem Mutismus und zu typischen Elektroenzephalografieveränderungen [JELLINGER, 2005].

3.6.2. Familiäre Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Die familiäre Form dieser Erkrankung tritt eher selten auf. Bei der Erkrankung kommt es zu verschiedenen Punktmutationen am Prion-Protein-Gen am Chromosom 20. Charakteristische Symptome sind: Paraparese, Kleinhirnsyndrome, Demenz und selten Myoklonien [JELLINGER, 2001].

3.6.3. Latrogen übertragene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Diese Form der Erkrankung kann durch kontaminierte menschliche Hornhaut, intrazerebrale Elektroden oder Stereotaxienadeln übertragen werden. Fraglich sind auch Transfusionen von Blut von Creutzfeldt-Jakob-Krankheit-Patienten. Die Inkubationszeit beträgt 1,3 bis 20 Jahre und es kommt zu einem progredientem Kleinhirnsyndrom. Die Krankheit selbst kann bis zu 30 Jahre dauern [JOHNSON, 1998; KRETZSCHMAR, 1999].

3.6.4. Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Diese Form der Erkrankung wurde vor allem in Großbritannien beobachtet und brachte alleine in diesem Land über 400 Todesfälle mit sich. Die Krankheit tritt vor dem 55. Lebensjahr auf und wird durch psychiatrische Symptome, Ataxie, Dystonie, Myoklonien, Demenz und akinetischen Mutismus gekennzeichnet. Als mögliche Ursache werden Prionen der bovinen spongiösen Enzephalopathie (BSE) herangezogen [JELLINGER, 2005].

3.6.5. Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)

Diese hereditäre Erkrankung wird verursacht durch eine Punktmutation am Prion-Protein. Es kommt zu spastischer Paraparese, Kleinhirnataxie, Nystagmus, Myoklonien und Demenz, jedoch nur selten zu EEG-Veränderungen [BOELLAARD et al., 1999].

3.6.6 Tödliche familiäre Insomnie (Fatal familial insomnia = FFI)

Die tödliche familiäre Insomnie ist eine autosomal-dominant vererbte Krankheit, die durch Punktmutationen des Prion-Protein-Gens am Chromosom 29 verursacht wird. Die Krankheit geht mit Schlaflosigkeit, Dysautonomie, Ataxie, Myoklonien, sowie Demenz einher [JELLINGER, 2005].

3.6.7. Kuru

Diese Krankheit war bis in die 1980er Jahre eine verbreitete Erkrankung beim Fore-Stamm in Papua-Neuguinea. Die Ursache war der dort verbreitete rituelle Endokannibalismus, das bedeutet die Aufnahme von Leichenteilen verstorbener Familienmitglieder. Es kam zu neurologischen Ausfällen mit progredienter Ataxie und auch zu Demenz [JELLINGER, 2005].

3.7. MOTONEURONENERKRANKUNGEN

Bei dieser Erkrankungsgruppe liegt die Degeneration im motorischen Neuron im Vordergrund, welches zu Spastik und Muskelatrophien führt. Die wichtigsten Erkrankungen dieser Gruppe sind: die amyotrophe Lateralsklerose, die hereditäre spastische Paraparese, die spastische Spinalparalyse, sowie die spinale Muskelatrophie [JELLINGER, 2005].

3.7.1. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Die amyotrophe Lateralsklerose ist meist eine sporadisch auftretende Erkrankung, die durch selektive Degeneration des 1. und 2. Neurons verursacht wird. Die Krankheit geht mit Spastik und mit peripheren Paresen und mit Atrophie einher. Nach etwa drei bis fünf Jahren kommt es zum Tod verursacht durch Atemlähmung.

Bei den meisten Betroffenen beginnt die Erkrankung um das 60. Lebensjahr oder danach, hauptsächlich sind Männer betroffen.

Die Grundlage für die Diagnose sind typische klinische Symptome, sowie auch elektromyographische Zeichen, beispielsweise Denervation oder neurogener Umbau.

Morphologisch kommt es zur Atrophie der spinalen Vorderwurzeln, zum Ausfall der motorischen Neurone in den Vorderhörnern und Hirnnerven, sowie zur Degeneration der Seitenstränge im Rückenmark. In motorischen Neuronen von Vorderhörnern und Hirnstamm kommt es zur Bildung von Lewy-Körper-ähnliche, Ubiquitin-immunreaktiven Zytoplasmaeinschlüssen, sowie zur Entstehung von runden Bunina-Körpern. Diese Körper sind Ansammlungen von 10 nm Neurofilamentfäden.

Bei manchen, jedoch auch seltener vorkommenden Formen von amyotropher Lateralsklerose kommt es zur Demenz, zu Fronto-Temporalatrophie und Ubiquitin-positiven Zelleinschlüssen in der Rinde und im Hippokampus.

Die Ursachen für die Entstehung der Krankheit sind weitgehend unbekannt, es werden jedoch verschiedene Faktoren diskutiert, wie zum Beispiel die primäre Mitochondriendysfunktion, oxidativer Stress, Schädigung von Neurofilamenten, wie auch zelltoxische Einflüsse durch freie Radikale [JELLINGER, 2005].

3.7.2. Hereditäre spastische Paraparese

Die hereditäre spastische Paraparese ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die durch Mutation des Spastin-Gens ausgelöst wird. Dadurch kommt es zu Störungen des

intrazellulären Transports am mikrotubulären Zytoskelett. Zu den Symptomen dieser Krankheit zählt man: die progressive Spastik der unteren Extremitäten, Blasenstörungen, sowie andere neurologische Ausfälle.

Morphologisch kommt es zu Degeneration der Hirnstränge und zum Verlust von motorischen Neuronen ohne Einschlusskörper [JELLINGER, 2005].

3.7.3. Spastische Spinalparalyse (Primäre Lateralsklerose)

Die spastische Spinalparalyse ist eine selten auftretende, sporadische Erkrankung, bei der die zentralen motorischen Neuronen betroffen sind. Die Krankheit tritt im mittleren Erwachsenenalter auf und ist mit einer langen Krankheitsdauer verbunden (bis zu 35 Jahre). Bei der Erkrankung kommt es zur spastischen Lähmung aller Extremitäten, sowie zu bulbären Symptomen (Dysarthrie), jedoch ohne das Auftreten von Demenz.

Morphologisch kommt es zu Gliose in der motorischen Rinde, zu Degeneration der Pyramidenbahnen, wie auch zum Ausfall der Pyramidenzellen [JELLINGER, 2005].

4. RIECHSTÖRUNGEN BEI NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN

Neurodegenerative Erkrankungen sind Erkrankungen des Nervensystems, die alle mit einem Untergang der Nervenzellen verbunden sind. In den letzten 20 Jahren wurden sehr viele Studien durchgeführt, die nachweisen konnten, dass neurodegenerative Erkrankungen mit Riechstörungen einhergehen. Olfaktorische Störungen treten vor allem bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom und bei der Alzheimer-Demenz auf, aber ebenfalls bei einigen weniger bekannten Erkrankungen des Nervensystems. Der

Nachweis der Riechstörung kann somit auch für die Differentialdiagnose zwischen den verschiedenen Erkrankungen dienen. Ein weiterer positiver Aspekt, die olfaktorische Störung als ein Frühzeichen der Erkrankungen anzusehen ist, dass Risikopatienten früher diagnostiziert werden können und somit auch früher neuroprotektiv behandelt werden können [HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010].

4.1. OLFAKTORISCHE STÖRUNG BEIM IDIOPATHISCHEN PARKINSON-SYNDROM (IPS)

Bereits 1975 konnten Ansari und Johnson nachweisen, dass eine Riechminderung bei Patienten mit IPS vorhanden ist. Untersucht wurde die Riechschärfe von 22 Patienten mit Morbus Parkinson und diese wurde mit einer alters- und geschlechtskorrelierten Studiengruppe verglichen. 10 der 22 Patienten mit Morbus Parkinson zeigten eine signifikante Abnahme des Riechvermögens. Aufgrund der Daten konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Progressionsrate der Krankheit und der verminderten Riechschärfe gezeigt werden [ANSARI und JOHNSON, 1975].

Neben den beim idiopathischen Parkinson-Syndrom auftretenden Symptomen (Tremor, *Rigor* und Akinese) kann die Riechstörung ebenfalls als ein weiteres sehr häufig auftretendes Syndrom dazugezählt werden [DOTY et al., 1988].

Im Rahmen einer Studie wurden 400 IPS-Patienten olfaktorisch untersucht. Es wurde eine Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstestung durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als SDI-Wert (Summenwert der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstestung) dargestellt. Als Normwert wurde die Riechfunktion von jungen, gesunden Personen verwendet, dabei ist bei 95% der IPS-Patienten eine Riechstörung aufgetreten [HÄHNER et al., 2009] (Abb.8).

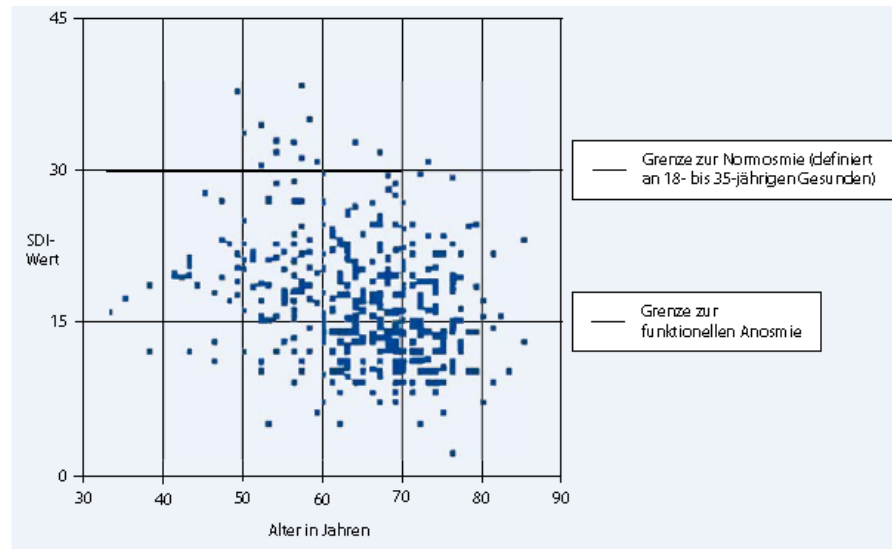


Abbildung 8: Olfaktorische Funktion bei 400 IPS-Patienten [HÄHNER et al., 2009]

Vergleicht man IPS-Patienten mit Normwerten einer altersbezogenen Personengruppe, so lässt sich immerhin bei 75% der IPS-Patienten eine Hyposmie oder eine funktionelle Anosmie aufweisen [HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010] (Abb.9).

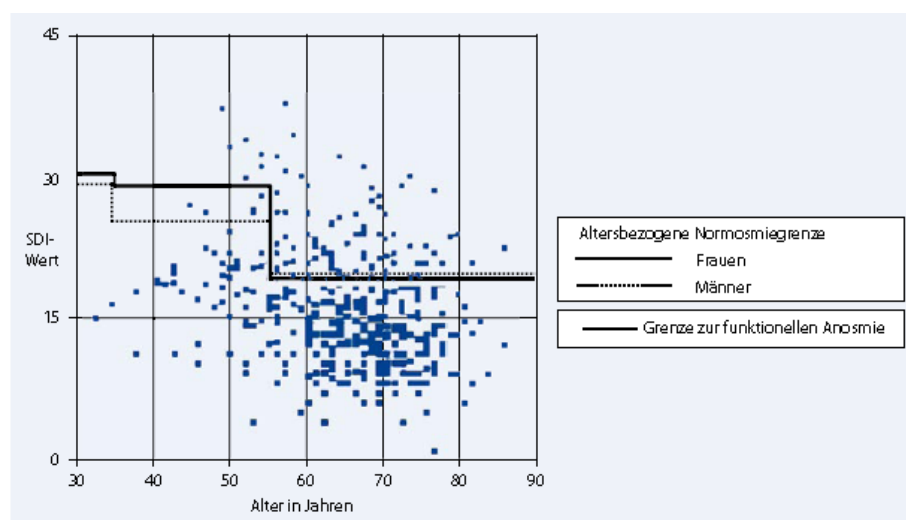


Abbildung 9: Olfaktorische Funktion bei 400 IPS-Patienten [HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010]

Die meisten der IPS-Patienten weisen eine schwere Hyposmie oder bereits eine Anosmie auf, bei wenigen der Betroffenen werden diese durch eine Parosmie begleitet. Bei den quantitativen Tests zeigt sich eine Riechminderung in einer erhöhten Riechschwelle, aber auch in einer verminderten Fähigkeit zur Identifikation und Diskrimination von Gerüchen. Man kann somit die Riechminderung mit einzelnen Subtests erkennen, die Erfassung des SDI-Wertes hat jedoch die höchste Priorität [LÖTSCH et al., 2008].

In einer anderen Studie, die von Doty und seinen Mitarbeiter durchgeführt wurde, wurde gezeigt, dass bei 90% der Personen mit IPS, die Fähigkeit, Gerüche zu identifizieren, deutlich vermindert war. Bei 38 der IPS-Patienten wurde ebenfalls die Riechschwelle untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Im Durchschnitt haben die IPS-Patienten eindeutig schlechtere Ergebnisse aufgewiesen als die alters- und geschlechtskorrelierte Kontrollgruppe. Das verminderte Riechvermögen war dabei nicht abhängig von Alter, Geschlecht, Dauer und Stadium der Erkrankung. Verschiedene klinische Leitsymptome, wie zum Beispiel kognitive Defizite oder Tremor, hatten ebenfalls keinen Einfluss auf das Ergebnis der Untersuchung [DOTY et al., 1988].

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) kann man zwischen drei Subtypen unterscheiden: zwischen dem Tremordominanztyp (TD), dem Akinese-*Rigor*-Typ (AR) und dem Äquivalenztyp (Ä). Um zu überprüfen, wie die Riechstörung bei den verschiedenen klinischen Subtypen des IPS ausgeprägt ist wurden Riechtests an diesen Patienten durchgeführt. Man hat auch die olfaktorische Funktion an Patienten mit Multisystematrophie (MSA) gemessen. Die Ergebnisse der Riechschwellen-, Diskriminations- und Identifikationstestung wurden miteinander verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Riechstörung im Vergleich zur MSA bei allen IPS-Subtypen stärker ausgeprägt war, dass aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen vorhanden waren. Auch geschlechtsspezifisch konnten keine Unterschiede gezeigt werden [HUMMEL et al., 2001; HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010] (Abb.10).

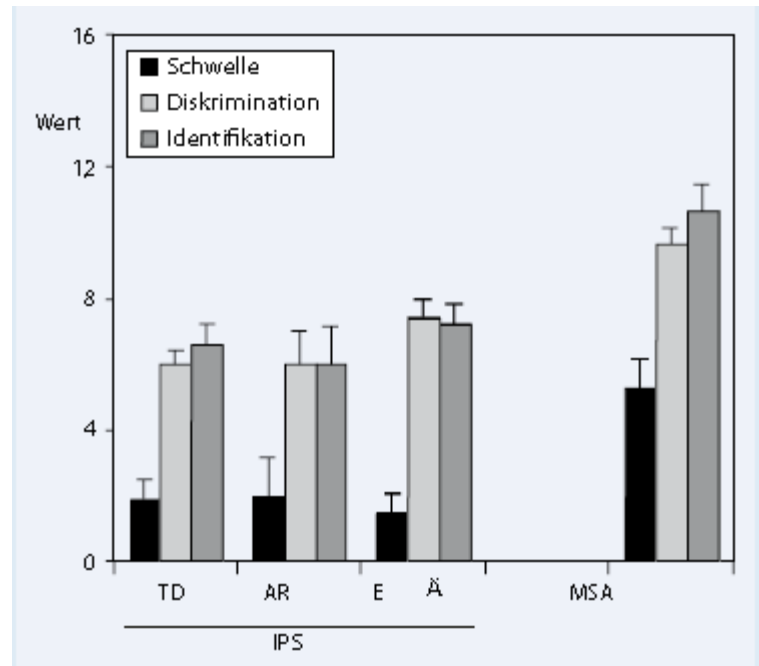


Abbildung 10: Olfaktorische Funktion bei Subtypen des idiopathischen Parkinson-Syndroms und der Multisystematrophie [HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010]

Eine andere Studie, die ebenfalls von Doty und seinen Mitarbeitern vorgenommen wurde, hat gezeigt, dass das verminderte Riechvermögen bei IPS-Patienten in frühen Krankheitsstadien für beide Nasenhälften auf die gleiche Weise stark betroffen ist. Es konnte auch keine Korrelation zwischen der Schwere der Hyposmie und der Seite des Hemiparkinsons gezeigt werden [DOTY et al., 1992].

Weitere interessante Untersuchungen wurden von Hummel [1999] durchgeführt und betrafen die Ableitung olfaktorisch evozierter Potenziale (OEP). Hummel konnte zeigen, dass die Latenzen der OEP bei IPS-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen deutlich verzögert waren. Er kam auch zu dem Ergebnis, dass die Latenzverzögerung bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium deutlicher ausgeprägt war. Sie korrelierte mit dem Testergebnis in der Webster-Skala. Die Webster-Skala wird dazu verwendet, um den Schweregrad einer Parkinson-Krankheit einzuschätzen. Dabei unterscheidet man zwischen 3 Schweregraden: bis 10 Punkte = leichter Schweregrad, 11-20 Punkte = mittelschwerer Schweregrad, 21-30 = schwerer Schweregrad. Die

Arbeitsgruppe um Herting, in der auch Hummel präsent war, beschäftigte sich ebenfalls mit diesem Thema. Sie haben den Zusammenhang der Latenzzeit der olfaktorisch evozierten Potenziale und dem Testergebnis in der Webster-Skala in Form von einer Abbildung dargestellt [HERTING et al., 2008] (Abb.11).

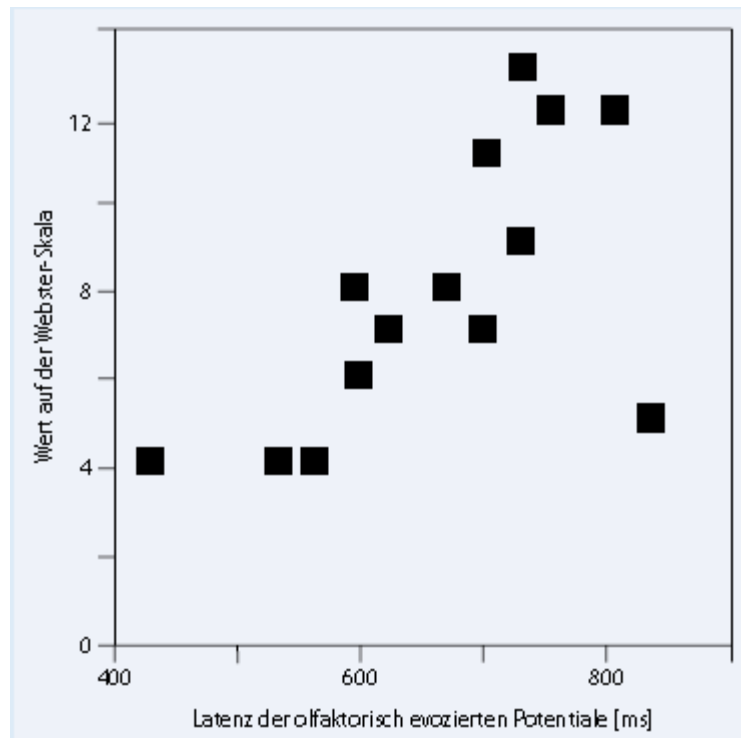


Abbildung 11: Korrelation zwischen der Latenzzeit olfaktorisch evozierter Potenziale und dem Testergebnis in der Webster-Skala [HERTING et al., 2008]

Diese Ergebnisse haben erstmalig gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen der Progression von Riechstörungen und dem Fortschreiten des IPS gibt. Die Resultate dieser Studie standen jedoch zu den vorausgegangenen klinischen Untersuchungen im Widerspruch. Deshalb konzipierte die Arbeitsgruppe um Herting eine erste Longitudinalstudie. Die Teilnehmer der Studie waren 27 Patienten mit IPS (22 Männer und 5 Frauen) im Alter zwischen 27 und 64 Jahren. Die Erkrankungsdauer lag zwischen 0 und 19 Jahren. Die Teilnehmer wurden mindestens 2-mal über einen Zeitraum von

3-6 Jahren mit der „Sniffin` Sticks“-Methode untersucht. Die zweite Untersuchung wurde im Durchschnitt nach 4,4 Jahren durchgeführt.

Bei der ersten Untersuchung lag das durchschnittliche Ergebnis des SDI-Wertes bei 17,5 Punkten (9-25,5), was auf eine schwere Hyposmie hinweist. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der Verlust des Riechvermögens dabei unabhängig von dem Alter, dem Geschlecht, der Dauer und der Schwere des Parkinson-Syndroms war. Nach durchschnittlich 4,4 Jahren wurde die zweite Untersuchung durchgeführt, bei der wieder ein durchschnittlicher SDI-Wert von 17,5 erfasst wurde. Bei der Zweituntersuchung wurden eine Konversion von der Anosmie zur Hyposmie bei 3 Patienten und eine Konversion von der Hyposmie zur Anosmie bei 5 Patienten dokumentiert. Diese Ergebnisse haben bewiesen, dass bei Patienten mit IPS sich das Riechvermögen während der Krankheit in einer unvorhersehbaren Weise verändern kann. Die Studie zeigte ebenfalls, dass vor allem bei der zweiten Untersuchung relativ wenige Patienten komplett anosmisch waren, dass es aber ebenfalls keinen IPS-Patienten mit normalem Geruchsvermögen gab [HERTING et al., 2007].

Aufgrund dieser Ergebnisse stellte sich die Frage, warum es bei den meisten IPS-Patienten durchschnittlich im weiteren Krankheitsverlauf zu keiner wesentlichen Zunahme der Hyposmie kommt.

Eine mögliche Antwort geben die Untersuchungen die von der Arbeitsgruppe um Huisman durchgeführt wurden. Die Untersuchungen basierten auf immunhistochemischen Methoden und es konnte eindeutig gezeigt werden, dass bei IPS-Patienten die Anzahl der dopaminergen Zellen im *Bulbus olfactorius* doppelt so hoch war verglichen mit alters- und geschlechtskorrelierten Kontrollpersonen. Im Prinzip wäre ein gegenteiliges Ergebnis zu erwarten, da die motorischen Defizite des IPS-Patienten eigentlich mit einem Verlust der dopaminergen Neuronen verbunden sind. Andererseits ist auch bekannt, dass Dopamin als Neurotransmitter wirkt und in den *Glomeruli* des *Bulbus olfactorius* bei der Signalübermittlung zwischen olfaktorischen Rezeptorneuronen und Mitralzellen eine hemmende Wirkung zeigt. Es steuert somit den ersten und wesentlichen Schritt in der Weiterleitung und

Wahrnehmung von Gerüchen. Somit behauptet die Arbeitsgruppe, dass der Anstieg von dopaminergen Neuronen im *Bulbus olfactorius* die Hyposmie bei IPS-Patienten gut erklären kann [HUISMAN et al., 2004].

Auch Winner et al. [2006] haben gezeigt, dass eine striatale Deafferentation die dopaminergene Neurogenese im *Bulbus olfactorius* erhöht. Vor allem der Verlust von dopaminergen Zellen in der subventrikulären Zone führt zu einer Stimulierung der dopaminergen Neurogenese im *Bulbus olfactorius*. Dabei wurde auch auf die entscheidende Rolle des Dopamins als Neurotransmitter aufmerksam gemacht, welches für die Differenzierung von neu generierten Nervenzellen von großer Wichtigkeit ist.

Diesen Studien zu Folge ist die Ursache für die Hyposmie im Frühstadium der IPS-Patienten, die Zunahme der inhibitorisch wirkenden dopaminergen Neuronen im *Bulbus olfactorius*. Andererseits kommt es zu einem Verlust dopaminergener Neurone in den Basalganglien, so dass man von einem Kompensationsmechanismus sprechen kann. Diese hemmende Wirkung ist wahrscheinlich auf die Initialstadien des IPS beschränkt und führt somit zu einer Hyposmie oder Anosmie. Im weiteren Verlauf der Krankheit kann es zu einer Abnahme der dopaminergen Neurone im *Bulbus olfactorius* kommen und somit auch zur Abnahme der dopaminergen Inhibition, was als Grund für die Schwankungen des Geruchsvermögens angesehen werden kann. Insgesamt ist der Riechverlust weitgehend von der Dauer des IPS unabhängig [MÜLLER et al., 2005].

Die Arbeitsgruppe um Pearce hat an 7 IPS-Patienten und 7 gleichaltrigen Kontrollen Post-mortem-Untersuchungen durchgeführt. Diese zeigten bei den IPS-Patienten einen Neuronenverlust im *Nucleus olfactorius anterior* (AON), der stark mit der Dauer der Erkrankung korreliert hat. Das Vorhandensein von Lewy-Körperchen, welche bei allen IPS-Patienten im *Bulbus* und *Tractus olfactorius* nachweisbar waren, wurde ebenfalls mit dem erheblichen Verlust von Neuronen in Verbindung gestellt [PEARCE et al., 1995].

Wattendorf et al. [2009] suchten nach Zusammenhängen zwischen der Riechstörung bei IPS-Patienten und strukturellen Veränderungen im Gehirn. Mit Hilfe von MRT-

Bildern untersuchten sie die graue Substanz bei Parkinson-Patienten im Frühstadium, im mäßig fortgeschrittenen Stadium, sowie bei gleichaltrigen gesunden Kontrollen. Bei den Parkinson-Patienten, nicht aber bei der Kontrollgruppe korrelierte die kortikale Atrophie der Hirnregionen, die mit dem olfaktorischen System verbunden waren mit der Riechstörung. Bei Parkinson-Patienten im Frühstadium konnte eine positive Korrelation zwischen der Riechfunktion und der grauen Substanz in dem rechten primären Kortex beobachtet werden. Bei Patienten im mäßig fortgeschrittenen Stadium war diese Korrelation in der Amygdala vorzufinden. Somit lieferten die Ergebnisse erste Hinweise darauf, dass eine Riechstörung bei Parkinson-Patienten mit der Atrophie des limbischen und paralimbischen Kortex einher geht.

Müller et al. [2005] untersuchten in einer Studie die Volumetrie des *Bulbus olfactorius* bei 11 IPS-Patienten (6 Patienten anosmisch und 5 hyposmisch) und bei 9 gesunden normosmischen Kontrollpersonen mittels einer Magnetresonanztomographie. Es konnte gezeigt werden, dass die mittleren *Bulbusvolumina* bei IPS-Patienten sich nicht signifikant von den *Bulbusvolumina* bei Gesunden unterscheiden. Es konnte auch keine Korrelation zwischen dem *Bulbusvolumen* und der olfaktorischen Funktion gezeigt werden.

Die Arbeitsgruppe um Westermann zeigte anhand eines funktionellen MRT, dass das zentrale Verarbeitungsmuster bei IPS-Patienten mit einer vorhandenen olfaktorischen Störung verändert ist. Es wurden 12 IPS-Patienten und 16 Kontrollpersonen untersucht und bei beiden Gruppen konnte gezeigt werden, dass die olfaktorische Stimulation Hirnregionen aktiviert, die für die olfaktorische Verarbeitung relevant sind (das heißt die Amygdala, den seitlichen Kortex, Striatum, Thalamus, Mittelhirn und Hippocampus). In der Kontrollgruppe war eine bilaterale Aktivierung der Amygdala und des Hippocampus sichtbar. Im Gegensatz dazu, waren diese Strukturen bei IPS-Patienten nur in der linken Hemisphäre beteiligt. Schlussendlich konnte gezeigt werden, dass bei IPS-Patienten die neuronale Aktivität in der Amygdala und im Hippocampus reduziert ist und dass die selektive Beeinträchtigung dieser Hirnregionen zu einer Riechstörung beiträgt [WESTERMANN et al., 2008].

In der täglichen Klinikroutine haben diese Ergebnisse nur wenig Bedeutung, deshalb sollte eine psychophysische Geruchstestung in der Diagnose von IPS als wichtigste Grundlage angesehen werden. Es sollte mindestens ein Screeningtest mit der zu untersuchenden Person durchgeführt werden, der nur wenige Minuten in Anspruch nimmt, im optimalen Fall wird jedoch eine komplette Riechtestung empfohlen.

Die Arbeitsgruppe um Wenning untersuchte das Riechvermögen von 118 IPS-Patienten, 29 Patienten mit Multisystematrophie (MSA), 15 Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) und 7 Patienten mit kortikobasaler Degeneration (CBD) und 123 gesunde Kontrollpersonen. Die Studie hat das erste Mal auf die Unterschiede der olfaktorischen Störung bei den einzelnen Krankheiten hingewiesen. Mittels UPSIT konnte das erwartete olfaktorische Defizit bei IPS-Patienten gezeigt werden. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit MSA nur ein leicht vermindertes Riechvermögen aufgewiesen. Das Riechvermögen der Patienten mit PSP und CBD war weitgehend unauffällig. Diese Ergebnisse weisen erneut darauf hin, dass Riechtests als ausgezeichneter Marker für eine Diagnose der Riechstörung dienen können [WENNING et al., 1995].

Auch andere Studien, welche von Müller und seinen Mitarbeiter an mehr als 50 Patienten mit einem Parkinson-Syndrom unterschiedlicher Genese durchgeführt wurden, zeigten das einfache Riechtests eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Differenzierung zwischen einem idiopathischem Parkinson-Syndrom und einem nichtidiopathischen Parkinson-Syndrom bereits in frühen Krankheitsstadien aufweisen. Anhand von „Sniffin´ Sticks“-Test und der Ermittlung von SDI-Werten konnte wieder ein signifikanter olfaktorischer Verlust bei IPS-Patienten gezeigt werden (51% Anosmie, 35% schwergradige Hyposmie und 14% mittelgradige Hyposmie). Es konnte auch eine deutlich geringere Beeinträchtigung des Riechvermögens bei Multisystematrophie-Patienten und ein unwesentlich eingeschränktes Riechvermögen bei Patienten mit einer progressive supranukleäre Blickparese (PSP), einer kortikobasale Degeneration (CBD) oder einem essenzieller Tremor beobachtet werden. Hyposmie wurde bei einem SDI-Wert zwischen 15 und 30 diagnostiziert, bei SDI-Werten unter 15 kann man schon

von Anosmie sprechen [MÜLLER et al., 2002]. Hähner und Welge-Lüssen [2010] haben sich ebenfalls mit der Studie auseinandergesetzt, und haben die Ergebnisse anhand einer Abbildung dargestellt (Abb.12).

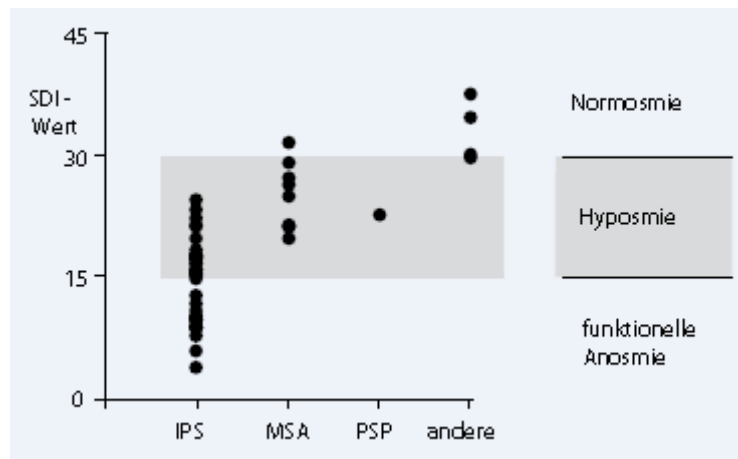


Abbildung 12: Ergebnisse der olfaktorischen Testung in SDI-Werten [HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010]

Die Resultate der Studie von Müller et al. [2002] stimmen mit anderen Untersuchungen (Hummel et al., 2001) überein, die besagen, dass sich die klinischen Subtypen des IPS aufgrund ihres Riechvermögens nicht unterscheiden ließen. Außerdem bestätigen sie auch die Aussagen von vorherigen Studien (Wenning et al., 1995; Hummel et al., 2001), dass das Riechvermögen bei IPS-Patienten viel stärker beeinträchtigt ist als bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Es konnte auch keine Korrelation zwischen dem Riechverlust und der Dauer bzw. der Schwere der Erkrankung gezeigt werden.

Somit sind psychophysische Riechtests sehr sinnvoll in der frühen Differentialdiagnose bei Parkinson-Syndrom-Patienten.

Eine ebenfalls sehr wichtige Rolle spielen Riechtests beispielsweise bei der Unterscheidung zwischen einem vaskulärem PS oder einem PARKIN-Syndrom, welche

nicht mit einer Riechstörung einhergehen, von dem idiopathischen Parkinson-Symptom.

Katzenschlager und Lees [2004] untersuchten ebenfalls das Riechvermögen bei Patienten mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen und bewiesen auch, dass das Ausmaß der Riechstörung eine wichtige Rolle in der Differentialdiagnose dieser Krankheiten spielt. Man kam zu der Erkenntnis, dass schwerwiegende olfaktorische Störungen bei Morbus Parkinson, bei der Alzheimer-Demenz, sowie bei der Demenz mit Lewy-Körperchen auftreten. Im Gegensatz dazu fand man bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) und bei Patienten mit kortikobasaler Degeneration (CBD) keine Riechstörung. Bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) kam es zwar zu Riechstörungen, diese waren aber im Vergleich mit dem Parkinson-Syndrom und der Alzheimer-Demenz geringer ausgeprägt. Die Forschungsergebnisse haben erneut bestätigt, dass Riechstörungen eine wichtige Rolle in der Differentialdiagnose spielen. Die Forscher sind jedoch auch der Meinung, dass Riechtests derzeit in der klinischen Praxis zu wenig genutzt werden. Da aber die Erkennung einer Parkinson-Krankheit durch olfaktorische Prüfung möglich ist, sollte diese in der Differentialdiagnose an Bedeutung zunehmen.

Aufgrund der Tatsache, dass der Riechverlust zwischen den einzelnen neurodegenerativen Erkrankungen variiert, kann anhand der Schwere der Riechstörung auf eine bestimmte Krankheit geschlossen werden. Patienten, die unter einer Multisystematrophie leiden, weisen häufig eine leichtgradige bis mittelgradige Hyposmie auf. Personen mit einer progressiven supranukleären Blickparese (PSP) oder mit einer kortikobasalen Degeneration (CBD) weisen im Gegensatz dazu fast ein uneingeschränktes Riechvermögen auf [HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010].

Eine Unterscheidung zwischen einer Alzheimer-Demenz und einem idiopathischen Parkinson-Syndrom ist mit Riechtests leider nicht möglich, da sich die Schwere der Riechstörung bei beiden Krankheiten nicht wesentlich unterscheidet. Beim IPS zeigt sich lediglich im Krankheitsverlauf eine Progredienz [DOTY et al., 1991]. Bei der Lewy-Body-Demenz treten wie bei der Alzheimer-Demenz und beim IPS ebenfalls

schwerwiegende olfaktorische Störungen auf, deshalb ist auch bei dieser Krankheit eine Differenzierung mit olfaktorischen Tests nicht möglich [HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010] (Abb.4).

Tabelle 4: Relative Ausprägung der olfaktorischen Dysfunktion bei neurodegenerativen Erkrankungen [HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010]

Erkrankung	Relative Einschränkung der olfaktorischen Funktion
Idiopathisches Parkinson-Syndrom, Alzheimer-Demenz, Lewy-Body-Demenz, <i>PARK-8</i> -Träger	+++
Multisystematrophie, Huntington-Erkrankung	++
Motoneuronenerkrankungen, Friedreich-Ataxie, spinozerebelläre Ataxie Typ 2, progressive supranukleäre Ophthalmoplegie, <i>PARK-1</i> -Träger	+
Kortikobasale Degeneration, spinozerebelläre Ataxie Typ 3, <i>PARK-2</i> -Träger	+/-0

+++ Hochgradiger Riachverlust; 0/(+) kein bis allenfalls diskreter Riachverlust. Die Mehrzahl der Angaben basiert auf Untersuchungen an kleinen Patientenkollektiven.

Die Arbeitsgruppe um Braak hat viele Jahre an den wesentlichen neuropathologischen Grundlagen für das Verständnis des neurodegenerativen Prozesses beim Parkinson-Syndrom gearbeitet. Die Krankheit beginnt offensichtlich im olfaktorischen System und Hirnstamm und befällt dann spezifische Hirnregionen. Basierend auf den klinischen Beobachtungen und Untersuchungen wurde ein 6-Stadien-Modell der Parkinson-Erkrankung nach Braak et al. [2004] entwickelt. Dieses Stadienmodell zeigt sechs zeitlich aufeinanderfolgende Stufen und weist somit auf den Verlauf des Degenerationsprozesses hin.

Im Stadium 1 und 2 (=präsymptomatische Krankheitsstadien) lassen sich bereits die charakteristischen Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten in der *Medulla oblongata*, im *Bulbus olfactorius* und im *Nucleus olfactorius anterior* nachweisen.

Im Stadium 3 und 4 ist die *Substantia nigra*, sowie die graue Substanz von Mittelhirn und Frontalhirn betroffen. Erst in diesen Stadien zeigen die Betroffenen motorische Auffälligkeiten, welche für die Diagnose der Erkrankung gefordert werden.

Im Stadium 5 und 6 erreicht die Neurodegeneration den Neurokortex und die Krankheit manifestiert sich in all seinen klinischen Dimensionen [BRAAK et al., 2004].

Aufgrund der Kenntnis über diese Krankheitsstadien könnte eine idiopathische Hyposmie, eine Geruchsminderung unbekannter Ursache, auf ein beginnendes, noch präsymptomatisches IPS hinweisen. Diese Hypothese war auch der Grund für die Untersuchung von 30 Patienten mit idiopathischer Riechstörung, die von Sommer et al. [2004] durchgeführt wurde. Untersucht wurden 19 Männer und 11 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren. Die mittlere Dauer der Riechminderung betrug 5,8 Jahre. Alle Patienten hatten keine neurologischen Beschwerden in der Vorgeschichte und waren bisher noch bei keinem Neurologen. Geklärt werden sollte, ob eine sonst nicht erklärbare Riechminderung bei bisher neurologisch gesunden Personen auf ein präsymptomatisches IPS hinweisen könnte. Zuerst wurde mit allen zu Untersuchenden eine umfassende Anamnese durchgeführt und sie wurden ebenfalls allgemeinmedizinisch und neurologisch untersucht. Ein anderer Test, welcher Teil der Untersuchung war, war der II und der III Teil des „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (UPDRS). Der UPDRS ist ein Test, mit dessen Hilfe sich der Krankheitsverlauf und der Schweregrad von Patienten mit Morbus Parkinson umfassend und sinnvoll beurteilen lassen kann. Er ist in verschiedene Bereiche unterteilt:

- I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung z.B. intellektuelle Einschränkungen, Depressionen usw.
- II. Aktivitäten des täglichen Lebens z.B. Sprache, Laufen, Handschrift usw.
- III. Motorische Untersuchung z.B. Gesichtsausdruck, Ruhetremor, Handbewegungen
- IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

Insgesamt ist es möglich 199 Punkte zu erreichen, wobei 199 Punkte das schlechteste Ergebnis ist.

Danach wurde bei allen Patienten eine Sonographie der *Substantia nigra* durchgeführt. Eine Sonographie ist ein nebenwirkungsfreies, bildgebendes Verfahren ohne Strahlenbelastung, das in der Lage ist bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems typische Veränderungen darzustellen. Eine Untersuchung dauert durchschnittlich 15 Minuten und der Patient wird mit einem speziellen Ultraschallkopf ausgestattet, welcher dann in Folge Bilder auf einem Bildschirm darstellt. Bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom zeigen sich Auffälligkeiten in der *Substantia nigra*, welche besonders groß in der Sonographie erscheinen. Man spricht von Hyperechogenität der *Substantia nigra*, von stark reflektierenden, echoreichen Strukturen, welche ein typisches Ultraschallmerkmal bei Morbus-Parkinson Patienten sind. Bei Erreichen von 3 oder mehr Punkten in der UPDRS III und/oder eine Hyperechogenität der *Substantia nigra* wurde zusätzlich eine Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) mit den Patienten durchgeführt. Die SPECT ist eine Untersuchungsmethode, bei der der Stoffwechsel verschiedener Organe bildlich dargestellt wird. Dem Patienten werden verschiedene radioaktiv markierte Substanzen gespritzt, die sich im Körper verteilen und sich im zu untersuchenden Organ anreichern. Je stärker der Stoffwechsel eines Organs ist, desto stärker reichert sich auch die Substanz an. Durch die radioaktiven Stoffe werden Gamma-Strahlen ausgesendet, welche mit Spezialkameras gemessen werden. Anhand der Messergebnisse erstellt der Computer ein 3D-Bild, bei dem intensive Farben eine starke Anreicherung und die damit verbundene hohe Stoffwechselaktivität signalisieren. Mit der SPECT wird im Allgemeinen der Funktionszustand von Geweben und Organen untersucht. Der häufigste Anwendungsbereich ist das Herz. Eine Analyse des Gehirns ist mit der SPECT-Methode ebenfalls möglich. Diese kann Hinweise auf neurodegenerative Erkrankungen wie beispielsweise die Alzheimer-Demenz oder das Parkinson-Syndrom geben.

Unter den 30 Patienten zeigten 11 Personen in der Sonographie der *Substantia nigra* pathologische Befunde auf, 3 von ihnen haben bereits beim UPDRS bei der

motorischen Untersuchung Auffälligkeiten gezeigt. Eine SPECT erfolgte bei 10 von diesen 11 Personen. Nur bei 3 von ihnen fiel er normal aus, bei 2 Patienten war er grenzwertig und 5 Personen wiesen pathologische Befunde auf [HERTING et al., 2008] (Abb. 13).

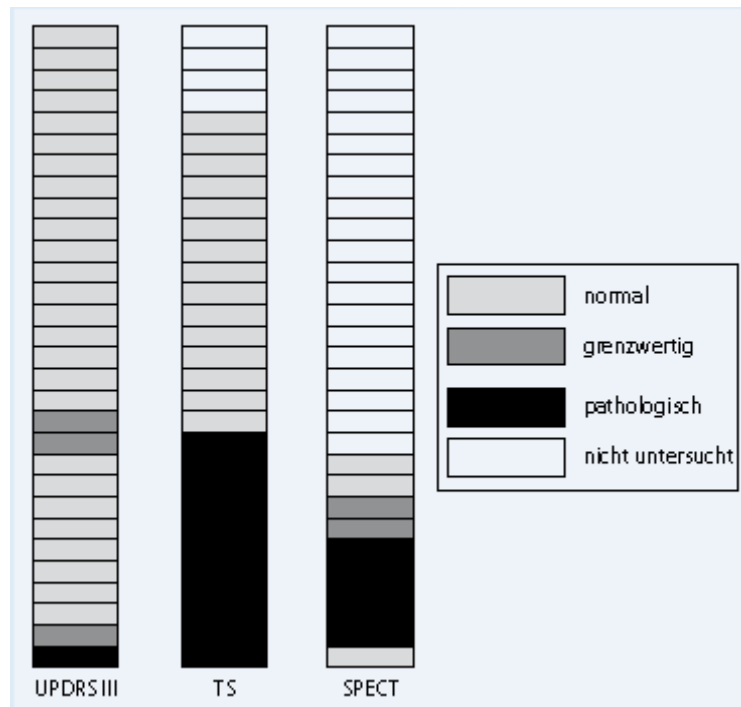


Abbildung 13: Ergebnisse der kombinierten Testung von klinisch-neurologischer Untersuchung (UPDRS III), transkranieller Hirnparenchymsonographie (TS) und Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) bei 30 Patienten mit idiopathischer Hyposmie [HERTING et al., 2008]

Die Patienten wurden danach weitere 4 Jahre beobachtet. Bei 2 der 30 Personen entwickelte sich ein IPS und bei 2 weiteren Personen wurden grenzwertige Befunde festgestellt [HERTING et al., 2008; SOMMER et al., 2004].

Der signifikante Zusammenhang zwischen einer olfaktorischen Störung und dem Risiko der Entstehung eines IPS wurde ebenfalls durch die Arbeitsgruppe um Webster Ross

anhand einer Langzeitstudie bestätigt. Insgesamt wurde in der „Honolulu Asia Aging Study“ der Geruchssinn von 2267 Männern untersucht. Die Probanden waren zwischen 71 und 95 Jahren alt und wiesen keine klinischen Anzeichen vom Parkinson-Syndrom auf. Die Entstehung eines IPS bei Personen mit einer olfaktorischen Störung wurde in dieser Studie in einem großen Kollektiv prospektiv über eine lange Zeit untersucht. Die Personen wurden nämlich acht Jahre lang in Bezug auf die Entstehung eines IPS nachbeobachtet. Insgesamt entwickelten 35 von ihnen diese Krankheit. Außerdem hat die Studie gezeigt, dass eine Riechstörung vor den motorischen Symptomen auftritt und die Autoren konnten auch einen Zeitraum für die früher auftretende olfaktorische Störung bestimmen. Anhand der Ergebnisse haben die Forscher festgestellt, dass ein Riechdefizit um mindestens vier Jahre einer klinischen Diagnose vorausgeht. Sie betonten auch, wie wichtig das nicht motorische Symptom „Riechstörung“ ist [WEBSTER ROSS et al., 2008].

Die Arbeitsgruppe um Berendse befasste sich ebenfalls mit der Frage, ob eine Riechstörung mit einem erhöhten Risiko am IPS zu erkranken verbunden ist. In einer prospektiven Studie wurden 361 motorisch unauffällige Verwandte 1. Grades von IPS-Patienten (Eltern, Geschwister, Kinder) im Alter von 50 bis 75 Jahren untersucht. Alle Teilnehmer wurden einem Identifikationstest, einem Diskriminationstest und einem Schwellentest unterzogen. Aus diesem Kollektiv wurden 40 Personen herausgesucht, die die schlechtesten Ergebnisse aufwiesen, also schon hyposmisch waren und 38 Personen mit den besten Ergebnissen, Personen, die nicht unter einem Riechverlust litten. Beide Gruppen wurden am Anfang der Studie mit Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT)-Scans untersucht, eine weitere ebenfalls umfassende klinische und neuropsychologische Untersuchung erfolgte nach 2 Jahren. Es hat sich herausgestellt, dass 10% derjenigen Verwandten, die schon anfangs eine Hyposmie aufwiesen, bereits ein klinisch manifestes Parkinson-Syndrom entwickelt haben. Weitere 12% zeigten beim SPECT-Scan pathologische Befunde, die einen Hinweis auf beginnende nigrostriatale Degeneration gaben. Das bedeutet, einen Untergang der Bahn, die Dopamin von der *Substantia nigra* zum *Striatum* überträgt. Diese Bahn ist mit Bewegungssteuerung verbunden, und die Degeneration dieser Bahn

hängt mit der Parkinson-Krankheit zusammen. Von den Personen die anfangs normosmisch waren ist nach 2 Jahren keiner an IPS erkrankt. Die Forscher schließen aus diesen Ergebnissen, dass Personen, die unter einer idiopathischen Hyposmie leiden mit einem mindestens 10%igen Risiko assoziiert sind an IPS zu erkranken. Werden in der Gruppe der hyposmischen Personen ebenfalls die pathologischen SPECT-Befunde der Personen berücksichtigt, die noch kein klinisch manifestes IPS entwickelt haben, geht man davon aus, dass nach längerer Zeit das Erkrankungsrisiko noch höher sein könnte [BERENDSE et al., 2001].

Zusammenfassend ist eine olfaktorische Störung bei einem IPS so verlässlich feststellbar, dass diese als typischer Marker für die Krankheit angesehen werden kann. Sie tritt mit einer Häufigkeit von 90% auf und ihr Auftreten übertrifft die klassischen IPS Kardinalsymptome Tremor und *Rigor*, welche mit 70-80% angegeben werden [HOEHN und YAHR, 1967].

Viele Personen, die an IPS leiden berichten über eine Riechminderung bzw. einen Riechverlust noch bevor die motorischen Symptome zum Vorschein kommen. Anzumerken sei, dass viele Betroffene den Riechverlust oft gar nicht wahrnehmen, da er langsam und fortschreitend auftritt. Man kann jedoch beim Verlust des Riechvermögens von einem Frühsymptom sprechen, wenn nicht sogar von einem Erstsymptom. Heutzutage wird angenommen, dass die Riechstörung etwa 4-6 Jahre früher auftritt als die motorischen Symptome. Deswegen muss bei Patienten, die unter einem Riechverlust unbekannter Ursache leiden ein IPS in Betracht gezogen werden. Die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines IPS ist noch höher, wenn gleichzeitig noch andere nichtmotorische Symptome wie zum Beispiel Schlafstörungen oder Depressionen vorliegen.

Aus all diesen Ergebnissen kann man schlussfolgern, dass die Chance auf eine Diagnosestellung bei Risikogruppen noch im präklinischen Stadium der Erkrankung möglich ist. Mit einfachen und kostengünstigen Riechtests hat man nämlich die Möglichkeit die Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Es ist auch vorteilhaft diese Tests durch die Sonographie der *Substantia nigra*, durch Single-Photonen-Emissions-

Computertomographie (SPECT)-Untersuchungen, genetische Tests und Fragebögen zu ergänzen, um eine sichere Diagnose zu stellen. Derzeit steht eine Verlangsamung der Krankheitsprogression der Erkrankung im Vordergrund aller Untersuchungen. Diese sollte durch die Möglichkeit der Kenntnis über eine lange bekannte präklinische Phase in den Hintergrund geschoben werden. Dieses würde auch den Weg für eine Prävention der Erkrankung oder eine Verzögerung des Erkrankungsbeginns durch Neuroprotektion ermöglichen. Die frühzeitige Erkennung von IPS bringt viele, weitere Vorteile mit sich, beispielsweise eine längere neurologische Gesundheit, einen Gewinn an Lebensqualität, eine geringere Belastung pflegender Angehöriger und ebenfalls eine geringere Belastung des Gesundheitssystems. Für eine präsymptomatische Diagnostik gibt es ebenfalls einige Voraussetzungen, die erfüllt werden müssten. Zum einem ist eine umfassende Beratung und Information vor der Testung, aber auch die Kenntnis des Patienten über praktische Richt- bzw. Leitlinien nötig. Dies ist nur in einem multiprofessionellen Betreuungsteam möglich. Leider ist das größte ungelöste Problem noch nach wie vor welche neuroprotektiven Behandlungsansätze den Betroffenen angeboten werden können [STERN, 2004].

4.2. OLFAKTORISCHE STÖRUNGEN BEI ANDEREN PARKINSON-SYNDROMEN

Da die Schwere der Riechstörung in direktem Zusammenhang mit der neurodegenerativen Erkrankung steht, werden Riechtests häufig für die Differenzierung dieser Krankheiten empfohlen, wobei nur die Unterscheidung zwischen einer progressiven supranukleären Blickparese (PSP) und einer kortikobasalen Degeneration (CBD) von dem idiopathischen Parkinson-Syndrom als wirklich verlässlich angesehen werden kann (Tab.4).

Bei den familiären Parkinson-Erkrankungen ist die Riechfunktion nur durch wenige Studien erforscht. Bei PARK-1-Träger (mutiertes Gen, welches die Krankheit verursacht) konnte eine leichte Hyposmie gezeigt werden, während PARK-2-Mutationsträger ein nahezu normales Riechvermögen aufweisen. PARK-8-Patienten

wiesen eine olfaktorische Störung auf, die sehr ähnlich wie bei IPS-Patienten ausgeprägt war, jedoch waren die wenigen untersuchten asymptomatischen Genträger normosmisch [KATZENSCHLAGER und LEES, 2004].

Häufig ist eine Unterscheidung zwischen einem IPS und einem vaskulären Parkinson-Syndrom, aufgrund möglicher Koinzidenzen, schwierig. Da jedoch beim vaskulären Parkinson-Syndrom das Riechvermögen nicht beeinträchtigt ist, ist mit einfachen Riechtests eine klare differentialdiagnostische Abgrenzung möglich [KATZENSCHLAGER et al., 2004].

Beim Morbus Wilson, einem metabolischen Parkinson-Syndrom weisen Patienten eine deutliche Korrelation zwischen der olfaktorischen Störung und der extrapyramidal-motorischen Symptomatik auf. Morbus Wilson ist eine Erkrankung, welche durch Anhäufung von Kupfer vor allem in der Leber und im Gehirn gekennzeichnet ist. Somit unterscheidet man den neurologischen Patienten-Typ vom Leber-Typ-Patienten. Müller et al. [2006] untersuchten 24 Patienten mit Morbus Wilson. Es waren 11 Patienten, die nur Lebererkrankungen aufwiesen und/oder 13 Patienten mit neurologischen Symptomen. Der Schweregrad der extrapyramidal-motorischen Symptome wurde mit einem klinischen Score-System von 0 (keine Symptome) bis 3 (schwere Symptome) beurteilt. Bei allen Patienten wurde das olfaktorische Vermögen anhand der "Sniffin 'Sticks" getestet. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass bei Patienten mit neurologischen Symptomen eine signifikante Korrelation zwischen der Riechstörungen und der extrapyramidal-motorischen Symptomatik im Vergleich zu Leber-Typ-Patienten beobachtet werden konnte. Personen, die stärker neurologisch beeinträchtigt waren wiesen ein ausgeprägteres Geruchsdefizit auf.

4.3. OLFAKTORISCHE STÖRUNGEN BEI DER ALZHEIMER-DEMENTZ

Bei der Alzheimer-Demenz werden ähnlich schwere Riechstörungen wie beim idiopathischem Parkinson-Syndrom beobachtet. Eine Zusammenfassung von bisherigen Untersuchungen zu Metadaten ergab keine verwertbaren Unterschiede bei

den Testergebnissen hinsichtlich der Diagnose. Bei der Alzheimer-Demenz war nur eine leichte Tendenz zu einer niedrigeren Riechschwelle im Vergleich zur Identifikationsleistung sichtbar [MESHOLAM et al., 1998].

Deshalb ist die Unterscheidung zwischen einer beginnenden Alzheimer-Krankheit und einem IPS mit Riechtests leider nicht möglich. Die olfaktorische Störung kann bei der Alzheimer-Krankheit jedoch auch als ein Frühsymptom angesehen werden.

Nach Braak und Braak [1991] ist schon sehr früh im Verlauf der Krankheit die transentorhinale Region des entorhinalen Kortex des Gehirns betroffen. Diese Region ist sowohl für die mnestiche als auch für die olfaktorische Verarbeitung zuständig. Von dieser Region aus werden auch andere Strukturen beeinträchtigt beispielsweise der Hippocampus und die Amygdala.

Im Vergleich zum IPS konnte in einigen Studien wesentlich eindeutiger die Korrelation zwischen der Schwere der Symptomatik und der olfaktorischen Störung gezeigt werden.

Die Arbeitsgruppe um Thomann konnte nachweisen, dass bei Patienten mit der Alzheimer-Demenz schon sehr früh Magnetresonanztomographisch eine Minderung des Volumens des *Bulbus olfactorius* sichtbar ist. Es wurde das Volumen des *Bulbus olfactorius* bei 21 Patienten im Anfangsstadium der Alzheimer-Krankheit mittels Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht. Es wurden ebenfalls gleichviele Vergleichspersonen kontrolliert. Die Ergebnisse waren eindeutig: das rechte, das linke und das Durchschnittsvolumen des *Bulbus olfactorius* waren bei Patienten mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert. Bei Alzheimer-Demenz-Patienten hat das Durchschnittsvolumen des *Bulbus olfactorius* signifikant mit der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert. Mittels MRT-Bildern konnte eine Atrophie des *Bulbus olfactorius* bereits im frühen Stadium der Erkrankung gezeigt werden. Die Ergebnisse können mit kognitiver Beeinträchtigung verbunden werden, deshalb können sie für die Früherkennung und Diagnose der Krankheit eine wesentliche Rolle beitragen [THOMANN et al., 2009].

Bereits bei Personen mit einer leichten kognitiven Störung, das bedeutet mit einer Beeinträchtigung der Denkleistung, die jedoch im Alltag keine wesentliche Behinderung darstellt, wurde eine signifikante Einschränkung der olfaktorischen Funktion im Gegensatz zu unauffälligen Kontrollpersonen beobachtet [EIBENSTEIN et al., 2005].

Wilson et al. [2009] untersuchten in einer Langzeitstudie 471 kognitiv unauffällige Ältere und zeigten anhand von dieser Untersuchung den Zusammenhang zwischen der Riechstörung zu Lebzeiten und dem Ausmaß der Alzheimer-Demenz-Pathologie bei späterer Autopsie. Die Autoren gingen davon aus, dass der Geruchssinn bei der Alzheimer-Demenz beeinträchtigt ist. Es war jedoch nicht bekannt, wie früh diese im Krankheitsverlauf auftritt, und ob der Effekt durch andere Marker der Krankheit wie zum Beispiel Verhaltensmarker oder genetische bedingt ist. An 471 älteren Personen ohne Demenz oder kognitive Beeinträchtigung wurde der Kurztest des University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) durchgeführt. Die Personen wurden jedes Jahr klinisch untersucht und nach dem Tod einer Autopsie unterzogen. Die Auswertung des UPSIT hat gezeigt, dass die Abnahme des episodischen Gedächtnisses mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung von Mild Cognitive Impairment verbunden war. Bei 34 Personen, die ohne Nachweis einer kognitiven Beeinträchtigung starben, wurde zuvor eine niedrige Punkteanzahl beim Kurztest des UPSIT gemessen, diese wurde mit einer höheren Alzheimer-Demenz-Pathologie verbunden. Diese Analysen lassen vermuten, dass bei älteren Menschen ohne klinische Manifestation der Alzheimer-Demenz oder von leichten kognitiven Störungen, die Riechstörung sowohl mit der Alzheimer-Demenz Pathologie im Gehirn verbunden ist, als auch mit einem Risiko des Auftretens weiterer Prodromalsymptome der Erkrankung. Diese Zusammenhänge müssen neben anderen anerkannten Verhaltensmarkern und genetischen Markern der Erkrankung berücksichtigt werden.

4.5. OLFAKTORISCHE STÖRUNGEN BEI DER HUNTINGTON-ERKRANKUNG

Bei der Huntington-Erkrankung ist eine mittelgradige Hyposmie nachweisbar. Diese zeigt sich sowohl im Schwellentest, im Geruchsdiskriminationstest, wie auch im Geruchsidentifikationstest [NORDIN et al., 1995].

Bei Studien mit Familienangehörigen mit einem 50%igem Erkrankungsrisiko, bei denen die Riechschwelle und das Geruchsdiskriminationsvermögen getestet wurden, wurden keine olfaktorischen Auffälligkeiten erkannt. Deshalb geht man davon aus, dass der Beginn einer Riechstörung im Zusammenhang mit den motorischen und kognitiven Symptomen steht [MOBERG und DOTY, 1997].

Im Gegensatz dazu hat die Arbeitsgruppe um Larsson bei Genträgern, ohne jegliche Symptome für die Erkrankung, bereits Einschränkungen in der Geruchsdiskrimination beschrieben, wobei sich die Personen in ihren motorischen und kognitiven Qualitäten nicht von Gesunden unterschieden [LARSSON et al., 2006].

4.6. OLFAKTORISCHE STÖRUNGEN BEI ANDEREN NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN

Bei den Heredoataxien hat man bisher Riechtests bei Patienten mit der Friedrich-Ataxie und bei Personen, die unter den spinozerebellären Ataxien Typ 2 und Typ 3 leiden, durchgeführt. Bei Personen mit der spinozerebellären Ataxie Typ 2 konnte ein leicht eingeschränktes Riechvermögen notiert werden, dieses betrifft den Schwellentest, sowie den Diskriminations- und Identifikationstest. Im Gegensatz dazu konnte bei Personen mit der spinozerebellären Ataxie Typ 3 keine olfaktorische Riechstörung erfasst werden [FERNANDEZ-RUIZ et al., 2003].

Bei Patienten, die an der Friedrich-Ataxie leiden, ist das Riechvermögen mit einer leichtgradigen Riechstörung verbunden [CONNELLY et al., 2003].

Bei Motoneuronenerkrankungen ist ebenfalls eine leichte Riechstörung beschrieben worden. Jedoch weichen hier die Ergebnisse vorliegender Studien voneinander ab. Da

jedoch vor allem bulbäre Formen betroffen sind, geht man gleichzeitig von einem reduziertem Schnüffelvolumen aus [HAWKES et al., 1998].

Bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung werden schon im frühen Krankheitsverlauf Hyposmien beschrieben, zu anderen Prionen-Erkrankungen fehlen aber noch Daten, um ausreichend auf Riechstörungen zu schließen [REUBER et al., 2001].

4.7. THERAPIE BEI NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN

Eine Therapie der Riechstörung beim idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS), aber auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen ist bisher nicht möglich. Auch Medikamente, die IPS-Patienten verabreicht wurden, hatten keinen positiven Effekt auf die olfaktorische Dysfunktion. Jedoch konnte mittels einer Tiefenhirnstimulation im *Nucleus subthalamicus* ein positiver Einfluss auf die olfaktorische Verarbeitung gezeigt werden. Im „On-Zustand“ konnte eine Verbesserung des Geruchsdiskriminationsvermögens gezeigt werden [HUMMEL et al., 2005].

Die Arbeitsgruppe um Sobel hat bei IPS-Patienten ein verändertes Schnüfferverhalten vorgefunden, welches ebenfalls Einfluss auf die Riechstörung hat. Wurden mit diesen Patienten Trainings zur Schnüffeltechnik durchgeführt, hatte das einen positiven Einfluss auf ihr Geruchsidentifikationsvermögen, es verbesserte sich signifikant, erreichte aber nicht normale Werte [SOBEL et al., 2001].

Sehr oft ist es der Fall, dass die olfaktorische Störung von den Patienten als nicht therapiebedürftig empfunden wird, da die Riechstörung beim Großteil der neurodegenerativen Erkrankungen sehr langsam fortschreitet. Viele Personen gewöhnen sich relativ leicht an den neuen Zustand, an die verminderte Riechwahrnehmung. Da die Riechstörung die Lebensqualität stark beeinträchtigen kann und mit negativen Folgen verbunden sein könnte, wie zum Beispiel die fehlende Wahrnehmung von Gasgeruch oder verdorbener Nahrung, ist es unbedingt notwendig den Patienten über die olfaktorische Begleitsymptomatik zu informieren. Diese wird

von den meisten Patienten sehr gerne angenommen und viele der Betroffenen sind dankbar für eine kompetente Beratung [HÄHNER und WELGE-LÜSSEN, 2010].

SCHLUSSBETRACHTUNG

Noch vor dem Auftreten erster motorischer Symptome kann eine olfaktorische Störung bei den meisten neurodegenerativen Erkrankungen nachgewiesen werden. Deshalb kann vor allem bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom und bei der Alzheimer-Demenz der Verlust des Riechvermögens als ein Frühzeichen der Erkrankung angesehen werden. Der Grund dafür ist der Nachweis sogenannter Lewy-Körperchen im Bereich des *Bulbus olfactorius* und im *Nucleus olfactorius anterior*, noch bevor sie in der *Substantia nigra* auftreten. Somit können psychophysische Riechtests sinnvoll in der Frühdiagnose neurodegenerativer Erkrankungen eingesetzt werden. Die Spezifität und Sensitivität von Riechtests liegt im Frühstadium des idiopathischen Parkinson-Syndroms bei etwa 80%. Bei bereits vorhandenen Kardinalsymptomen der Erkrankung kann eine Diagnose mit 100%iger Spezifität gestellt werden.

Dabei ist insbesondere interessant, dass noch vor Auftreten erster motorischer Symptome, das bedeutet im präklinischen Stadium, eine Riechstörung bei Betroffenen nachweisbar ist und somit die Möglichkeit der Erkrankung an einer neurodegenerativen Krankheit in Betracht gezogen werden sollte. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit einer unklaren Riechstörung, bei denen noch keine motorischen Symptome nachweisbar waren, das Risiko für eine neurodegenerative Erkrankung erhöht ist.

Erwähnenswert ist ebenfalls, die Rolle verschiedener Riechtests in der Differenzialdiagnose neurologischer Erkrankungen, da das Riechvermögen bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen verschieden stark beeinflusst ist. Personen mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) oder kortikobasaler Degeneration (CBD) weisen keine Beeinträchtigung des Riechvermögens auf. Patienten, die an Multisystematrophie (MSA) leiden, zeigen nur eine leichte Hyposmie. Deshalb kann man hier Riechtest sinnvoll einsetzen, um zwischen diesen Erkrankungen und dem idiopathischen Parkinson-Syndrom zu differenzieren. Leider ist eine Unterscheidung zwischen dem idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Alzheimer-

Demenz aufgrund der Schwergradigkeit der olfaktorischen Störung bei beiden Krankheiten mit Riechtests nicht möglich. Nichts desto trotz bringen Riechtests in der Früh- und Differentialdiagnose neurodegenerativer Krankheiten viele Vorteile mit sich. Von großer Wichtigkeit ist, dass ihre Durchführung leicht, schnell und preisgünstig erfolgen kann und dass ihre Sensitivität mindestens so hoch ist wie bei anderen Untersuchungen. Leider sind psychophysische Tests heutzutage noch nicht so stark bewährt, da ihre Resultate aber eindeutig sind, sollte ihre Bedeutung zukünftig stark zunehmen. Ihre Bedeutung tritt umso mehr in den Vordergrund, wenn die Tatsache, dass das Altern ebenfalls ein Risikofaktor für die Entstehung dieser Erkrankungen ist in Betracht bezogen wird. Da in den nächsten Jahren man mit einer steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung rechnen kann ist ebenfalls ein starker Anstieg der Krankheitsfälle zu erwarten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Kenntnis über die Assoziation zwischen neurodegenerativen Erkrankungen und der Riechstörung eine Möglichkeit eröffnet, eine frühere Diagnose von Risikopatienten zu ermöglichen und die damit verbundene potenziell neuroprotektive Behandlung ermöglicht. Da im Moment die Frage, welche neuroprotektiven Behandlungsansätze den Betroffenen angeboten werden können noch offen ist, bleibt nur zu hoffen, dass zukünftig neuroprotektive Substanzen entwickelt werden können, sodass die Früherkennung einer neurodegenerativen Erkrankung bzw. die Identifikation einer Risikoperson eine besonders wichtige Rolle spielen wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Großteil der Patienten, die an neurodegenerativen Erkrankungen leidet, weist neben motorischen Symptomen ebenfalls eine olfaktorische Störung auf. Diese Erscheinung ist vor allem beim idiopathischen Parkinson-Syndrom, bei der Alzheimer-Demenz und bei der Lewy-Body-Demenz sichtbar. Andere neurodegenerative Erkrankungen sind mit einer leichten oder mäßigen Riechminderung verbunden.

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ist die olfaktorische Störung ein sehr häufiges Symptom, welches bei 80-90% der Betroffenen auftritt. Eine Riechstörung kann bei einer Person, die unter dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) leidet unabhängig von Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung auftreten.

Mit psychophysischen Riechtests (z.B. „Sniffin´ Sticks“) kann eine olfaktorische Störung schnell erkannt werden. Diese ist besonders in der Frühdiagnostik von neurodegenerativen Erkrankungen von großer Bedeutung, denn nur so besteht eine Chance für eine potenzielle Neuroprotektion im noch präsymptomatischen Krankheitsstadium- vor Auftreten motorischer Symptome. Hier steht folgende Beobachtung im Vordergrund: neurodegenerative Prozesse beginnen im olfaktorischen System und im Hirnstamm und befallen erst dann spezifische Hirnregionen. Heutzutage wird angenommen, dass Riechstörungen den motorischen Störungen etwa 4-6 Jahre vorausgehen.

Bei Personen, die eine idiopathische olfaktorische Störung aufweisen- eine Riechstörung mit unklarer Ursache, muss immer mit einem höheren Risiko für die spätere Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung, vor allem eines idiopathischen Parkinson-Syndroms oder einer Alzheimer-Demenz gerechnet werden. In diesen Fällen sollten bei Auffälligkeiten in der Anamnese und der ärztlichen Untersuchung neurologische Tests erfolgen. Hier empfehlen sich besonders die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie-Untersuchung (SPECT).

Eine wichtige Rolle spielen Riechtests ebenfalls in der frühen Differentialdiagnose neurodegenerativer Erkrankungen. Da Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) und kortikobasaler Degeneration (CBD) keine Beeinträchtigung des Riechvermögens aufweisen und Patienten, die an Multisystematrophie (MSA) leiden nur eine leichte Hyposmie zeigen, kann man dadurch zwischen diesen Krankheiten und dem idiopathischen Parkinson-Syndrom differenzieren.

Mit Hilfe von psychophysischen Riechtests, die in der Früh- und Differenzialdiagnose neurologischer Erkrankungen sinnvoll eingesetzt werden können, kann man olfaktorische Störungen leicht, schnell und preisgünstig feststellen, wodurch eine frühzeitige Erkennung einer neurodegenerativen Erkrankung ermöglicht wird.

SUMMARY

Most of the patients which suffer from neurodegenerative diseases, show beside motoric symptoms also an olfactory dysfunction. This condition is a typical marker for the Parkinson's disease, the Alzheimer's dementia and the Lewy-Body-Dementia. Other neurodegenerative diseases show a lower impairment of olfaction.

In Parkinson's disease the impairment of olfaction is a prominent symptom, which is found in 80-90% of patients and can appear unrelated to the age, the sex and the disease duration of the patient.

With the aid of olfactory tests (for example „Sniffin' Sticks") it is possible to diagnose an olfactory dysfunction very rapidly. Olfactory testing is very useful in the early or preclinical detection of neurodegenerative diseases because only this way gives the opportunity for a potential neuro-protection before the appearance of motoric symptoms. Studies showed that the pathology in the anterior olfactory region is one of the earliest appearance of neurodegeneration in neurodegenerative diseases. Nowadays it is claimed that an olfactory disorder appears approximately 4-6 years earlier than the motoric symptoms of the disease.

Patients with a idiopathic olfactory dysfunction, when the reason for the dysfunction is unknown, have a higher risk of developing a neurodegenerative diseases, in the first instance an Alzheimer's disease or a Parkinson's disease. If an abnormality appears in the anamnesis and the examination, a neurological test should take place. It is recommend to make a Magnetic Resonance Imaging (MRI) and a Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).

Olfactory tests also play an important role in the differential diagnosis of neurodegenerative diseases. It is interesting that in patients with progressive supranuclear palsy or corticobasal degeneration an olfactory dysfunction was not found, and in the multiple system atrophy the deficit was mild. For this reason smell testing can be used to distinguish between these diseases and the idiopathic Parkinson's disease.

Olfactory testing plays an important role in early and differential diagnosis in neurodegenerative diseases. Based on these tests an olfactory dysfunction can be identified rapidly, easily and low-priced, so that an early identification of the neurodegenerative disease is possible.

GLOSSAR

Anosmie= totaler Verlust des Geruches

Aphasie= Sprachstörung

Apyrexie= Störung der Ausführung willkürlicher zielgerichteter und geordneter Bewegungen

Atrophie= Gewebsschwund

Bradykinese= Verlangsamung der Bewegungen

Bulbus olfactorius= Riechkolben

choreiforme Hyperkinese= unwillkürliche Bewegungen größerer Muskelgruppen

Denervation= operative Durchtrennung einer Nervenverbindung

Dysarthrie= Sprechstörungen

Dysautonomie= Katecholaminmangel

Dysphagie= Schluckstörungen

Dystonie= Bewegungsstörung

extrapyramidale Erkrankung= Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskeltätigkeit durch das Gehirn betreffen; es kommt zu ungewollten und wiederholten Zwangsbewegungen der Hände, der Zunge und der Lippen

Gliose= erhöhte Anzahl von Gliazellen

Hypersmie= Erhöhung des Riechvermögens

Hyposmie= Minderung des Geruchssinnes

Lewy-Körper= rundliche Einschlüsse im Zytoplasma von Neuronen; enthalten hauptsächlich das Protein α -Synuclein

Maskengesicht= erstarrter, maskenhafter Gesichtsausdruck ohne jede sichtbare Mimik

Mikrographie= Verkleinerung der Handschrift

mild cognitive impairment (MCI)= leichten Störungen von Gedächtnis, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung; werden vom Patienten und seiner Umgebung kaum bemerkt; keine Anzeichen auf Demenz und keine Beeinträchtigung des Alltagslebens

mnestisch= das Gedächtnis betreffend

motorische Systemdegeneration= Muskelatrophie

Myoklonie= rasche unwillkürliche Muskelzuckungen

Nystagmus= unkontrollierbare, rhythmische Bewegungen eines Organs, meist Augenzittern

orthonasalen Riechvermögens= Aufkommen der Düfte durch die Nase

Paraparese= Lähmung beider Beine

Parosmie= Gerüche werden von Personen falsch wahrgenommen

Phantosmie= Gerüche werden wahrgenommen, obwohl die entsprechende Duftquelle gar nicht vorhanden ist

Prionen= infektiöse Proteinpartikel, die keine Nukleinsäure enthalten

Prodromalsymptome= erste Anzeichen für eine Erkrankung; sind meist sehr unspezifisch, deshalb ist schwer zu erkennen, ob sie tatsächlich Vorboten einer Krankheit sind oder nur vorübergehend auftreten

retronasalen Riechvermögens= Aufkommen der Düfte an das Riechepithel während des Essens und Trinkens

Rigor= Muskelstarre

Ruhetremor= Zitterbewegungen

Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT)= Untersuchungsmethode, bei der der Stoffwechsel verschiedener Organe bildlich dargestellt wird

sinunasal Riechstörung= Entzündungen der Nase und der Nasennebenhöhlen, respiratorisch

Sniffin' Sticks= für detaillierte Beurteilung des Riechvermögens; er besteht aus 3 Subtests (Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest)

1. **Diskrimination**: 2 Stifte enthalten den gleichen Duft, der 3. Einen anderen; es werden 16 Triplets angeboten
2. **Identifikation**: 16 Gerüche werden getestet
3. **Riechschwelle**: 3 Stifte werden angeboten, nur 1 enthält Butanol in einer bestimmten Verdünnung; 16 Verdünnungsstufen stehen zur Verfügung

Sonographie= bildgebendes Verfahren; bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems sind mit ihm typische Veränderungen darstellbar

Spastik= erhöhte Eigenspannung der Skelettmuskulatur

spezifische Anosmie= Unfähigkeit, einen bestimmten Duftstoff wahrzunehmen

Spongiose= interzelluläre Ödembildung

Substantia nigra= schwarze Substanz; enthält dunkelgefärbtes Melanin

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)= Test, der den Krankheitsverlauf und den Schweregrad von Patienten mit Morbus Parkinson beurteilen kann

UPSIT= reiner Identifikationstest, bei dem 40 Düfte auf einem Papier aufgetragen sind, und diese dann durch Kratzen freigesetzt wer

LITERATURVERZEICHNIS

ABOLMAALI ND, HIETSCHOLD V, VOGL TJ, HÜTTENBRIK K-B, HUMMEL T (2002)

Magnetic resonance evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *Am J Neuroradiol* 23: 157–164

ACHE BW, YOUNG JM (2005) Olfaction: diverse species, conserved principles. *Neuron* 48: 417–430

AGOROGIANNIS EI, AGOROGIANNIS GI, PAPADIMITRIOU A, HADJIGEORGIOU GM (2004) Protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 30: 215–224

ALBRECHT J, WIESMANN M (2006) Das olfaktorische System des Menschen- Anatomie und Physiologie. *Nervenarzt* 77: 931–939

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

APTER AJ, MOTT AE, FRANK ME, CLIVE JM (1995) Allergic rhinitis and olfactory loss. *Ann Allergy Asthma Immunol* 75: 311–316

ASAN E (2004) Geruchssystem. In: Benninghoff A, Drenckhahn D (Hrsg) *Anatomie Band 2*. Elsevier, München, 746–760

BANCHER C, CROY A, DAL BIANCO P, DANIELCZYK W, FISCHER P, GATTERER G, GURKA P, HINTERHUBER H, JELLINGER K, KALOUSEK ME, LINGG A, LEBLHUBER F, MARKSTEINER J, PSOTA G, RANSMAYR G, RIEDERER P, RAINER M, SCHMID R, ZACHHUBER C (1988) Österreichisches Alzheimer-Krankheit-Konsensuspapier. *Neuropsychiatrie* 12: 126–167

BEITES CL, KAWAUCHI S, CROCKER CE, CALOF AL (2005) Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium. *Exp Cell Res* 306: 309–316

- BERARDELLI A, NOTH J, THOMPSON PD, BOLLEN EM, CARRA A, DEUSCHL G, VAN DIJK G, TOPPER R, SCHWARZ M, ROOS RAC (1999) Pathophysiology of Chorea and Bradykinesia in Huntington's disease. *Mov Disord* 14: 398–403
- BERENDSE HW, BOOIJ J, FRANCOT CM, BERGMANS PL, HIJMAN R, STOOF JC, WOLTERS EC (2001) Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinsons disease patients, relatives with decreased sense of smell. *Ann Neurol* 50: 34–41
- BIRD TD, NOCHLIN D, POORKAJ P, CHERRIER M, KAYE J, PAYAMI H, PESKIND E, LAMPE TH, NEMENS E, BOYER PH, SCHELLENBERG CD (1999) A clinical pathological comparison of three families with frontotemporal dementia and identical mutations in the tau gene (P302L). *Brain* 122: 741–756
- BOELLAARD JW, BROWN P, TATEISHI J (1999) Gerstmann Sträussler-Scheinker disease – The dilemma of molecular and clinical correlations. *Clin Neuropathol* 18: 271–285
- BRAAK H, BRAAK E (1991) Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82(4): 239–259
- BRAAK H, GHEBREMEDHIN E, RÜB U, BRATZKE H, DEL TREDICI K (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318: 121–134
- BRÄMERSON A, JOHANSSON L, EK L, NORDIN S, BENDE M (2004) Prevalence of olfactory dysfunction: The Skövde population-based study. *Laryngoscope* 114: 733–737
- BRINER HR, SIMMEN D, JONES N (2003) Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin Otolaryngol* 28: 417–419
- BURDACH KJ, DOTY RL (1987) The effects of mouth movements, swallowing, and spitting on retronasal odor perception. *Physiol Behav* 41: 353–356
- CLARK CM, TROJANOWSKI JQ (2000) Neurodegenerative dementias: Clinical features and pathological mechanisms. McGraw-Hill, New York

CONNELLY T, FARMER JM, LYNCH DR, DOTY RL (2003) Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(10): 1435–1437

DAMM M, TEMMEL A, WELGE-LÜSSEN A, ECKEL H E, KREFT M-P, KLUSMANN J P, GUDZIOL H, HÜTTENBRIK K-B, HUMMEL T (2004) Riechstörungen-Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO* 52: 112-120

DEEMS DA, DOTY RL, SETTLE RG, MOORE-GILLON V, SHAMAN P, MESTER AF, KIMMELMAN CP, BRIGHTMAN VJ, SNOW JB (1991) Smell and taste disorders: a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 117: 519–528

DEIBLER KD, ACREE TE, LAVIN EH (1998) Aroma analysis of coffee brew by gas chromatography-olfactometry. In: Contis ET, Ho CT, Mussinan CJ (eds) *Food flavors: formation, analysis and packaging influences*. Elsevier Science, Netherlands 69–78

DICKSON DW (1998) Pick's disease: A modern approach. *Brain Pathol* 8: 339–354

DOTY RL (2000) *Der Geruchsidentifikationstest. Prüfungshandbuch*. Haddon Heights, New Jersey

DOTY RL, DEEMS DA, STELLAR S (1988) Olfactory dysfunction in parkinsonism: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 38: 1237–1244

DOTY RL, MARCUS A, LEE WW (1996) Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT) *Laryngoscope* 106: 353–356

DOTY RL, PERL DP, STEELE JC, CHEN KM, PIERCE JD JR, REYES P, KURLAND LT (1991) Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases. *Geriatrics* (1) 46: 47–51

DOTY RL, PHILIP S, REDDY K, KERR KL (2003) Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. *J Hypertens* 21: 1805-1813

DOTY RL, SHAMAN P, KIMMELMANN CP, DANN MS (1984) University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 94: 176–178

DOTY RL, STERN MB, PFEIFFER C, GOLLOMP SM, HURTI HI (1992) Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 138–142

EIBENSTEIN A, FIORETTI AB, SIMASKOU MN, SUCAPANE P, MEARELLI S, MINA C, AMABILE C, FUSETTI M (2005) Olfactory screening test in mild cognitive impairment. *Neurol Sci* 26(3): 156–160

ESKENAZI B, CAIN WS, NOVELLY RA, MATTSON R (1986) Odor perception in temporal lobe epilepsy patients with and without temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 24(4): 553-562

FERNANDEZ-RUIZ J, DIAZ R, HALL-HARO C, VERGARA P, FIORENTINI A, NUNEZ L, DRUCKER-COLIN R, OCHOA A, YESCAS P, RASMUSSEN A, ALONSO M-E (2003) Olfactory dysfunction in hereditary ataxia and basal ganglia disorders. *Neuroreport* 14: 1339–1341

FIRESTEIN S (2001) How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 413: 211–218

FÖRSTER G, DAMM M, GUDZIOL H, HUMMEL T, HÜTTENBRIK K-B, JUST T, MUTTRAY A, SEEGER H, TEMMEL A, WELGE-LÜSSEN A (2004) Riechstörungen-Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO* 52: 679-684

FRASNELLI J, LANDIS BN, HEILMANN S, HAUSWALD B, HÜTTENBRIK KB, LACROIX JS, LEOPOLD DA, HUMMEL T (2003) Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 11: 11

GODFREY PA, MALNIC B, BUCK LB (2004) The mouse olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 2156–2161

GOMEZ AG, JORGE R, GARCIA S, SCIPIONI O, GERSHANIK O (1997) Clinical and pharmacological differences in early- versus late-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 12: 277–284

GOMEZ-TORTOSA E, NEWELL K, IRIZARRY MC, ALBERT M, GROWDON JH, HYMAN BT (1999) Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 53: 1284–1291

GOTTFRIED JA (2006) Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol* 63: 44–69

GUDZIOL H, FÖRSTER G (2002) Zur Durchführung präoperativer Riechtests aus medicolegaler Sicht. *Laryngorhinootologie* 81(8): 586-590

GÜTTICH H (1961) Gustatorische Riechprüfung mit Riechstoffen und Mischreizschmeckstoffen. *Arch Ohren Nasen Kehlk Heilkd* 178: 327–330

HAHN I, SCHERER PW, MOZELL MM (1993) Velocity profiles measured for airflow through a large-scale model of the human nasal cavity. *J Appl Physiol* 75: 2273–2287

HÄHNER A, BOESVELDT S, BERENDSE HW, MACKAY-SIM A, FLEISCHMANN J, SILBURN PA, JOHNSTON AN, MELLICK GD, HERTING B, REICHMANN H, HUMMEL T (2009) Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 490–494

HÄHNER A, WELGE-LÜSSEN A (2010) Riechstörungen bei neurodegenerativen Erkrankungen. *HNO* 58: 644-649

HATT H (1991) Geruch und Geschmack. In: Hierholzer K, Schmidt RF (Hrsg) *Pathophysiologie des Menschen*. VCH, Weinheim

HAWKES C (2006) Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv Otorhinolaryngol* 63: 133–151

HAWKES CH, SHEPHARD BC, GEDDES JF, BODY GD, MARTIN JE (1998) Olfactory Disorder in Motor Neuron Disease. *Exp Neurol* 50: 248–253

HEILMANN S, STREHLE G, ROSENHEIM K, DAMM M, HUMMEL T (2002) Clinical assessment of retronasal olfactory function. Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg 128: 414–418

HERTING B, BIETENBECK S, SCHOLZ K, HÄHNER A, HUMMEL T, REICHMANN H (2008) Riechstörungen bei Morbus Parkinson. Nervenarzt 79: 175-184

HERTING B, SCHULZE S, REICHMANN H, HÄHNER A, HUMMEL T (2007) A longitudinal study of olfactory function in patients with Idiopathic Parkinson's disease. J Neurol 255, Number 3, 367-370

HOEHN MM, YAHR MD (1967) Parkinsonism. Onset, progression and mortality. Neurology 17: 427–442

http://de.brainexplorer.org/dementia/Dementia_Course.shtml

http://www.hnoinfo.com/fb/fb0405arnold/tes_top.html

<http://www.nobelprize.org/medicine/laureates/> 2004/press.html. Zitiert am 31.01.2006

HUISMAN E, UYLINGS HB, HOOGLAND PV (2004) A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. Mov Disord 19: 687–692

HUMMEL T (1999) Olfactory evoked potentials as a tool to measure progression of Parkinson's disease. In: Chase T, Bedard P (eds) Focus on medicine 14 – new developments in the drug therapy of Parkinson's disease. Blackwell Science, Oxford, 47–53

HUMMEL T, HÄHNER A, WITT M, LANDIS BN (2007) Die Untersuchung des Riechvermögens. HNO 55: 827-838

HUMMEL T, HEILMANN S, LANDIS BN, REDEN J, FRASNELLI J, SMALL DN, GERBER J (2006) Perceptual differences between chemical stimuli presented through the ortho- or retronasal route. Flavor Fragr J 21: 42–47

HUMMEL T, JAHNKE U, SOMMER U, REICHMANN H, MÜLLER A (2005) Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *J Neural Transm* 112: 669–676

HUMMEL T, KLIMEK L, WELGE-LÜSSEN A (2000) Standards für die Ableitung chemosensorisch evozierter Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO* 48: 481–485

HUMMEL T, KLIMEK L, WELGE-LÜSSEN A, WOLFENSBERGER G, GUDZIOL H, RENNER B; KOBAL G (2000) Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO* 48: 481–485

HUMMEL T, KOBAL G (2001) Olfactory event-related potentials. In: SIMON SA, NICOLELIS MAL (eds) *Methods and frontiers in chemosensory research*. CRC press, Boca Raton, Florida, USA, 429–464

HUMMEL T, KOBAL G, GUDZIOL H, MACKAY-SIM A (2007) Normative data for the „Sniffin' Sticks“ including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 237–243

HUMMEL T, KONNERTH CG, ROSENHEIM K, KOBAL G (2001) Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110: 976–981

HUMMEL T, SEKINGER B, WOLF S, PAULI E, KOBAL G (1997) „Sniffin' Sticks“: Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22: 39–52

HUMMEL T, STUCK BA (2010) Therapie von Riechstörungen. *HNO* 58: 656-660

HÜTTENBRINK KB (1997) Riech- und Schmeckstörungen: Bewährtes und Neues zu Diagnostik und Therapie. *Laryngorhinootologie* 76: 506-514

HÜTTENBRINK KB (2008) Klinik von Riech- und Schmeckstörungen. In: Stoll W (Hrsg) Klinik der menschlichen Sinne. Springer Verlag, Wien

INCE PG, PERRY EK, MORRIS AM (1998) Dementia with Lewy bodies. A distinct non-Alzheimer dementia syndrome? Brain Pathol 8: 299–324

JACKMAN AH, DOTY RL (2005) Utility of a three-item smell identification test in detecting olfactory dysfunction. Laryngoscope 115: 2209–2212

JELLINGER KA (2001) Neuropathologie der Demenzen. J Neurol Neuroch Psychia 2(1), 7-31

JELLINGER KA (2003) Neuropathology of Alzheimer disease. Myths, facts, and conclusions. Klinik 13: 9–13

JELLINGER KA (2004) Neurodegenerative Erkrankungen – eine Anti-Aging-Herausforderung. In: Jakobi G (ed) Kursbuch Anti-Aging. G. Thieme, Stuttgart, New York; 127–132

JELLINGER KA (2005) Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS)- Eine aktuelle Übersicht. J Neurol Neuroch Psychia 6 (1), 9-18

JOHNSON RT, GIBBS CJ JR (1998) Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. New Engl J Med 339: 1994–2004

JONES-GOTMAN M, ZATTORE RJ (1988) Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. Neuropsychologia 26: 387-400

KATZENSCHLAGER R, LEES AJ (2004) Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. Curr Opin Neurol 17: 417–423

KATZENSCHLAGER R, ZIJLMANS J, EVANS A, WATT H, LEES AJ (2004) Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 1749–1752

KLIMEK L, HUMMEL T, MOLL B, KOBAL G, MANN WJ (1998) Lateralized a bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. *Laryngoscope* 108: 111-114

KOBAL G (1981) Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns. Thieme Verlag, Stuttgart

KOBAL G, HUMMEL T, SEKINGER B, BARZ S, ROSCHER S, WOLF S (1996) „Sniffin‘ Sticks“: Screening of olfactory performance. *Rhinology* 34: 222–226

KOBAL G, KLIMEK L, WOLFENSBERGER M, GUDZIOL H, TEMMEL A, OWEN CM, SEEGER H, PAULI E, HUMMEL T (2000) Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257: 205–211

KOMORI T (1999) Tau-positive glial inclusions in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration and Pick’s disease. *Brain Pathol* 9: 663–679

KREMER B, KLIMEK L, MÖSGES R. (1998) Clinical validation of a new olfactory test. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 255(7): 355-358

KRETZSCHMAR HA (1999) Transmissible spongiforme Encephalopathien (Prionenkrankheiten). In: Hopf C, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H *Neurologie in Praxis und Klinik*, 3. Aufl., Band 1. G. Thieme, Stuttgart-New York, 780–790

LAMB H, CHRISTIE J, SINGLETON AB, LEAKE A, PERRY RH, INCE PG, MCKEITH IG, MELTON LM, EDWARDSON JA, MORRIS CM (1998) Apolipoprotein E and alpha-1 antichymotrypsin polymorphism genotyping in Alzheimer’s disease and in dementia with Lewy bodies. Distinctions between diseases. *Neurology* 50: 388–391

LANDIS BN, HUMMEL T, HUGENTOBLE M, GIGER R, LACROIX JS (2003) Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 28: 691–694

LANDIS BN, KONNERTH CG, HUMMEL T (2004) A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Lasryngoscoope* 110: 106-110

LARRSON M, LUNDIN A, ROBIN WAHLIN TB (2006) Olfactory functions in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation. *J Clin Exp Neuropsychol* 28(8): 1373–1380

LIN W, ARELLANO J, SLOTNICK B, RESTREPO D (2004) Odors detected by mice deficient in cyclic nucleotide-gated channel subunit A2 stimulate the main olfactory system. *J Neurosci* 24: 3703–3710

LITVAN I, GÖTZ CG, LANG AE (2000) Corticobasal degeneration and related disorders. *Adv Neurol* 82: 255

LÖTSCH J, REICHMANN H, HUMMEL T (2008) Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chem Senses* 33: 17–21

MAAT-SCHIEMAN MLC, DORSMAN JC, SMOOR MA, SIESLING S, VAN DUINEN SG, VERSCHUUREN JJGM, DEN DUNNEN ZT, VAN OMMEN GJB, ROOS RAL (1999) Distribution of inclusions in neuronal nuclei and dystrophic neurites in Huntington disease brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 58: 129–137

MALNIC B, GODFREY PA, BUCK LB (2004) The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 2584–2589

MALNIC B, HIRONO J, SATO T, BUCK LB (1999) Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 96: 713–723

McKEITH IG, GALASKO D, KOSAKA K, PERRY EK, DICKSON DW, HANSEN LA, SALMON DP, LOWE J, MIRRA SS, BYRNE EJ, LENNOX G, QUINN NP, EDWARDSON JA, INCE PG, BERGERON C, BURNS A, MILLER BL, LOVESTONE S, COLLERTON D, JANSEN EN, BALLARD C, DE VOS RA, WILCOCK GK, JELLINGER KA, PERRY RH (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47: 1113–1124

MENASHE I, Man O, LANCET D, GILAD Y (2003) Different noses for different people. *Nat Genet* 34(2): 143–144

MESHOLAM RI, MOBERG PJ, MAHR RN, DOTY RL (1998) Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 55: 84–90

MONERG PJ, DOTY RL (1997) Olfactory function in Huntington's disease patients and at-risk offspring. *Int J Neurosci* 89(1–2): 133–139

MÜLLER A, ABOLMAALI N, HAKIMI AR (2005) Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease – a pilot study. *J Neural Transm* 112: 1363–1370

MÜLLER A, ABOLMAALI N, HUMMEL T, REICHMANN H (2003) Riechstörungen – ein frühes Kardinalsymptom des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Akt Neurol* 30: 239–243

MÜLLER A, MUNGERSDORF M, REICHMANN H, STREHLE G, HUMMEL T (2002) Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci* 9: 521–524

MÜLLER A, REICHMANN H, LIVERMORE A, HUMMEL T (2002) Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm* 109: 805–811

MÜLLER A, REUNER U, LANDIS B, KITZLER H, REICHMANN H, HUMMEL T (2006) Extrapyramidal symptoms in Wilsons disease are associated with olfactory dysfunction. *Mov Disord* 21: 1311–1316

NORDIN S, PAULSEN JS, MURPHY C (1995) Sensory- and memory-mediated olfactory dysfunction in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1: 281–290

PEARCE RKB, HAWKES CH, DANIEL SE (1995) The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 10: 283–287

PETERSEN A, MANI K, BRUNDIN P (1999) Recent advances on the pathogenesis of Huntington's disease. *Exp Neurol* 157: 1–18

PRUSINER SB (1998) The prion diseases. *Brain Pathol* 8: 499–513

RANSMAYR G, WENNING GK, SEPPI K, JELLINGER K, POEWE W (2000) Demenz mit Lewy-Körperchen. *Nervenarzt* 71: 929–935

REDDY PH, WILLIAMS M, TAGLE DA (1999) Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Neurosci* 22: 248–255

REUBER M, AL-DIN AS, BARBORIE A, CHAKRABARTY A (2001) New variant Creutzfeldt-Jakob disease presenting with loss of taste and smell. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71(3): 412–413

ROMBAUX P, MOURAUX A, BERTRAND B, NICOLAS G, DUPREZ T, HUMMEL T (2006) Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 116: 436–439

ROSS CA, POIRIER MA (2004) Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 10 (Suppl): 10–17

ROZIN P (1982) „Taste-smell confusions“ and the duality of the olfactory sense. *Percept Psychophys* 31: 397–401

SCHRAG A, BEN-SHLONTO Y, BROWN R, MARSDEN CD, QUINN N (1998) Young-onset Parkinson's disease revisited – clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 13: 885–894

SIMMEN D, BRINER HR (2006) Olfaction in rhinology—methods of assessing the sense of smell. *Rhinology* 44: 98–101

SMALL DM, GERBER JC, MAK YE, HUMMEL T (2005) Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron* 47: 593–605

SMITH DV, SEIDEN AM, LAING DG, DOTY RL, BREIPOHL W (1991) Olfactory dysfunction in the human sense of smell. Springer, Berlin, 283–305

SOBEL N, THOMASON ME, STAPPEN I, TANNER CM, TETRUD JW, BOWER JM, SULLIVAN EV, GABRIELI JDE (2001) An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 4154–4159

SOMMER U, HUMMEL T, CORMANN K (2004) Detection of presymptomatic Parkinsons disease: combination of olfactory tests, transcranial sonography, and 123-I-FP-CIT-SPECT. *Mov Disord* 19: 1196–1202

SPEHR M, GISSELMANN G, POPLAWSKI A, RIFFELL JA, WETZEL CH, ZIMMER RK, HATT H (2003) Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science* 299: 2054–2058

STANFORD PM, HALLIDAY GM, BROOKS WS, KWOK JB, STOREY CE, CREASEY H, MORRIS JGL, FULHAM MJ, SCHOFIELD PR (2000) Progressive supranuclear palsy pathology caused by a novel silent mutation in exon 10 of the tau gene. Expansion of the disease phenotype caused by tau gene mutations. *Brain* 123: 880–893

STERN K, McCLINTOCK MK (1998) Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature* 392: 177– 179

STERN MB (2004) The preclinical detection of Parkinson,s disease: ready for prime time? *Ann Neurol* 56: 169–171

STUCK BA, BLUM A, HAGNER AE, HUMMEL T, KLIMEK L, HÖRMANN K (2003) Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 58: 1195

SUGIURA M, AIBA T, MORI J, NAKAI Y (1998) An epidemiolo-gical study of postviral olfactory disorder. *Acta Otolaryn-gol* 538: 191–196

TEGONI M, PELOSI P, VINCENT F, SPINELLI S, CAMPANACCI V, GROLLI S, RAMONI R, CAMBILLAU C (2000) Mammalian odorant binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1482: 229–240

TEMMELE AF, QUINT C, SCHICKINGER-FISCHER B, KLIMEK L, STOLLER E, HUMMEL T (2002) Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 635-641

THOMANN PA, DOS SANTOS V, TORO P, SCHÖNKNECHT P, ESSIG M, SSCHRÖDER J (2009) Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease – a MRI study. *Neurobiol Aging* 30(5): 838–841

THÜRAUF N, FRIEDEL I, HUMMEL C, KOBAL G (1991) The mucosal potential elicited by noxious chemical stimuli: is it a peripheral nociceptive event. *Neurosci Letters* 128: 297–300

THÜRAUF N, GJURIC M, KOBAL G, HATT H (1996) Cyclic nucleotide-gated channels in identified human olfactory receptor neurons. *Eur J Neurosci* 8: 2080– 2089

WATTENDORF E, WELGE-LÜSSEN A, FIEDLER K, BILECEN D, BILECEN D, WOLFENBERGER M, FUHR P, HUMMEL T, WESTERMANN B (2009) Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 29(49): 15410–15413

WEBSTER ROSS G, PETROVITCH H, ABBOTT R, TANNER CM, POPPER J, MASAKI K, LAUNER L, WHITE LR (2008) Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 63: 167–173

WELGE-LÜSSEN A (1999) Chemosensorisch evozierte Potentiale - Anwendung und Bedeutung im klinischen Alltag. *HNO* 47: 453-5.

WELGE-LÜSSEN A, HUMMEL T, STOJAN T, WOLFENBERGER M (2005) What is the correlation between ratings and measures of olfactory function in patients with olfactory loss? *Am J Rhinol* 19: 567–571

WENNING GK, SHEPHARD B, HAWKES C, PETRUCKEVITCH A, LEES A, QUINN N (1995) Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 91: 274–250

WESTERMANN B, WATTENDORF E, SCHWERDTFEGER U, HUSNER A, FUHR P, GRATZL O, HUMMEL T, BILECEN D, WELGE-LÜSSEN A (2008) Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 19–24

WILSON RS, ARNOLD SE, SCHNEIDER JA, BOYLE PA, BUCHMAN AS, BENNETT DA (2009) Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1170: 730–735

WINNER B, GEYER M, COUILLARD-DEPRES S (2006) Striatal deafferentation increases dopaminergic neurogenesis in the adult olfactory bulb. *Exp Neurol* 197: 113–121

YOUSEM DM, GECKLE RJ, BILKER W, McKEOWN DA, DOTY RL (1996) Magnetic resonance evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *Am J Radiol* 166: 439–443

YOUSEM DM, GECKLE RJ, BILKER WB (1996) Post-traumatic olfactory dysfunction: Magnetic resonance and clinical evaluation. *Am J Neuroradiol* 17: 1171–1179

YOUSEM DM, GECKLE RJ, BILKER WB, DOTY RL (1998) Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann NY Acad Sci* 855: 546–555

YOUSEM DM, GECKLE RJ, BILKER WB, KROGER H, DOTY RL (1999) Posttraumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. *Acad Radiol* 6: 264–272

CURRICULUM VITAE

Name	Regina Galabov
Anschrift	Wagramer Straße 23/1/24 1220 Wien
e-mail	regina.galabov@gmx.at
Geburtsdatum	22.08.1984
Geburtsort	Tarnow (Polen)
1990-1994	Volksschule in Wien
1994-2002	Allgemeinbildende Höhere Schule in Wien
1990-2002	Besuch der polnischen Schule in Wien
Juni 2002	Maturaabschluss mit gutem Erfolg
September 2002	Verkauf in der Bäckerei Ströck
Oktober 2002 bis April 2003	Au-Pair in Madrid, Spanien
Mai und Juni 2003	Verkauf in der Bäckerei Ströck
ab Oktober 2003	Studium der Ernährungswissenschaften an der Universität Wien
Oktober 2003 bis Mai 2008	Servicemitarbeiterin bei der Eventcompany Hasil&Opitz
ab März 2007	Studium der Translationswissenschaften an der Universität Wien mit den Sprachen Deutsch, Polnisch und Spanisch
September 2007	Praktikum in der Confiserie Altmann & Kühne in Wien
Oktober 2007 bis September 2010	Promotiontätigkeit für die Österreichischen Lotterien in Wien
Juli 2008	Praktikum bei BAXTER AG in Wien
August 2009	Praktikum bei Nestle in Sofia

