

Eberhard Karls Universität Tübingen
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät
Psychologisches Institut

Masterarbeit
Abteilung: Klinische Psychologie

„Für etwas eine Nase haben“

- subjektive und objektive olfaktorische Dysfunktion in
Assoziation zu Affektion, Altern, Prodromal- und
Risikomarkern für Neurodegeneration - die TREND-Studie

Vorgelegt bei
Prof. Dr. Martin Hautzinger, Lehrstuhl Klinische Psychologie und
Psychotherapie

Betreuer
Dr. Dipl.-Psych. Inga Liepelt-Scarfone, Deutsches Zentrum für
Neurodegenerative Erkrankungen und Universitätsklinik für Neurologie,
Abteilung Neurodegeneration

von
Sandra Elisabeth Hasmann

Geboren am 03.08.1988 in Filderstadt am Neckar

Matrikelnummer: 3317033

E-Mail: sandra.hasmann@student.uni-tuebingen.de

Tübingen, 30.09.2014

Inhalt

Abstract	IV
Selbstständigkeitserklärung:	V
1. Einleitung.....	7
1.1. Das Riechvermögen und Neurodegeneration	7
1.2. Hyposmie als Prodromalmarker für PD und AD	8
1.3. Weitere Risiko- und Prodromalmarker für AD und PD	12
1.4. Zielsetzung der Arbeit und Hypothesen.....	16
2. Methoden	19
2.1. Probanden und Rekrutierung	19
2.2. Evaluation der Riechleistung	20
2.4. Erfassung von Affekt und Depressivität	22
2.5. Erfassung von Risikomarkern für PD und AD.....	23
2.6. Erfassung von Prodromalmarkern für PD und AD	25
2.7. Testung kognitiver Fertigkeiten	26
2.8. Durchführung der Studie	28
2.9. Erklärung zum Eigenanteil	29
2.10. Datenanalyse und Statistik.....	30
3. Ergebnisse	30
3.1. Analyse der Fragestellung 1:	30
<i>Übereinstimmung der subjektiv beurteilten Riechleistung der Probanden im Vergleich zum objektiven Testergebnis im Riechtest (Sniffin' Sticks).</i>	30
3.2. Analyse der Fragestellung 2:	31
<i>Einfluss des Affekts (PANAS) und der Depressivität (BDI-I) auf das Testergebnis im Sniffin' Sticks Test</i>	31
3.3. Analyse der Fragestellung 3:	33
<i>Unterschiede zwischen den syntonen Normosmikern („Kontrollen“) von den syntonen Hyposmikern („Risiko-PD“) sowie gegenüber den anosognostischen Hyposmikern („Risiko-AD“) hinsichtlich der Prodromal und Risikomarker für Neurodegeneration?</i>	33
4. Diskussion.....	36
4.1. Diskrepanz zwischen subjektiver und objektiver Riechleistung	37
4.2. Fehlender Einfluss von Affekt und Depressivität	38

4.3. „Riechprofil“ ist mit Risiko- und Prodromalmarkern für AD und PD assoziiert	40
4.4. Riechprofil“ ist mit neuropsychologischen Maßen von AD und PD assoziiert	42
4.5. Limitationen.....	43
4.6. Würdigung und neue Erkenntnisse	44
4.7. Ausblick	45
5. Zusammenfassung	46
6. Tabellenverzeichnis.....	48
7. Abbildungsverzeichnis	49
8. Literaturverzeichnis	50
Anhang.....	63

Abstract

Zielsetzung

Eine Hyposmie kann sowohl ein Frühzeichen einer Alzheimer Demenz (AD) oder eines Morbus Parkinson (PD) darstellen. Die Hinzunahme der Wahrnehmung der eigenen Riechverschlechterung stellt eine potentielle Möglichkeit dar zwischen der Entwicklung einer AD – Nichtwahrnehmung der eigenen Riechverschlechterung – bzw. einer PD – Defizit wird berichtet - zu unterscheiden (Devanand et al., 2000). Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen inwiefern die Kombination der subjektiven und objektiven Riechleistung als Marker für Entwicklung einer AD bzw. PD vorhersagen kann.

Methode

Einteilung von 663 Probanden der Baseline Untersuchung der TREND Studie nach ihrer subjektiven Einschätzung der eigenen Riechleistung sowie den objektiven Ergebnissen der Riechtestbatterie der Sniffin´Sticks. Assoziation mit Affekt, Depressivität, Risiko- und Prodromalmarkern für Neurodegeneration sowie neuropsychologischen Maßen.

Ergebnis

In unserer Kohorte zeigten 25% eine Diskrepanz zwischen der subjektiven versus objektiven Einschätzung der Riechleistung. Negativer Affekt und Depressivität erklärten keine Gruppenunterschiede. In der Gruppe der syntonen Hyposmiker („Risiko PD“) zeigen sich im Vergleich zu Kontrollen ein höherer Anteil an Männern, höhere UPDRS-III Score – hinweisend auf das Vorliegen motorischer Defizite, sowie ein schlechteres Abschneiden im Untertest verbalen Flüssigkeit (CERAD-PLUS). Die „Risiko-AD“ Gruppe wies schlechtere Testleistungen in den Untertests Abruf der Wortliste, Boston-Naming-Test, sowie dem Minimental State Examination Test im Vergleich zur syntonen Normosmiker Gruppe („Kontrollen“) auf.

Diskussion

Männliches Geschlecht, motorische Einschränkungen im Sinne von *Mild Parkinsonian Signs* sowie Einschränkungen der verbalen Flüssigkeit unterscheiden sich signifikant zwischen „Risiko PD“ und Kontrollen. Bei den „Risiko AD“ finden sich eine Verschlechterung im Wortlisten Abruf, exekutiven Funktionen und im globalen Funktionstests beschreiben. Die Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der eigenen Riechleistung hat das Potential die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer AD beziehungsweise PD zu erfassen.

Selbstständigkeitserklärung:

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne Verwendung anderer als der angegebenen Hilfsmittel und Quellen verfasst habe.

Tübingen, den 30.09.2014 _____

Sandra Elisabeth Hasmann

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer Demenz
ADS	Allgemeine Depressionsskala
BDI	Beckscher Depressions Inventar
BNT	Boston Naming Test
bzw.	beziehungsweise
CERAD	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
d.h.	das heißt
DSM-IV	Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders
ICD 10	International Classification of Diseases 10. Revision
inkl.	inklusive
PD	Morbus Parkinson
MMSE	Mini-Mental State Examination
RBD	REM- Schlaf Verhaltensstörung
REM	Rapid-Eye-Movement
TMT-A/B	Trail Making Test-A/B
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
z.B.	zum Beispi

1. Einleitung

„Dafür habe ich eine Nase“ oder „ich kann ihn einfach nicht riechen“ sind Sprichwörter, die jeder von uns wohl schon einmal gehört hat. Sie zeigen, dass der Geruchssinn und das Riechvermögen nicht allein auf das Wahrnehmen von Gerüchen beschränkt sind, sondern vielmehr auch affektive, soziale und kognitive Elemente beinhalten. Gut zu riechen ist mit Lebensqualität verknüpft (Croy, Nordin, & Hummel, 2014) und ist ein Zeichen von guter Gesundheit (Landis, Stow, Lacroix, Hugentobler, & Hummel, 2009; Smeets et al., 2009). Das Riechvermögen nimmt allgemein mit dem Alter ab (Doty & Kamath, 2014; Rawson, 2006; Ritchie, 2002), woraus auch Veränderungen u.a. in der Nahrungsaufnahme und Hygiene resultieren (Croy et al., 2014).

Zur Prävalenz von Riechstörungen in der Bevölkerung existieren nur wenige Studien (Fark & Hummel, 2013; Masurkar & Devanand, 2014; Ritchie, 2002) und epidemiologische Daten (Kareken et al., 2003). Nach aktuellem Wissensstand wird davon ausgegangen, dass circa ein Fünftel der Bevölkerung ein vermindertes Riechvermögens – als Hyposmie bezeichnet – aufweist (Patel & Pinto, 2014). Einen quasi kompletten funktionellen Riechverlust – als funktionelle Anosmie – bezeichnet, weisen nach neueren Zahlen 5-6 % der deutschen Gesamtbevölkerung auf (Fark & Hummel, 2013; T Hummel, Kobal, Gudziol, & Mackay-Sim, 2007).

1.1. Das Riechvermögen und Neurodegeneration

Jedoch kann eine Hyposmie oder Anosmie auch ein Vorbote oder das Begleitsymptom einer Erkrankung darstellen. So finden sich Riechstörungen und Riechminderungen- und Verluste insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen (Hawkes, 2006) wie bei Morbus Parkinson (PD) und Alzheimer Demenz (AD) (Baba et al., 2012; Galvin, Serby, Larson, & Kalkstein, 1991; Siderowf et al., 2012; Wang, Hoekstra, Zuo, Cook, & Zhang, 2013), aber auch bei der Chorea Huntington, speziellen Ataxie-Formen sowie der Lewy Körper Demenz. Sowohl PD und AD gewinnen in unserer zunehmend alternden Gesellschaft allein auf Grund ihrer Häufigkeit an Bedeutung: Die Prävalenz von Morbus Alzheimer nimmt im höheren Alter zu. Bei über 80-jährigen haben circa zwanzig Prozent Symptome eines Morbus Alzheimers (Chou & Bohnen,

2009; I Liepelt, Maetzler, Blaicher, Gasser, & Berg, 2008; Suttanon, Hill, Said, & Dodd, 2013; Takizawa, Thompson, van Walsem, Faure, & Maier, 2014). Ebenso nimmt auch die Prävalenz von Morbus Parkinson mit dem höheren Alter zu. Bei über 60- beträgt die Prävalenz 400 in 100.000 Einwohner (Pringsheim, Jette, Frolkis, & Steeves, 2014).

Sowohl beim Morbus Parkinson und beim Morbus Alzheimer findet sich eine schwere Beeinträchtigung des Riechvermögens im Sinne einer funktionellen Anosmie oder einer Hyposmie (Hawkes, 2006). Diese Riechstörungen finden sich bei beiden Erkrankungen bereits vor der Diagnosestellung und stellen einen potentiellen Marker dar um die Entstehung der Erkrankungen vorherzusagen (Chou & Bohnen, 2009; Morgan, Mehta, & Sethi, 2010; Russell, Drozdova, Wang, & Thomas, 2014; A Siderowf et al., 2012; Wang et al., 2013). Ziel von Studien zur Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen ist es den Verlauf und die Symptombildung bis hin zur eindeutigen klinischen Manifestation besser zu verstehen. Sofern spezifische Frühmarker identifizierbar sind, ist es möglich über eine Konstellation derselben die Diagnose in sehr frühen und nicht stark ausgeprägten Krankheitsstadien zu stellen (Siderowf et al., 2012; Siderowf & Lang, 2012). Die frühe Diagnosestellung öffnet die Möglichkeit für den zukünftigen Einsatz neuroprotektiver Substanzen (Chen et al., 2012; Postuma, 2010). Die zugrundeliegende Idee ist, dass der Neuronen- bzw. Funktionsverlust, welcher in der präklinischen und noch größtenteils asymptomatischen Phase vorstättengeht, aufgehalten werden kann. Die Vorboten wie Hyposmie/Anosmie werden somit als Resultate dieses Prozesses interpretiert (vgl. Abbildung 1).

1.2. Hyposmie als Prodromalmarker für PD und AD

Im Rahmen der Entstehung dieser neurodegenerativen Erkrankungen kann man zwei verschiedene Arten von Markern unterscheiden: *Risikomarker* erhöhen die zukünftige Auftretenswahrscheinlichkeit der betreffenden Erkrankungen. *Prodromalmarker* kennzeichnen den frühen Beginn des neurodegenerativen Prozesses. In diesem Kontext stellt eine Hyposmie beziehungsweise Anosmie einen Prodromalmarker für das Auftreten für PD oder AD dar, worauf im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

1.2.1. Hyposmie und PD

Der Morbus Parkinson ist pathophysiologisch durch den Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra gekennzeichnet (Funke, Schneider, Berg, & Kell, 2013; Pringsheim et al., 2014). Bereits James Parkinson beschrieb 1817 in seinem „Essay on the Shaking Palsy“ die Kardinalssymptome der Erkrankung: Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität (Parkinson, 2002). Bei Auftreten dieser Symptome sind circa 50 bis 60 Prozent der dopaminergen Neurone bereits degeneriert (Braak et al., 2003; Maetzler, Liepelt, & Berg, 2009; R. Postuma, Lang, Gagnon, Pelletier, & Montplaisir, 2012).

Studien zeigen, dass bei mehr als 90% der PD Patienten zum Zeitpunkt Ihrer Diagnose eine Störung des Geruchssinns vorliegt (Haehner, Boesveldt, et al., 2009; Lang et al., 2006). Eine Minderung des Geruchssinns ist oft bereits Jahre vor Erkrankungsbeginn nachweisbar (Morgan et al., 2010; Ross, Abbott, Petrovitch, Tanner, & White, 2012; Sherer, 2011) und stellt ein potentiell wichtiges nicht-motorisches (Früh-) Zeichen (Non-Motor-Sign, NMS) im Verlauf bis zur PD Diagnose dar. Die Verminderung des Geruchssinns bei PD Patienten bereits Jahre vor der Diagnosestellung wird sowohl subjektiv berichtet (Haxel et al., 2012; Müller, Reichmann, Livermore, & Hummel, 2002), als auch durch objektive Vorbefunde gestützt (Haehner, Hummel, & Reichmann, 2011; Siderowf et al., 2012; Siderowf & Stern, 2008). Dies ist im Einklang mit aktuellen Befunden, welche signifikant höhere Hyposmiker Anteile sowohl in Parkinson-, als auch in Hochrisikokohorten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vergleichbaren Alters berichten (Berg & Bandmann, 2013; Liepelt-Scarfone et al., 2013). Eine Störung der Geruchswahrnehmung ist folglich ein Prodromalmarker für eine PD. Vor der klinischen Diagnose PD gehen Jahre vorher bereits Neurone in der Substantia nigra unter. Die Kardinalssymptome der Erkrankung zeigen sich erst wenn über 50 Prozent dopaminerger Neurone untergegangen sind (Barbeau, 1984; Postuma et al., 2012). In der präklinischen Phase finden sich wie bereits obig erläutert Prodromalsymptome welche auf den beginnenden neurodegenerativen Prozess hindeuten (siehe Abbildung 1). Hierzu zählt unter anderem die Hyposmie.

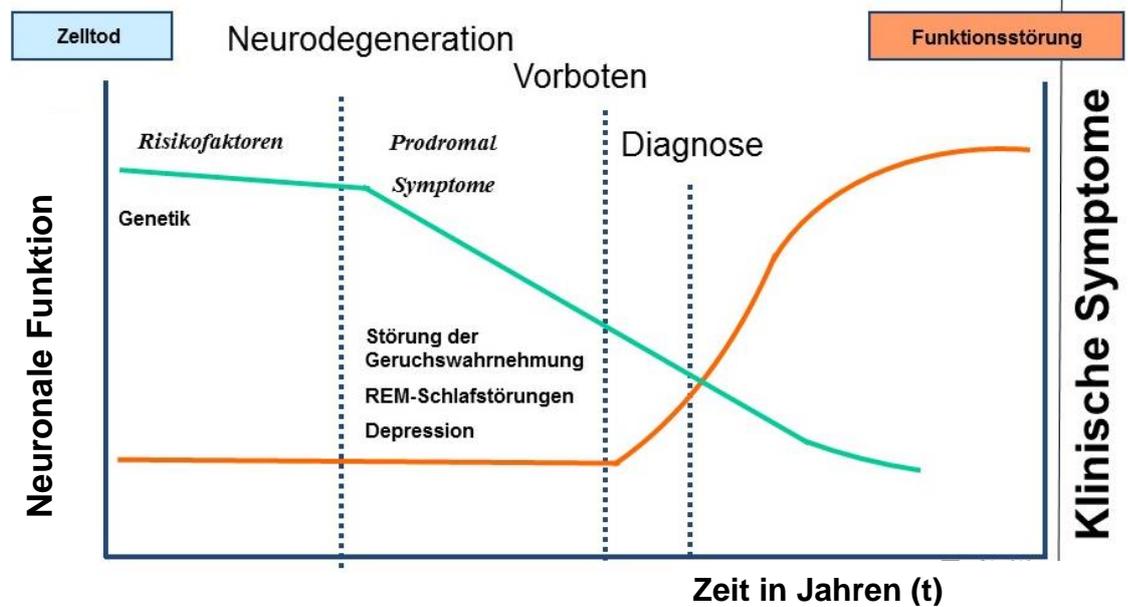


Abbildung 1. Darstellung des schematischen Verlaufs des Morbus Parkinson: Die Vulnerabilität für die Erkrankung wird durch Risikofaktoren und Genetik moduliert. In der präklinischen Phase finden sich hinweisend auf den beginnenden neurodegenerativen Prozess Prodromalmarker wie einer Störung der Geruchswahrnehmung, REM-Verhaltens-Schlafstörung oder/und einer Depression. Sind 50 – 60 Prozent der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra untergegangen treten die typischen Symptome der PD auf, wodurch die klinische Diagnose möglich ist. Eine frühere Diagnose ist aktuell auf Grund der unspezifischen Risiko- und Prodromalmarker noch nicht möglich.

1.2.2 Hyposmie und AD

Die AD ist als Krankheitsbild insbesondere durch das Auftreten von Gedächtnis- und Sprachstörungen, Störungen der Orientierung, des Urteilsvermögens, sowie Persönlichkeitsveränderungen gekennzeichnet (Wilson et al., 2012). Die Symptome nehmen wie auch bei PD im Verlauf der Erkrankung zu, wodurch die Selbstständigkeit im Alltag beeinträchtigt ist (Ow & Dunstan, 2014; Takizawa et al., 2014). Neuopathologisch finden sich Ablagerungen in den Nervenzellen des Gehirns, sogenannte Neurofibrillen sowie Amyloid-Plaques, welche mit dem Absterben von Nervenzellen einhergehen. Es konnte gezeigt werden, dass die Ausbreitung dieser Veränderungen einem pathophysiologischen Schema folgt: beginnend im Schläfenlappen des Gehirns, im transentorhinalen Kortex (als Stadium I und II nach Braak bezeichnet), weiter voranschreitend im limbischen System (als Stadium III und IV nach Braak bezeichnet) um sich bei Zunahme der

Erkrankungsschwere auf den Neokortex (Stadium V und VI) auszubreiten (Braak & Braak, 1991).

Bei AD zeigt sich eine Assoziation des Riechvermögens mit den Ergebnissen in der Gedächtnistestung (O'Connell et al., 2000; Hawkes, 2006; Serby et al., 1991; Robert S Wilson et al., 2009). Dies zeigt sich bereits in der Frühphase einer leichten kognitiven Störung/mild cognitive impairment (MCI), welche häufig einer AD vorausgeht und gleichzeitig das Risiko für die Entwicklung einer AD erhöht (Förstl, 1997; Niebler, 2012; Barth, Schönknecht, Pantel, & Schröder, 2005; Gainotti, Quaranta, Vita, & Marra, 2014; Tabert et al., 2006). Weitere Befunde verdeutlichen einen engen pathophysiologischen Zusammenhang: die Geruchsidentifikationsleistung ist umgekehrt proportional zur Anzahl an Neurofibrillen im Hippocampus und dem enthorinalen Kortex (Wilson, Scherr, Schneider, Tang, & Bennett, 2007). Wilson und Kollegen (2009) konnten auch zeigen, dass eine verminderte Geruchsidentifikation mit der Entwicklung einer leichten kognitiven Störung, als auch der Zunahme der Alzheimerpathologie im Hirngewebe assoziiert ist. Diese Befunde weisen darauf hin, dass die Riechstörung Teil des neurodegenerativen Prozesses ist. Jedoch auch bei AD geht –wie auch bei PD – die Riechstörung dem Erkrankungsbeginn oftmals voraus (vergleiche Abbildung 2). Es gibt Hinweise, dass insbesondere die Nicht-Wahrnehmung der eigenen Riecheinbußen in Zusammenhang mit der vorliegenden Riechstörung eine AD voraussagt und sogar die Zeit bis zur Diagnosestellung einzuschätzen ermöglicht (Devanand et al., 2000; Wilson et al., 2009). Dieser Befund der subjektiven Einschätzung versus der objektiven Riechleistung stellt eine potentielle Abgrenzungsmöglichkeit gegenüber der bei PD vorkommenden Hyposmie dar. Die Möglichkeiten subjektiver versus objektiver Riechverschlechterungen in der Frühphasen der beiden Erkrankungen PD und AD als Marker zu verwenden soll in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht, beschrieben und diskutiert werden.

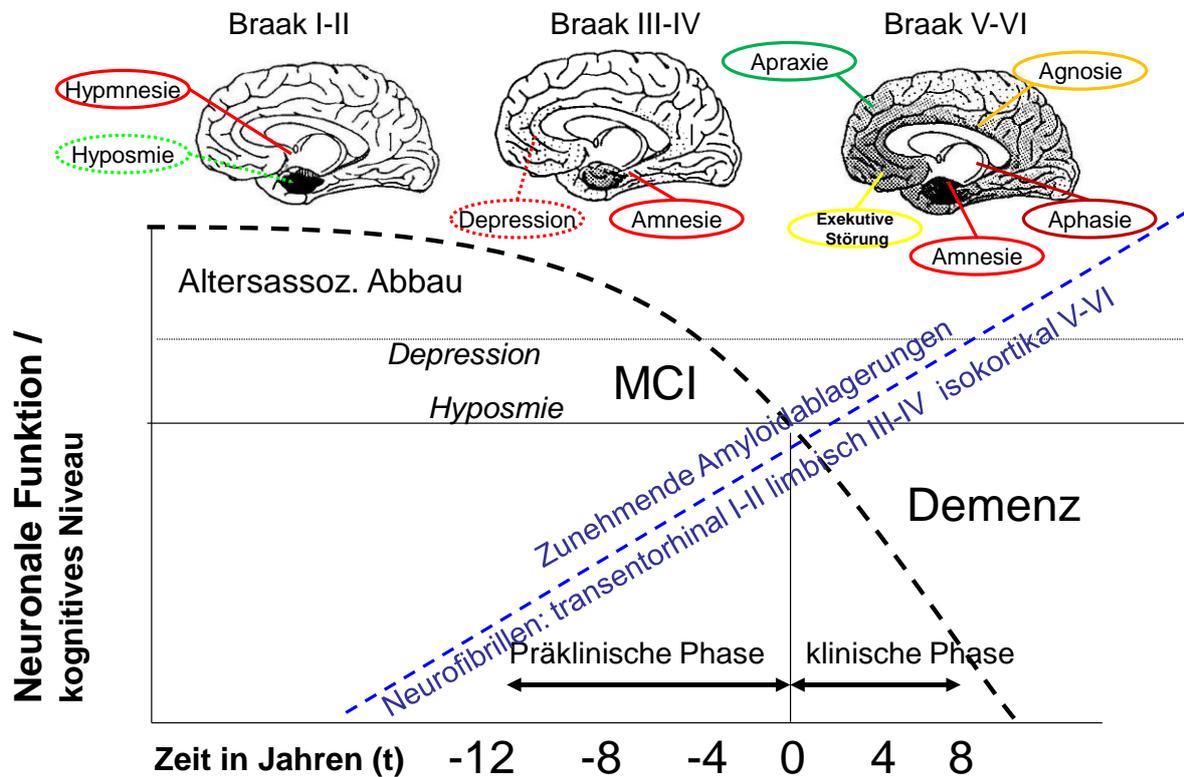


Abbildung 2. Darstellung des schematischen Verlaufs der Alzheimer Erkrankung: Unterteilt in eine präklinische und klinische Phase in der sich die Demenz ausbildet. Zur Veranschaulichung der Pathophysiologie sind die zunehmenden neuropathologischen Veränderungen/ Ablagerungen als Gerade eingetragen. Das Voranschreiten dieser neuropathologischen Prozesse im Krankheitsverlauf und deren Ausbreitung im Cortex werden durch die Braak Stadien – oberhalb der Achsen- aufgezeigt. Assoziiert zur Pathophysiologie der AD sind die klinischen Symptome aufgetragen. Stadien I und II: Die Alzheimer-typischen Neurofibrillenbündel lagern sich zunächst in Schläfenlappen des Gehirns ab, im transentorhinalen Kortex. Stadien III und IV: Weitere Teile des limbischen Systems, z. B. der Hippocampus sind von den neuropathophysiologischen Prozess betroffen. Stadien V und VI: Die Neurofibrillenpathologie hat sich auf den Neokortex ausgedehnt; in diesen Stadien zeigen die meisten Patienten Symptome einer Alzheimer-Krankheit.

1.3. Weitere Risiko- und Prodromalmarker für AD und PD

Wie bereits obig ausgeführt erhöhen Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Erkrankung, wohingegen Prodromalmarker bereits die ersten Zeichen eines beginnenden neurodegenerativen Prozesses abbilden (siehe Abbildung 1). Im Folgenden sollen nun die neben der Hyposmie für AD und PD relevanten Risiko- und Prodromalmarker aufgeführt werden.

1.3.1. Risikomarker für AD und PD

Da AD und PD allgemeinhin Erkrankungen des älteren Menschen ist, stellt ein *höheres Alter* ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AD als auch einer PD da (Barbeau, 1984; Berg et al., 2011; Stern & Siderowf, 2010). Betrachtet man die Geschlechterverteilung bei AD und PD so zeigt sich, dass das *männliche Geschlecht häufiger von PD* betroffen ist. Das männliche Geschlecht stellt einen Risikomarker für eine PD- wenn auch sehr unspezifisch- dar (Schweitzer et al., 2007; Siderowf et al., 2012). Von einer AD sind im Allgemeinen mehr Frauen betroffen (Lindsay, 2002; Norton, Matthews, Barnes, Yaffe, & Brayne, 2014). Korrigiert man dies jedoch für das Lebensalter da Frauen eine höhere Lebenserwartung haben, so zeigt sich kein Einfluss des Geschlechts auf das Risiko eine AD zu entwickeln (Santibáñez, Bolumar, & García, 2007).

Des Weiteren sind eine *positive Familienanamnese* sowohl bei PD (Ruprecht-Dörfler et al., 2003) als auch bei AD (Lautenschlager, Kurz, & Müller, 1999; Wilson et al., 2009) mit einem höheren Risiko assoziiert. Familiäre AD Formen machen nur 2% der Erkrankungen aus, es gibt allerdings *genetische Faktoren*, die das Auftreten einer AD begünstigen, wie das Vorliegen der Apolipoprotein Variante E4 auf Chromosom 19 (Corder et al., 1993; Lautenschlager et al., 1999).

Auch ein *niedriger Bildungsstatus* scheint mit einem erhöhten Risiko für AD einherzugehen (Lindsay, 2002). Weitere in der Literatur diskutierte Risikofaktoren sind *Übergewicht, körperliche Inaktivität, Nikotin- und Alkoholkonsum, Diabetes Mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie* (Santibáñez et al., 2007). Ungefähr 40 Prozent der Personen mit einer MCI entwickeln später eine AD, sodass die objektivierbare Leistungsminderung in kognitiven Tests (siehe dazu 1.3.4.) ein bedeutsames Frühzeichen und Risikomarker für AD darstellt (Paajanen et al., 2014; Tabert et al., 2006).

Eine *Hyperechogenität (SN+) der Substantia Nigra* (Berg et al., 2013), welche mittels transkraniellem Ultraschall (TCS) dargestellt werden kann, stellt einen bedeutsamen Risikofaktor für die Entwicklung einer PD da (Berg et al., 2011; Liepelt et al., 2011). Bei über 90% der PD Patienten ist eine Hyperechogenität

der Substantia nigra nachweisbar ; dabei weist die klinisch stärker betroffenen Körperhälfte gehörige kontralaterale Hirnstammregion größere hyperechogene Areale auf (Berg et al., 2013; Kim et al., 2008.; Liepelt et al., 2011; Liepelt et al., 2008; Mahlknecht et al., 2013). Eine Hyperechogenität steht am ehesten im Zusammenhang mit einer konstitutionellen Vulnerabilität des nigrostriatalen Systems (Berg et al., 2011).

1.3.2. Prodromalmarker für AD und PD

Insbesondere bei einer PD gibt es Prodromalmarker, welche bereits den beginnenden neurodegenerativen Prozess abbilden, für sich allein genommen allerdings noch zu unspezifisch sind um eine klinische Diagnose zu stellen (Maetzler et al., 2009; Postuma et al., 2012).

Hierzu gehören insbesondere eine REM (*Rapid Eye Movement*) -Schlaf Verhaltensstörung (Mahowald & Schenck, 2013; Postuma, 2014; Postuma et al., 2012) und eine Depression (Siderowf et al., 2012).

Eine *REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD)* ist nach durch den Verlust der Atonie während der REM-Schlafphase definiert. Dies führt zum Ausleben der Träume in aktiven Bewegungen (Nomura, Inoue, Kagimura, Uemura, & Nakashima, 2011; Poryazova, Oberholzer, Baumann, & Bassetti, 2013). Das Vorliegen einer RBD erhöht die Wahrscheinlichkeit an PD zu erkranken im 12 Jahres Verlauf auf über 50% (Postuma et al., 2009). Jedoch entwickeln alle RBD Patienten eine Synukleinopathie, d.h. in den meisten Fällen entweder PD oder eine Demenz vom Lewy Körper Typ (LBD) (Mahowald & Schenck, 2013; Postuma et al., 2009; Postuma et al., 2012; Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009).

Eine *Depression* ist nach ICD-10 durch verminderten Antrieb, gedrückte Stimmung und Interessenlosigkeit definiert (2 von 3 müssen mindestens zutreffen). Und vier weitere Symptome wie Verlust der Freude, Gewichtsverlust, schlechte Konzentrationsfähigkeit, schnelle Ermüdung, Schlafstörung, wenig Appetit, Gedanken der Wertlosigkeit, wenig Selbstvertrauen müssen zutreffen. Das Vorliegen einer Depression erhöht die Wahrscheinlichkeit an einer PD zu erkranken um 2-4 (Ishihara & Brayne, 2006). Jedoch kann eine Depression auch einer Demenz vorangehen,

insbesondere einer AD (Bazin & Bratu, 2014; Lindsay, 2002; Richard et al., 2013)

Neuere Studien weisen darauf hin, dass auch in der präklinischen Phase bereits *prodromale motorische Veränderungen*, insbesondere im Gleichgewichtssystem und der posturalen Stabilität, nachweisbar sind (Hasmann et al., 2014; Maetzler & Hausdorff, 2012; Maetzler et al., 2012; Mancini et al., 2011). Die Ausprägung der motorischen Symptome wird klinisch mit dem *MDS UPDRS-III (Unified Parkinson Disease Rating Scale)* erfasst. Lerche und Kollegen (2014) konnten zeigen, dass bereits geringe Punktwerte in dieser Skala, im Sinne von mild parkinsonian signs (MPS) wertbar sind und mit weiteren Risiko- und Prodromalmarkern für PD assoziiert sind. Im Rahmen von Untersuchungen auf Unterformen des MCI ist ein neu postulierter Prädemenz Marker das *Motor cognitive risk syndrom (MCR)*, welches die Entwicklung einer Demenz vorhersagen kann (Verghese et al., 2014; Verghese, Wang, Lipton, & Holtzer, 2013; Zidan, Arcoverda, Deslandes, Andreas, Alexandre Rios, Jerson Laks, 2012).

1.3.3. Neuropsychologische Veränderungen als Risiko- und Prodromalmarker bei AD und PD

Sowohl bei AD und PD sind neuropsychologische Veränderungen beschrieben. So sind bei PD Patienten und Hochrisikopersonen für PD leichte Einschränkungen der Exekutivfunktionen (Ponsen, Stoffers, Twisk, Wolters, & Berendse, 2009; Schubert et al., 2013) sowie der semantischen Flüssigkeit (Brønnick, Alves, Aarland, Tysnes, & Larsen, 2011; Fine, Delis, Paul, & Filoteo, 2011) bekannt. Ein gewisser Anteil an PD Patienten entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine Demenz (PDD), je nach Kohorte und verwendete Assessments wird die Prävalenz zwischen 20 und 40 Prozent geschätzt (Gasca-Salas et al., 2014; Liepelt-Scarfone, Jamour, & Maetzler, 2012; Rodríguez-Ferreiro, Cuetos, Herrera, Menéndez, & Ribacoba, 2010).

Ungefähr 40 Prozent der Personen mit einer MCI entwickeln später eine AD, sodass die objektivierbare Leistungsminderung in kognitiven Tests ein bedeutsames Frühzeichen für AD darstellt (Paajanen et al., 2014; Tabert et al., 2006). Insbesondere sind Auffälligkeiten in der episodischen

Gedächtnisleistung (Barth et al., 2005; Tabert et al., 2006), der semantischen Leistung und exekutiven Funktionen (Chang, Chiu, Chen, Cheng, & Hua, 2014; Gainotti et al., 2014; Monsell et al., 2014) sowie im globalen kognitiven Leistungsstatus, wie im Mini-Mental State Examination Test (MMSE) (Devanand et al., 2007; Tabert et al., 2006) beschrieben und sind hinweisend auf die Entwicklung einer AD.

Abschließend lässt sich festhalten, dass sowohl PD und AD mit neuropsychologischen Auffälligkeiten einhergehen können, diese bei AD jedoch stärker im Vordergrund stehen und weniger niederschwellig nachweisbar sind. Aktuelle Befunde sprechen für „verschiedene“ Profile bei PDD und AD (Biundo et al., 2014; Gainotti et al., 2014; Milian et al., 2013; Richard et al., 2013; Synofzik, Jamour, Becker, & Maetzler, 2012).

1.4. Zielsetzung der Arbeit und Hypothesen

Wie in den vorhergehenden Absätzen dargestellt geht sowohl die präklinische Phase von PD als auch von AD häufig mit einer Hyposmie einher. Um präventive Therapien frühzeitig zum Einsatz bringen zu können bzw. den Krankheitsverlauf zu optimieren müssen entscheidende Frühsymptome rechtzeitig erkannt und richtig eingeordnet werden. Eine Riechstörung zu erkennen und zu diagnostizieren ist mit den verfügbaren und bereits etablierten Testsystemen möglich. Allerdings ist der Befund ob eine Riechstörung vorliegt alleine nicht spezifisch genug, um die Entwicklung einer PD bzw. AD vorhersagen zu können. Bei beiden Erkrankungen ist eine Hyposmie in der präklinischen Phase zu beobachten. Es braucht folglich weitere Unterscheidungshilfen um zu entscheiden ob eine Riechstörung ein Vorbote einer PD oder AD sein kann. Ein hierfür potentiell dienlicher Befund kommt von Devanand und Kollegen (2000), die in ihrer Kohorte nachwiesen, dass die Riechleistung nur in Kombination mit einer fehlenden Wahrnehmung der eigenen Riechschwäche die Zeit bis zur Konvertierung zu einer Alzheimer Demenz vorhersagt. Es stellt sich die Frage, dass folglich eine verminderte Riechleistung in Kombination mit einer fehlenden Wahrnehmung der eigenen Riechschwäche die spätere Entwicklung einer AD prädikieren kann. Als weitere Prodromalmarker der AD werden vorangehende quantifizierbare subjektive und objektive Gedächtniseinbußen berichtet (H. Förstl, 1997;

Niebler, 2012). Inwieweit PD Patienten vor Diagnosestellung ihrer eine vorliegende Riechminderung valide bemerken ist bisher nur unzureichend untersucht. Diesbezüglich konnten Müller und Kollegen (2002), in einer kleinen longitudinalen Kohorte mit 39 Personen zeigen, dass subjektive Einschränkungen der Riechleistung der Diagnosestellung eines PD ca. 3 Jahre voraus gehen.

Unter den Annahmen, dass die Nicht-Wahrnehmung der eigenen Riechverschlechterung ein Prädiktor für die Entwicklung einer AD ist. Sowie ferner, dass die Riechstörung die der PD vorausgeht subjektiv als solche wahrgenommen wird, soll in der vorliegenden Arbeit ausgehend von der subjektiven versus objektiven Einschätzung der Riechleistung eine Gruppeneinteilung und hypothesengeleitete Analysen erfolgen. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob die Kombination der beiden Faktoren „subjektive“ und „objektive“ Riechleistung als Prädiktoren für die Entwicklung eines PD bzw. AD dienen können.

Die Kombination dieser beiden Faktoren „subjektive“ und „objektive“ Riechleistung die der Hypothesenbildung der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen sind im Vier-Felder-Schema der Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1

Einteilung nach subjektiver versus objektiver Einschätzung der Riechleistung.

		Subjektive Einschätzung der eigenen Riechleistung	
		Gut	Verschlechtert
Objektive Einschätzung der Riechleistung	Normosmisch	syntone Normosmiker = „Kontrollen“	dystone Normosmiker = „Besorgt“
	Hyposmisch	anosognotische Hyposmiker = „Risiko für AD“	syntone Hyposmiker = „Risiko für PD“

Anmerkung. AD=Alzheimer Demenz, PD=Morbus Parkinson

Dafür sollen die postulierten Risikogruppen für die Entwicklung einer AD bzw. PD mit klinischen Parametern, welche in Assoziation zu PD und AD stehen in Beziehung gesetzt und der Versuch einer Charakterisierung unternommen werden. Ferner sollen klinische Skalen, welche Depressivität und Affekt messen betrachtet werden, da insbesondere subjektive Einschätzungen durchaus emotionalen Urteilen unterliegen (Serby et al., 1991; Stanciu et al., 2014). Dies soll es ermöglichen eventuelle konfundierende Faktoren, wie z.B. den Affekt, zu identifizieren, welche einen Einfluss auf die subjektive Einschätzung des Riechvermögens haben.

Die Operationalisierung der nachfolgend spezifizierten Hypothesen der Arbeit basieren auf den Daten der Tübinger TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration).

Die TREND-Studie ist eine longitudinale Studie von über 700 Probanden mit und ohne Risiko- und Prodromalfaktoren für PD und AD. Ziel der Trend Studie stellt die prospektive Erforschung und Evaluation der Frühphase dieser Erkrankungen (Gaenslen & Berg, 2010; Gaenslen et al., 2014; Hobert et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit sollen die folgenden Fragestellungen bearbeitet werden:

Fragestellung 1: Untersuchung der Übereinstimmung der subjektiv beurteilten Riechleistung der Probanden im Vergleich zum objektiven Testergebnis im Riechtest (Sniffin' Sticks).

Diese Fragestellung dient dazu einen Überblick über die Übereinstimmung subjektiver und objektiver Maße zu gewinnen um davon ausgehend die weiteren Fragestellungen verfolgen zu können.

Fragestellung 2: Einfluss des Affekts (PANAS) und der Depressivität (BDI-I) auf das Testergebnis im Sniffin' Sticks Test?

Die zweite Fragestellung soll dazu dienen ein tieferes Verständnis im Hinblick auf die von uns als „besorgt“ eingestufte Gruppe zu gewinnen. Wir vermuten, dass insbesondere Individuen, die sich selbst als eher unzureichend erleben, vermehrt ängstlich sind und eher eine Neigung zur Depressivität haben ihre

Riechleistung unterschätzen. Diese Hypothese möchten wir durch den Gruppenvergleich anhand psychologischer und affektiver Maße nachgehen.

Fragestellung 3: Unterscheiden sich syntone Normosmiker („Kontrollen“) von den syntonen Hyposmikern („Risiko-PD“) hinsichtlich der Prodromal und Risikomarker für Neurodegeneration?

sowie

Unterscheiden sich syntonen Normosmiker „Kontrollen“ von den dystonen Hyposmikern „Risiko-AD“ hinsichtlich der Prodromal und Risikomarker für Neurodegeneration?

Im Rahmen der Hypothese drei möchten wir die beiden fraglich neurodegenerativ gefährdeten Gruppen auf das Vorkommen von Prodromal- bzw. Risikomarkern für die Entstehung eines PD oder einer AD untersuchen. Wir postulieren, dass die Risiko- und Prodromalmarker, welche mit einem erhöhten Risiko für PD einhergehen sich vermehrt in der syntonen Hyposmiker Gruppe finden.

2. Methoden

2.1. Probanden und Rekrutierung

Zur Überprüfung der oben beschriebenen Hypothesen werden in der vorliegenden Arbeit Daten aus der Baseline Erhebung 2009/10 der Tübinger TREND-Studie analysiert (Ethiknummer 90/2009BO2). Die Stichprobe zur Baseline Untersuchung der TREND-Studie (Frühjahr 2009 bis Frühjahr 2012) wurde vornehmlich über Zeitungsanzeigen, Presse, Funk und Fernsehen rekrutiert. Ziel war es, jeweils ca. 200 Personen mit einer Depression, RBD, Hyposmie und 200 komplett gesunde ältere Kontrollen zu untersuchen. Die Depressionskohorte wurde zusätzlich aus einer Studie zur Rückfallprävention nach Depression im Alter (Salome-Studie; Sekundärprävention affektiver Störungen bei Älteren mittels normobarer Oxygenierung oder moderatem Ausdauertraining) rekrutiert. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 50 und 80 Jahren sowie das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren neurologische /

psychiatrische Erkrankungen (wie z.B. Schlaganfall, Schizophrenie, Demenz, kognitive Defizite, aktuelle und/oder anamnestische Hinweise für Abhängigkeitserkrankungen, Immobilität (Pflegestufe höher als 1), Einnahme von klassischen Neuroleptika oder Valproat in den letzten drei Monaten oder in der Anamnese über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten, Benzodiazepineinnahme in der Äquivalenzdosis von mehr als 1,5 mg Lorazepam pro Tag.

In die vorliegende Arbeit wurden diejenigen Teilnehmer der Baseline Untersuchung der TREND-Studie eingeschlossen, bei denen sowohl die gesamte objektive Riechtestung vorlag als auch die subjektiven Angaben zur vorliegenden Riechstörung erhoben waren. Des Weiteren wurden diejenigen Probanden ausgeschlossen, welche über eine Erkältung klagten und als hyposmisch auf Grund ihres objektiven Testergebnisses klassifiziert worden wären. Anamnestisch berichtetes Schädel-Hirn-Trauma bzw. Lösungsmittlexposition führten auch zum Ausschluss. Für die Analysen konnten letztlich nach Überprüfung der obig genannten Kriterien 663 Probanden der Baseline Untersuchung eingeschlossen werden.

Nachfolgend werden die Skalen, welche in die Analysen eingingen berichtet.

2.2. Evaluation der Riechleistung

Die Riechleistung wurde bei der Baseline-Untersuchung der TREND-Studie zum einen mittels einem objektiven Verfahren getestet und zum anderen bezüglich der subjektiven Wahrnehmung anamnestisch erfasst.

2.3.1. Objektive Verfahren

Die Gesamt-Testbatterie der Sniffin´Sticks (Fark & Hummel, 2013; Hummel et al., 2007) besteht aus **drei Untertests**: *Identifikation, Diskriminierung und Schwellebestimmung* (Threshold, Discrimination, Identification,; TDI) von Gerüchen. Maximal kann in jedem der drei Untertests 16 Punkte erreicht werden, woraus sich eine Gesamtsumme, der TDI, zwischen 0-48 Punkten bestimmen lässt. Während der Untersuchung werden die Stifte der Testperson bei geschlossenen Augen unter beiden Nasenlöchern mit einem Abstand von ein bis zwei Zentimetern dargeboten (Abbildung 4).



Abbildung 3. a. Testset für die Durchführung der Identifikationstestung. b. Durchführung der Testung bei geschlossenen Augen (Hummel, 2013).

Der **Identifikationstest** besteht aus 16 Duftstoffen, welche häufig vorkommende Geruchseindrücke, die in unserem Kulturkreis bekannt sind (z.B. Pfefferminz, Leder, Fisch), aufweisen. Er ermittelt im Multiple-Choice-Verfahren (1 aus 4, kodiert als 1 Punkt pro Item bei korrekter Auswahl) einen Untertesterkennungswert zwischen 0 und 16 (T Hummel, Sekinger, Wolf, Pauli, & Kobal, 1997; Kobal et al., 1996).

Der **Diskriminationstest** besteht aus 16 Stiftriplets, ein Triplet umfasst zwei gleichriechende und einen andersriechenden Stift, der erkannt werden muss. Daraus ergibt sich ein Erkennungswert zwischen 0 und 16. Alle drei Sekunden wird ein Stift aus einer Tripletkombination dargeboten. Die Triplets werden in einem Abstand von 30 Sekunden präsentiert (Hummel et al., 1997).

Der **Schwellentest** mit n-Butanol besteht aus 16 Stiftriplets, ein Triplet besteht aus zwei geruchlosen Stiften und einem Stift mit n-Butanol in einer Verdünnungsreihe von 0,00012% bis 4%. Die Aufgabe besteht darin, den Stift mit n-Butanol zu identifizieren. Die Triplets werden mehrfach in auf- und absteigender Verdünnungsreihe in einer randomisierten Reihenfolge dargeboten, um so aus sieben Wendepunkten einen gemittelten Wert zwischen 0 und 16 für die Erkennungsschwelle zu erhalten. Alle 20 Sekunden wird ein Stift dargeboten (Hummel et al., 1997; Thomas Hummel & Welge-Lüssen, 2006; Kobal et al., 1996).

Niedrigere Werte kennzeichnen eine schlechtere Riechleistung. Die Einteilung der Riechleistung in normosmisch bzw. hyposmisch erfolgt anhand der für

Alter korrigierten Normwerttabellen von Prof. T. Hummel/ TU Dresden (Hummel et al., in prep.). Die Normwerte sind in Perzentilen gruppiert, als hyposmisch gelten Probanden, die Werte einschließlich und unterhalb der zehnten Perzentile erreichen (siehe Anhang). In den Normwerten sind die Perzentilen für die drei Untertests Identifikation, Diskrimination und Schwellenbestimmung abgetragen. Auch für deren gemeinsamen Summenscore, den TDI-Wert besteht ein in der Normstichprobe definierte Cut-off in jeder Altersstufe.

2.3.1. Subjektive Angaben zur Riechleistung

Die subjektive Wahrnehmung der eigenen Riechleistung wurde an der ärztlichen Anamnesestation erhoben. Dabei wurde nach dem Vorliegen einer Riechstörung gefragt und zwar ob diese selbst bemerkt worden sei, oder fremdanamnestisch bestehe (siehe Auszug aus dem Ärztlichen Erhebungsbogen im Anhang).

Die Fragen mussten mit ja oder nein beantwortet werden. Bei einer positiven Aussage wurde – sofern erinnerbar – die Anzahl an Jahren abgefragt, seitdem die Riechstörung vorliegt.

2.4. Erfassung von Affekt und Depressivität

2.4.1. PANAS (Positive Affect and Negative Affect Scale)

Der positive versus negative Affekt der Probanden im letzten Monat wurde mittels der PANAS (Positive Affect and Negative Affect Scale) erfasst (Crawford & Henry, 2004; Watson & Tellegen, 1998). Die PANAS besteht aus zwanzig Adjektiven, jeweils zehn positiven Empfindungen und zehn negativen. Die Probanden schätzen die Intensität des beschriebenen Gefühls als Selbstbewertung auf einer fünfstufigen Skala ein. Die fünf Stufen reichen von „gar nicht“ hin zu „äußerst“ (1 = gar nicht, 2 = ein bisschen, 3 = einigermaßen, 4 = erheblich, 5 = äußerst) zutreffend (siehe Anhang

B). Je nach Wertung erhält der Proband ein bis fünf Punkte. Jeweils die positiven und die negativen Adjektive bilden eine Skala. Dafür werden die zehn Item Ergebnisse summiert. Hohe Werte sind hinweisend auf eine starke positive (negative) Affektausprägung. Niedrige Werte indizieren eine geringe

Ausprägung. In die Analyse ging jeweils der Gesamtwerte der positiven, beziehungsweise negativen Affektskala ein.

2.4.2. BDI-I (Beckscher Depressions Inventar)

Das Depressions Inventar nach Beck ist ein Testverfahren, welches im klinischen Kontext die Schwere depressiver Symptome misst (Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995). Dabei werden die häufig von Depression beeinträchtigten Lebensbereiche und Funktionen, wie Schlafverhalten, Stimmung, Selbstwert, erfasst. Er besteht aus 21 Fragen mit jeweils vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten. Der Teilnehmer beurteilt, welche der Aussagen auf seine letzte Woche am zutreffendsten ist. Je nach Antwort gibt es null bis drei Punkte, wobei null Punkte keine Probleme und drei schwerwiegende Schwierigkeiten darstellen. Der Gesamtwert wird über die Summe der Einzelantworten berechnet (Maximum 63 Punkte). Werte unter 10 gelten als unauffällig, von zehn bis neunzehn Punkte hinweisend auf ein leichtes depressive Symptom, Werte über zwanzig können als hinweisend auf das Vorliegen einer Depression gewertet werden und sollten abgeklärt werden. In die Analyse ging der Gesamtwert des BDI ein.

2.5. Erfassung von Risikomarkern für PD und AD

2.5.1. Erfassung von Alter, Geschlecht, Bildungsjahre und Familienanamnese

Im Rahmen der Neurologischen Untersuchung an der ärztlichen Anamnesestation wurden das Geburtsdatum des Probanden, das biologische Geschlecht, der Schulabschluss und die Ausbildung, sowie die Familienanamnese für ausgewählte neurodegenerative Erkrankungen erfasst (siehe Anhang). Das Alter zum Untersuchungszeitpunkt wurde als Differenz zwischen Geburts- und Untersuchungstag berechnet. Die Bildungsjahre ergaben sich aus den Angaben zur Länge der Schul- und Berufsausbildung. In die Analysen gingen das Alter zum Untersuchungszeitpunkt, das Geschlecht, die absolute Anzahl an Bildungsjahren, sowie das Vorliegen einer positiven Familienanamnese für PD bzw. Demenz ein.

2.5.2. Hyperechogenität der Substantia Nigra

Die Hyperechogenität im Ultraschall hängt mit dem Eisengehalt des Gewebes zusammen, je mehr Eisen desto dichter und größer die Substantia Nigra

(Funke et al., 2013; Ruprecht-Dörfler et al., 2003). Durch die transkraniale Sonographie wird das Hirnstammparenchym bildlich dargestellt. Die Untersuchung wurde mit einem 2,5 MHz Schallkopf (Farbdopplersonographiegerät „Antares“, Firma Siemens, Erlangen) durchgeführt. Die Ultraschallsonde wurde an der einzigen für Ultraschallwellen durchgängigen Stelle des Schädels, der Pars squamosa des Os temporale, aufgesetzt, um einen transversalen Schnitt des Hirnstammparenchyms zu erhalten. Die Messungen wurden jeweils auf der rechten und auf der linken Seite vorgenommen. Hierfür wird der Schallkopf an das transtemporale Knochenfenster (siehe Abbildung a) angelegt. Dies erlaubt die Darstellung der Mittelhirnstrukturen. Die Größe der echoreichen Bereiche wird mittels Cursor bestimmt. Ab einem Cut-off von 0.22 cm² (die Summe beider Seiten durch zwei geteilt) wird diese als hyperechogen (SN+) eingestuft. Die Probanden der TREND-Studie wurden als SN+ bzw. SN- gemäß dem obigen Verfahren klassifiziert.

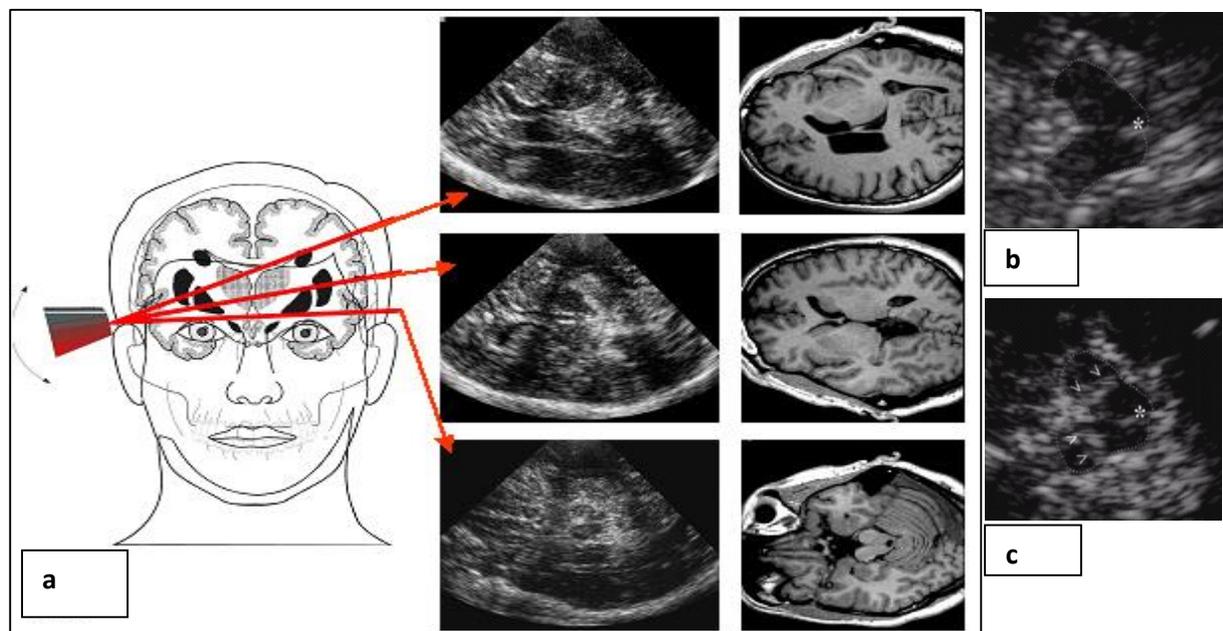


Abbildung 4. a. Darstellung der Durchführung des transkranialen Ultraschall. Zur räumlichen Orientierung die entsprechende Schnittebene in der Magnetresonanztomographie Bildgebung. b. Darstellung einer normalen Substantia Nigra im transkranialen Ultraschall. Die Fläche ist markiert. c. Darstellung der Substantia Nigra eines PD Patienten. Es fallen helle „echoreiche“, d.h. hyperechogene, Bereiche in beiden Hirnschenkeln auf (mit Pfeilen markiert). Dies wird als Hyperechogenität bezeichnet.

2.6. Erfassung von Prodromalmarkern für PD und AD

2.6.1. Depression

Anamnestisch wurde eine Depression im Rahmen der ärztlichen Untersuchung abgefragt (siehe Anhang). Zur Erfassung der aktuellen Depressivität wurden die Kriterien des ICD-10 und DSM-IV herangezogen. Diese wurden anhand der Fragebögen BDI (Hautzinger, 1991; Kühner, Bürger, Keller, & Hautzinger, 2007) und ADS-L (Allgemeine Depressions Skala – Langform) erfasst (siehe Abbildung 5). Die ADS-L (Hautzinger & Bailer, 1993.) erfasst depressive Symptome. Das Bewertungsschema ist in Abbildung 5 dargestellt.

Kriterien ICD-10:

Es müssen mindestens **zwei** der folgenden drei Kardinalsymptome erfüllt werden:

- Gedrückte Stimmung (ADS- L: Item 6 >2 oder Item 18 >2), verminderter Antrieb/Aktivität (ADS-L: Item 20 >2) oder Interesselosigkeit BDI (Item L >1)

Zusätzlich musste noch **vier** oder mehr der folgenden Symptome erfüllt sein:

- Verlust der Freude (BDI: Item D >1), schlechtere Konzentrationsfähigkeit (ADS-L: Item 5 >2), schnellere Ermüdung (BDI: Item Q >1), Schlafstörung: (BDI: Item P >1), weniger Appetit (BDI Item R >1), weniger Selbstvertrauen/Selbstwertgefühl (BDI: Item C, Item H oder Item N >1), Schuldgefühle/Gedanken der Wertlosigkeit (BDI: Item E >1) oder Gewichtsverlust: (BDI: Item S >1 ohne die Absicht)

Libidoverlust war als Item zu unspezifisch. Früherwachen psychomotorische Hemmung und Agitiertheit wurden als Symptome nicht spezifisch genug erfasst.

Kriterien DSM-IV:

Es mussten mindestens 50% der folgenden Symptome erfüllt sein, um eine Diagnose zu bekommen: depressive Verstimmung (ADS-L: Item 6 oder Item 18 >2), Verlust an Freude (BDI: Item D >1, deutlicher Gewichtsverlust: (BDI: Item S >1 ohne die Absicht), Schlafstörungen (BDI: Item P >1), Psychomotorische Unruhe/Verlangsamung, Energieverlust, Wertlosigkeits- und Schuldgefühle (BDI: Item E >1), Konzentrationsmangel (ADS-L: Item 5 >2) Todesgedanken/Suizidhandlungen (BDI: Item I >1)

Abbildung 5. Zuordnung der Fragebogen-Items der BDI und des ADS-L zu den diagnostischen Kriterien des ICD-10 und DSM-IV.

2.6.2. REM-Schlaf Verhaltensstörung nach der International Classification of Sleep Disorders (ICDS) und REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)

Eine RBD ist nach der (ICDS) als Verlust der Atonie während der REM-Schlafphase definiert, welches in traumbezogenen Bewegungen des Körpers oder der Gliedmaßen im Schlaf resultiert. Zusätzlich muss mindestens eins der folgenden Symptome: potentiell gefährdendes Schlafverhalten, Ausleben

von Träumen und Beeinträchtigung des Schlafs durch Körperbewegungen gegeben sei (Nomura et al., 2011; Poryazova et al., 2013). Der RBDSQ besteht aus zehn Fragen, wobei die Frage sechs nochmals in vier Unterfragen unterteilt ist (siehe Anhang). Ja-Antworten geben einen Punkt, maximal könnten dreizehn Punkte erreicht werden. Cut-offs größer fünf sind hinweisend auf das Vorliegen einer RBD (Nomura et al., 2011; Pringsheim et al., 2014; Stiasny-Kolster et al., 2007). Das Vorliegen einer RBD wurde bei Erfüllen der abgefragten ICDS Kriterien und einem RBDSQ-Score von größer fünf Punkten bei Nichtvorliegen einer Epilepsie oder Narkolepsie klassifiziert (Stiasny-Kolster et al., 2007).

2.6.3. MDS UPDRS-III

Die MDS UPDRS-III (Unified Parkinson Disease Rating Scale) der Movement Disorder Society (Goetz et al., 2008; Martinez-Martin et al., 2013) ist ein Beurteilungsinstrument um systematisch die motorischen Einschränkungen, welche bei PD vorkommen, strukturiert anhand festgelegter Kriterien zu erfassen. Die Schwere der Symptome/ Einschränkungen von Sprache, Tremor, Rigor, Hand- und Fußbewegungen, Gang, Haltung, posturaler Stabilität und Bradykinese werden jeweils mit Punktwerten von null bis vier geratet. Dabei steht null für Symptomfreiheit und vier maximale Betroffenheit/ Einschränkung. Der Gesamtscore wird über die Summe der vierzehn Einzelitems berechnet (maximale Punktzahl von 132). In die Analyse ging der Gesamtwert des MDS UPDRS ein.

2.7. Testung kognitiver Fertigkeiten

Zur Testung der kognitiven Fähigkeiten wurde die neuropsychologische Testbatterie des CERAD-PLUS (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) durchgeführt (Morris et al., 1989). Der CERAD-PLUS umfasst die folgenden Untertests: Verbale Flüssigkeit (Tiere), Boston Naming Test (BNT), Mini Mental Status Examination (MMSE), Wortliste Lernen – Abrufen - Wiedererkennen, Figuren abzeichnen - Abrufen und den Trail Making Test A und B (TMT) sowie die phonematische Flüssigkeit (S-Wörter). Die Inhalte sowie die dahinter liegenden neuropsychologischen Konstrukte sind überblicksartig in Tabelle VZ dargestellt.

In der Auswertung anhand der CERAD Normstichprobe flossen Alter und Bildungsjahre ein. In den Rohwerten sind höhere Werte hinweisend auf eine gute Leistung, niedrigere auf eine eingeschränkte Leistung. Verwendet wurden die z-transformierten Werte der jeweiligen Untertests.

Tabelle 2

Darstellung der CERAD-PLUS Untertests mit kurzer Beschreibung der Durchführung sowie der Auswertung.

Untertest des CERAD-PLUS	Beschreibung	Auswertung
Verbale Flüssigkeit	Durch das Aufzählen von möglichst vielen Tiernamen in 60 Sekunden werden verbale Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis und kognitive Flexibilität geprüft.	Je nach Menge der aufgezählten Tiere werden die Rohwerte von Null aufwärts vergeben.
Boston Naming Test	15 Bilder werden präsentiert, welche es zu benennen gilt. Dadurch Testung der visuellen Wahrnehmung, Wortfindung und Wortbenennung (semantisches Gedächtnis).	Je nach Anzahl der richtig benannten Bilder werden Null (keins richtig) bis fünfzehn (alle richtig) Punkte vergeben werden.
Trail Making Test A und B	A: Test der selektiven Aufmerksamkeit in dem Zahlen in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden. B: Test der geteilten Aufmerksamkeit (Zahlen & Buchstaben abwechselnd) Mit den beiden Tests werden exekutive Funktionen als auch kognitive Flexibilität mit abgeprüft.	Für Test A können bis zu 180 Sekunden, für Teil B 300 Sekunden gebraucht werden. Danach Abbruch. Der z-Wert wird aus der benötigten Zeit berechnet.
Phonematische Flüssigkeit (S)	Test der verbalen Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis und kognitiven Flexibilität durch Aufzählen von S-Wörtern in 60 Sekunden.	Je nach Menge der aufgezählten S-Wörter werden Punktwerte von Null aufwärts vergeben.
Konstruktive Praxis	Test der visuokonstruktiven Fähigkeiten durch das Nachzeichnen von vier geometrischen Figuren.	Werden alle Figuren richtig abgezeichnet können maximal elf Punkte erreicht werden.
Konstruktive Praxis Abruf	Test der verzögerten figuralen Merkfähigkeit und der freien Reproduktion durch verzögerten Abruf der vorab gezeichneten Figuren.	Wenn alle Figuren richtig aus dem Gedächtnis abgezeichnet werden können sind maximal elf Punkte erreichbar.
Wortliste Lernen (unmittelbarer Abruf)	Eine Wortliste, welche zehn bekannte Wörter umfasst, wird durch dreifaches Wiederholen gelernt und dient als Test der unmittelbaren Merkfähigkeit und des Lernvermögens nicht assoziierten verbalen Materials	Die erreichte Punktzahl wird durch die Menge der gelernten Wörter bestimmt: von Null (keine) bis dreißig (alle 10 Wörter in den drei Durchgängen richtig) Punkte.

Wortliste Wiedererkennen	Aus einer Liste von vorgegebenen Wörtern sollen die gelernten Wörter diskriminiert und erkannt werden. Test der verzögerten verbalen Merkfähigkeit, Rekognition, Abruf- vs. Speicherdefizite.	Werden alle zehn Wörter richtig erkannt können maximal zehn Punkte erreicht werden.
Wortliste Abruf	Die gelernte Wortliste soll erinnert werden als Test der verzögerten verbalen Merkfähigkeit und freien Reproduktion.	Wenn alle Wörter richtig wiedergegeben werden können, sind maximal zehn Punkte erreichbar.
Mini-Mental State Examination	Screeningverfahren, welches Orientierung, Gedächtnis (unmittelbar und verzögert), Aufmerksamkeit, Sprache und visuell-räumliche Leistung orientierend testet.	In den 22 Aufgaben können maximal 30 Punkte erreicht werden. Rohwerte unter 26 sind als das Vorliegen kognitiver Einschränkungen zu werten.

2.8. Durchführung der Studie

Für die Testung wurden vergleichbar mit einem Zirkeltraining fünf Stationen im Rahmen der Baseline Messung mit einer zeitlichen Begrenzung von 40 Minuten (die durchgeführten Untersuchungen sind in Abbildung 6 dargestellt) aufgebaut. Die Probanden absolvierten die Stationen der Reihe nach. Der Gesamtumfang der Testung lag bei 3,5 Stunden. Die Testrunden fanden in Blöcken von vier bis sechs Wochen in den Semesterferien in Zeitrahmen von elf bis zwölf Monaten in Stuttgart und Tübingen statt.



Abbildung 6. Darstellung der verschiedenen Untersuchungsmethoden der TREND-Studie.

2.9. Erklärung zum Eigenanteil

Die hier dargestellten Untersuchungen wurden im Rahmen der Baseline Erhebung der TREND-Studie März 2009 bis April 2010 erhoben. Vom Februar 2011 bis Mai 2012 war Sandra Hasmann in der Follow-up Untersuchung an der Erfassung der axialen Motorik beteiligt. Dabei untersuchte sie 780 Personen mittels Accelerometern nach einem standardisierten Protokoll. Des Weiteren war Sie an der Dateneingabe und Kontrolle der Follow-up Daten beteiligt. Im Rahmen eines Forschungspraktikum WS 2012/13 war Sandra Hasmann in der Klinik für Neurologie sowie der Klinik für Psychiatrie für die Klassifizierung und Datenaufbereitung der Riechdaten der Baseline und Follow-up Untersuchung zuständig. Im Rahmen der 2.Follow-up Untersuchung übernahm Sie die Supervision und Mitbetreuung der medizinischen Doktoranden bei der Durchführung der Riechtestung, der axialen Motorik sowie der neuropsychologischen Testung und der Fragebögen RBDSQ, BDI, Archimedes-Spirale. Die Riechtestung führte Sie gemeinsam

mit der neurologischen Untersuchung, Blutentnahmen und Abfrage der Familienanamnese bei circa 100 Probanden im Rahmen der 2. Follow-up Untersuchung durch.

Die Entwicklung des Masterarbeitsthemas, die statistische Auswertung sowie Interpretation der Ergebnisse wurde unter der Supervision von Frau Dr. Inga Liepelt-Scarfone durchgeführt.

2.10. Datenanalyse und Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mit JMP 11.1 (SAS). Darstellung der Daten mit Mittelwert und Standardabweichung bzw. in Prozent und absoluten Zahlen. Berechnung der p-Werte mittels Pearson-Test oder ANOVA. P-Werte von <0.0125 über alle vier Gruppen und ein p-Wert von <0.05 über zwei Gruppen wurden als signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

Insgesamt haben 663 Teilnehmer ohne neurodegenerative Erkrankungen, die älter als 50 Jahre waren die komplette quantitative Riechtestbatterie der Sniffin´Sticks (mit allen drei Untertests Identifikation, Diskriminierung und Schwelle) zur Baseline durchlaufen und eine Einschätzung ihrer subjektiven Riechleistung abgegeben. Die Einteilung der Probanden für die Analysen erfolgte nach dem in der Einleitung und der Fragestellung erläuterten Schema (vergleiche Tabelle 1).

3.1. Analyse der Fragestellung 1:

Übereinstimmung der subjektiv beurteilten Riechleistung der Probanden im Vergleich zum objektiven Testergebnis im Riechtest (Sniffin´ Sticks).

Nach dem aus der Literatur abgeleiteten Vier-Felder-Schema ergab sich die folgende Verteilung (N und %) in den Gruppen (siehe Tabelle 3):

Tabelle 3

Darstellung der Anzahl (N) und des prozentualen Anteils (%) der vier Gruppen.

		Subjektive Einschätzung der eigenen Riechleistung	
		Gut	Verschlechtert
Objektive Einschätzung der Riechleistung	Normosmisch		
	% (N)	61,64 (421)	18,45 (126)
	Hyposmisch		
	% (N)	6,59 (45)	13,32 (91)

Bei circa drei Viertel aller Personen (74,96%), stimmte der subjektive Selbsteindruck mit der objektiv messbaren Testleistung überein. Jedoch schätzten 25% Prozent der Teilnehmer ihre Riechleistung diskrepanz zum objektiven Testverfahren ein. Bei einer diskrepanz Einschätzung fand sich bei der Mehrheit der Personen (18,45%) eine Tendenz die Riechleistung subjektiv als beeinträchtigt anzugeben, obwohl eine Einschränkung der Riechfähigkeit objektiv nicht bestätigt werden konnte. Über sechs Prozent der Probanden gaben an keine Veränderung des Riechvermögens bemerkt zu haben stellten sich aber in der objektiven Messung der Riechleistung als hyposmisch dar. Eine kongruente Übereinstimmung zwischen Verschlechterung der Riechleistung und objektivem Testergebnis fand sich in über dreizehn Prozent.

3.2. Analyse der Fragestellung 2:

Einfluss des Affekts (PANAS) und der Depressivität (BDI-I) auf das Testergebnis im Sniffin' Sticks Test

Zur Analyse der zweiten Fragestellung wurden zum einen alle vier Gruppen bezüglich ihres positiven und negativen Affekts des letzten Monats (p -Wert², siehe Tabelle 3) miteinander verglichen. Zur genaueren Betrachtung der als „Besorgt“ eingestuft Gruppe in unseren Hypothesen wurden die dystonen Normosmiker getrennt den syntonen Normosmikern („Kontrollen“) gegenüber gestellt (p -Wert¹, siehe Tabelle 4).

Tabelle 4

Darstellung der Verteilung von Geschlecht, Alter, Bildungsjahren sowie hinsichtlich der PANAS Skala zu positivem und negativem Affekt sowie dem BDI-I.

	Syntone Normosmiker „Kontrolle“	Dystone Normosmiker „Besorgt“	p-Wert¹	Syntone Hyposmiker „Risiko PD“	Anosognos-tische Hyposmiker „Risiko AD“	p-Wert²
Anzahl	421	126		91	45	
Männer	42,5	46,8		58,2	60,0	0.002
[%] (N)	(179)	(59)		(53)	(27)	*
Alter	62,9	64,0		63,8	61,5	0.21
[Jahre]	(7,3)	(7,2)		(7,6)	(6,1)	
Ausbildung [Jahre]	14,6	14,5		14,9	13,8	0.19
	(2,7)	(2,5)		(2,5)	(2,3)	
PANAS pos. Affekt	22,9	22,4		22,02	22,56	0.77
	(7,3)	(7,8)		(6,4)	(8,0)	
PANAS neg. Affekt	6,0	6,9		6,4	7,0	0.91
	(6,0)	(5,6)		(5,5)	(6,2)	
BDI-I	7,7	8,8		7,80	7,75	0.43
	(6,5)	(7,5)		(6,0)	(8,0)	

Anmerkung. Geschlecht in Prozent (%) und absoluter Anzahl (N). Alter und Bildungsjahre mit Mittelwert und Standardabweichung (SD) in Jahren. Berechnung der p-Werte mittels Pearson-Test oder ANOVA. P-Werte von <0.0125 über alle vier Gruppen und ein p-Wert von 0.05 über zwei Gruppen (syntone Normosmiker versus dystone Normosmiker) werden als signifikant betrachtet. AD=Alzheimer Demenz, BDI-I= Becksche Depressions Inventar Version 1, PANAS= Positiv Affekt und Negativ Affekt Skale, PD=Morbus Parkinson

Die vier Untersuchungsgruppen unterschieden sich im Geschlechterverhältnis ($p=0.0016$). Es fanden sich in der syntonen Hyposmiker Gruppe („Risiko PD“) mehr Männer ($p=0.008$). Die Gruppen unterscheiden sich jedoch nicht hinsichtlich der Altersstruktur und des Bildungsniveaus ($p>0.05$). In der PANAS Selbsteinschätzung hinsichtlich positiven und negativen Affekts und im BDI konnte statistisch kein

Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden. Tendenziell hatten dystone Normosmiker im Mittel minimal erhöhte BDI-I Werte, was jedoch statistisch nicht abgesichert werden konnte.

3.3. Analyse der Fragestellung 3:

Unterschiede zwischen den syntonen Normosmikern („Kontrollen“) von den syntonen Hyposmikern („Risiko-PD“) sowie gegenüber den anosognostischen Hyposmikern („Risiko-AD“) hinsichtlich der Prodromal und Risikomarker für Neurodegeneration?

Für die dritte Fragestellung wurden jeweils die „Kontrollen“ den syntonen p-Wert¹) bzw. anosognostischen Hyposmikern (p-Wert²) gegenübergestellt. Getrennt erfolgte die Darstellung in die vorab erläuterten und in der TREND-Studie erfassten Prodromal- und Risikofaktoren für eine PD respektive AD (siehe Tabelle 4) und darauffolgend die Darstellung der Gruppen anhand der kognitiver Maße der CERAD-PLUS (siehe Tabelle 6).

Tabelle 5

Vergleich der Kontrollen versus Risiko PD und AD für ausgewählte Prodromal- und Risikofaktoren.

	Syntone Normosmiker „Kontrolle“	Syntone Hyposmiker „Risiko PD“	p₁-Wert	Anosognostische Hyposmiker „Risiko AD“	p₂-Wert
Risiko- und Prodromalmarker					
Alter [Jahren]	62,9 (7,3)	63,8 (7,6)	0.30	61,5 (6,1)	0.26
Anteil Männer % (N)	42 (163)	58 (49)	0.008 *	56 (22)	0.10
UPDRS-III	1,87 (2,8)	3,22 (4,0)	0.0001 *	2,4 (3,2)	0.24
Pos. FA % (N)	18 (69)	16 (13)	0.60	36 (14)	0.77

RBD % (N)	13 (48)	21 (17)	0.06	21 (8)	0.17
SN + % (N)	30 (95)	35 (27)	0.40	26 (10)	0.67
Depression % (N)	34 (131)	26 (22)	0.16	23 (8)	0.17

Anmerkung. Darstellung der Daten in Prozent (%) und absolute Anzahl (N) oder Mittelwert und Standardabweichung (SD). Berechnung der p-Werte mittels Pearson-Test oder T-Test. P-Werte < 0.05 werden als signifikant betrachtet. AD= Alzheimer Demenz, MMSE= Mini Mental State Examination, RBD= Rapid Eye Movement Behaviour Disorder, SN + = Hyperechogenizität der Substantia Nigra, Pos. FA = Positive Familienanamnese für p1 PD bzw. P² Demenz, UPDRS-III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Motor Part (III).

3.3.1. Vergleich der Risiko- und Prodromalmarker zwischen Kontrollen und Risiko AD

In der anosognostischen Hyposmiker Gruppe zeigten sich kein Unterschiede in der Geschlechterverteilung, des Alters, motorischer Einschränkungen oder der positiven Familienanamnese für eine Demenz (p=0.77).

3.3.2. Vergleich der Risiko- und Prodromalmarker zwischen Kontrollen und Risiko PD

Beim Vergleich „Risiko PD“ versus „Kontrollen“ zeigten sich Unterschiede bezüglich des männlichen Geschlechts, der UPDRS-III sowie der semantischen Flüssigkeit. Der Anteil der Männer in der syntonen Hyposmiker Gruppe war höher als in der „Kontroll“-Gruppe. Des Weiteren waren die „Risiko PD“ motorisch stärker beeinträchtigt (höhere Werte im UPDRS-III). Eine RBD war tendenziell häufiger in der „Risiko PD“ Gruppe zu finden (21% versus 13%) was jedoch statistisch nicht abgesichert werden konnte. Der Anteil der Probanden mit SN+ unterschied sich nicht zwischen den Gruppen „Risiko PD“ versus „Kontrollen“ mit 35 versus 30%. Auch hinsichtlich Depression fanden sich keine Gruppenunterschiede. Personen die über eine positive Familienanamnese für PD, als auch für Demenz berichteten fanden sich bei Kontrollen im Vergleich zu der Risikogruppe PD (p=0.60) gleich häufig.

Tabelle 6

Vergleich der Kontrollen versus Risiko PD und AD für ausgewählte neuropsychologische Maße.

	Syntone Normomiker „Kontrolle“	Syntone Hyposmiker „Risiko PD“	p1-Wert	Anosognos-tische Hyposmiker „Risiko AD“	p2-Wert
Kognitive Maße					
Verbale Flüssigkeit	-0,01 (1,2)	0,39 (1,2)	0.0035 *	0,12 (1,3)	0.49
BNT	0,23 (0,8)	0,34 (0,8)	0,24	0,53 (0,7)	0.016 *
TMT B/A	-0,16 (1,1)	-0,15 (1,0)	0.96	-0,18 (1,2)	0.89
Phon. Flüssigkeit	0,91 (1,1)	1,04 (1,1)	0.33	0,84 (1,2)	0.74
Konstruktive Praxis	0,18 (1,0)	0,10 (0,9)	0.5	0,14 (1,0)	0.8
Kon.. Praxis Abruf	0,02 (1,4)	-0,08 (1,2)	0.54	-0,21 (1,4)	0.29
Wortliste Lernen	-0,25 (1,0)	-0,26 (1,1)	0.96	-0,4 (1,0)	0.27
Wortliste Wiedererk.	-0,17 (1,1)	-0,20 (1,0)	0,81	-0,33 (1,2)	0.38
Wortliste Abruf	-0,16 (0,9)	-0,14 (1,0)	0.86	-0,43 (0,9)	0.05 *
MMSE	-0,42 (1,0)	-0,42 (1,1)	0.97	-0,84 (1,1)	0.01 *

Anmerkung. Darstellung der Daten mit Mittelwert und Standardabweichung (SD).

Berechnung der p-Werte mittels T-Test. P-Werte < 0.05 werden als signifikant betrachtet.

Alle dargestellten Werte sind z-transformiert. BNT = Boston Naming Test, MMSE= Mini

Mental State Examination, Kon = Konstruktive, PD= Morbus Parkinson, TMT = Trail Making Test, Wiedererk = Wiedererkennen.

3.3.3. Vergleich kognitiven Maße zwischen Kontrollen versus Risiko AD

Beim Vergleich der „Risikogruppe für AD“ mit den „Kontrollen“ wiesen diese signifikant schlechtere Testergebnisse in den Untertests Wortliste Abruf ($p=0.05$), dem Boston Naming Test ($p=0.016$) sowie dem MMSE ($p=0.01$) auf.

3.3.4. Vergleich kognitiven Maße zwischen Kontrollen versus Risiko PD

Beim Vergleich der dystonen mit den syntonen Normosmikern zeigten sich bis auf die semantische Flüssigkeit keine Gruppenunterschiede. In der Semantischen Flüssigkeit des CERAD-PLUS wiesen die „Risiko PD“ einen geringeren Testwert als die „Kontrollen“ auf ($p=0.0035$).

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen inwiefern die subjektive Riechleistung in Kombination mit dem objektiven Ergebnis im Riechtest dazu dienen kann Individuen mit einem erhöhten Risiko für PD versus Individuen mit einem erhöhten Risiko für eine AD zu trennen. Ausgehend von der Tatsache, dass eine Hyposmie sowohl bei AD und PD in der präklinischen Phase der Erkrankung vorkommt sollte anhand der subjektiven Wahrnehmung der eigenen Riechleistung der Versuch einer Risikoabschätzung unternommen werden (für die Einteilung vergleiche Tabelle 1) Dafür wurde von der aus der Literatur abgeleiteten Hypothese, dass eine Nicht-Wahrnehmung der eigenen Riechminderung ein Hinweis auf eine AD Entwicklung sein könnte bzw. dass eine verminderte und wahrgenommene Riechverschlechterung einer PD vorausgeht, ausgegangen. Beiden Erkrankungen geht eine präklinische Phase mit Risiko- und Prodromalmarkern für die bereits stattfindende Neurodegeneration voraus. Wichtige Risikomarker sind hierbei eine positive Familienanamnese, höheres Alter, bei PD das männliche Geschlecht und eine Hyperechogenität der Substantia Nigra, bei AD das Vorliegen einer MCI und kognitiver Einbußen. Prodromalmarker kennzeichnen den bereits beginnenden neurodegenerativen Prozess. Die Hyposmie lässt sich bei beiden Erkrankungen als Prodromalmarker einordnen. Bei PD sind

relevante Prodromalmarker eine RBD, Depression sowie motorische Frühzeichen. Bei AD stehen die spezifischere Verschlechterung des Gedächtnisses bezüglich der allgemeinen Funktion sowie das Merken von z.B. Wortlisten, im Vordergrund.

In der vorliegenden Arbeit wurden die „Risikogruppen“ für AD und PD auf Unterschiede im Vorliegen von bzw. der Ausprägung Risiko und Prodromalmarker sowie dem neuropsychologischen Profil im Vergleich mit der „Kontrollgruppe“ untersucht. Des Weiteren wurde der Versuch unternommen anhand Maße für Affekt und Depressivität zur Erklärung der hohen dystonen Normosmiker Anteile in unserer TREND Kohorte beizutragen.

Die vier Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich Altersstruktur und Bildungsniveau, Depression sowie positiver Familienanamnese. In der Selbsteinschätzung bzgl. positiven und negativen Affekts und Depressivität konnte statistisch kein Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden. Der mit 18 % große Anteil an Individuen, welche ihre Riechleistung als subjektiv vermindert einschätzen, im TDI jedoch ein normosmisches Ergebnis erzielen, konnte anhand der PANAS und des BDI nicht erklärt werden.

Beim Vergleich „Risiko PD“ versus „Kontrollen“ zeigten sich Unterschiede bezüglich des männlichen Geschlechts, der UPDRS-III sowie der semantischen Flüssigkeit. Eine RBD war tendenziell häufiger in der „Risiko PD“ Gruppe zu finden, Dies konnte jedoch statistisch nicht abgesichert werden. Der Anteil der Probanden mit SN+ unterschied sich nicht zwischen den Gruppen „Risiko PD“ versus „Kontrollen“ mit 35 versus 30%.

Beim Vergleich der „Risikogruppe für AD“ mit den „Kontrollen“ wiesen diese signifikant schlechtere Testergebnisse in den Untertests Wortliste Abruf, dem BNT, sowie dem MMSE auf.

4.1. Diskrepanz zwischen subjektiver und objektiver Riechleistung

Kombiniert man das Ergebnis der subjektiven Einschätzung der Riechleistung mit dem objektiven Testergebnis der Sniffin´Sticks Riechbatterie so zeigt sich in 25% der Fällen eine Diskrepanz zwischen beiden Maßen. Bei einer diskrepanten Einschätzung fand sich bei der Mehrheit der Personen (18,45%)

eine Tendenz die Riechleistung als subjektiv beeinträchtigt anzugeben, obwohl eine Einschränkung der Riechfähigkeit objektiv nicht bestätigt werden konnte. Dies könnte auf mehrere Gründe zurück zu führen sein. Zunächst einmal könnte diese Gruppe sich als besonders „besorgt“ darstellen (vgl. Fragestellung 2 und Punkt 4.2.). Die Sorge respektive Ängstlichkeit an einer neurodegenerativen Krankheit zu erkranken, bzw. eine positive Familienanamnese hat die Probanden zum Teil – so häufige Aussagen während den Untersuchungen – dazu bewogen an der TREND-Studie teilzunehmen. Zweitens stellt der TDI ein Kriterium dar um eine sichere Unterscheidung zwischen norm- und hyposmisch zu trennen. Es ist gut denkbar, dass der Test im mittleren Leistungsbereich bei einer fraglichen Riechverschlechterung – von einem hohen Ausgangsniveau – nicht sensitiv genug ist um eine beginnende Riechverschlechterung anzuzeigen. Dies würde bedeuten, dass ein Teil der Probanden in der dystonen Normosmiker Gruppe eine „echte“ Riechverschlechterung bemerkt, diese in der objektiven Testung jedoch noch nicht erfasst wird, da das Ausgangsniveau sehr hoch ist (Gaines, 2008; Gopinath, Anstey, Kifley, & Mitchell, 2012; Patel & Pinto, 2014). Des Weiteren finden sich in der Gruppe der dystonen Normosmiker mehr Frauen. Für Frauen ist in manchen Studien eine bessere Riechleistung beschrieben als für Männer (Fark & Hummel, 2013), sind jedoch in den Normwerten nicht separat gelistet, sodass auch dies ein weiterer Grund für einen potentiellen Deckeneffekt sein könnte. Dies würde bedeuten, dass zum Teil sich in der dystonen Normosmiker Kohorte Probanden befinden, bei denen ein neurodegenerativer Prozess stattfindet, der allerdings im TDI noch nicht erfasst wird. Als subjektiv wahrnehmbare Verschlechterung/Verbesserung wird in der Literatur eine Veränderung im TDI um > 5.5 Punkte, sowie in der Identifikations – und Diskriminationstestung um drei Punkte (Gudziol, Lötsch, Hähner, Zahnert, & Hummel, 2006) genannt. Um dieser Fragestellung stärker gerecht zu werden sollte dies longitudinal mit in Betracht gezogen werden.

4.2. Fehlender Einfluss von Affekt und Depressivität

Mit der zweiten Fragestellung sollte der Annahme nachgegangen werden, dass die dystone Normosmiker Gruppe sich als „besorgter“ darstellt. Hierfür wurde jeweils mit den Gesamtscores der PANAS und des BDI auf

Unterschiede bzgl. positivem und negativem Affekt getestet sowie die Depressivität in den vier Gruppen betrachtet. In keiner der vier Gruppen, insbesondere nicht in der der dystonen Normosmiker, zeigte sich ein Effekt dieser Maße. Dieses Ergebnis ist durchaus auf mehrere potentielle Gründe zurück zu führen. Die PANAS erfasst den negativen und positiven Affekt (Crawford & Henry, 2004) des letzten Monats jedoch wird Ängstlichkeit im Sinne eines Persönlichkeitsmerkmals nicht erfasst. Es wäre wünschenswert diesen Aspekt mit einem Persönlichkeitsfragebogen näher zu untersuchen. Des Weiteren ist Depressivität bzw. eine Depression ein Prodromalmarker einer Neurodegeneration (Ishihara & Brayne, 2006; Kanda et al., 2008; Richard et al., 2013; Siderowf et al., 2012)sein, sodass gerade im Vergleich zu den Gruppen „Risiko AD“ und „Risiko PD“ sich vermutlich auch darin begründet kein Unterschied zeigt. Die Entwicklung einer Depression wird pathophysiologisch auf Veränderungen bzw. eine Defizit an Serotonin und Dopamin im Transmitterhaushalts des Gehirns zurückgeführt (Bazin & Bratu, 2014; Kanda et al., 2008; Lindsay, 2002; Pause, Miranda, Göder, Aldenhoff, & Ferstl, 2001). Es gibt Hinweise, dass jedoch nicht jede „Form“ der Depression ein gleich großes Risiko für die Entwicklung von Neurodegeneration darstellt. Vermutlich geht die „late onset“ bzw. „late life“ Depression (Onset der Depression nach dem 65 Lebensjahr) mit einem höheren Risiko für eine AD und PD einher (Barth et al., 2005; Kanda et al., 2008; Postuma et al., 2012; Richard et al., 2013). In diesem Kontext wird die Entstehung einer Depression als durch den neurodegenerativen Prozess hervorgerufenen Transmittermangel oder auch als vermehrte Suszeptibilität (Richard et al., 2013) interpretiert. Eine weitere Erklärung liegt in der Rekrutierung unserer Kohorte begründet, welche insbesondere bei der Depressions-Kohorte auf das Probandenkollektiv der Salome Studie zurück gegriffen hat, deren Zielsetzung die Prävention weiterer depressiver Episoden - bei meist vorliegender Major Depression im mittleren Lebensalter- war. Schließlich ist Depression eine sehr häufige Diagnose –auch in unserer „Kontroll“ Gruppe, sodass die Fragestellung auf Grund der Restriktionen der verwendeten Parameter nicht eindeutig beantwortet werden kann. Das Erfassen von Persönlichkeitsmerkmalen, die genauere Präzisierung der Depression sowie

damit assoziierter Faktoren als auch die Nachfrage inwiefern die positive Familienanamnese zur Sorge prädisponiert bzw. der nähere Umgang mit an PD oder AD erkrankten sollte in den Follow-up Untersuchungen nachgegangen werden.

4.3. „Riechprofil“ ist mit Risiko- und Prodromalmarkern für AD und PD assoziiert

4.3.1. Kontrollen versus Risiko AD

Beim Vergleich der „Risiko“ AD Gruppe versus Kontrollen zeigte sich kein Einfluss von Risiko- oder Prodromalmarkern mit Ausnahme der Neuropsychologie (vergleiche 4.4.). Weder im Alter noch in der positiven Familienanamnese ergaben sich Unterschiede.

Es ist durchaus möglich, dass das Alter als Risikofaktor in unserer noch sehr jungen Kohorte nicht viel an Unterschied hervorbringt und hierfür unsere verhältnismäßig „junge“ TREND-Kohorte noch etwas älter werden muss. Bezüglich der Familienanamnese ist festzuhalten, dass in der ärztlichen Anamnese allein das Vorliegen einer Demenz in der Familie (siehe Anhang) und nicht das einer AD abgefragt wurde. Nach der AD sind vaskuläre Demenzen am häufigsten, welche jedoch weniger durch Prädisposition wie Varianten in Apolipoprotein Allelen sondern vielmehr durch Risikofaktoren wie Rauchen, Arteriosklerose, Hypercholesterinämie und weitere getriggert sind (Aksari & Stoppe, 1996; Jessen et al., 2014). Des Weiteren nehmen an der TREND-Studie viele Probanden mit positiver Familienanamnese (vgl.4.3.2.) bei, wodurch ein Bias entstehen kann: nicht alle Individuen mit einer positiven Familienanamnese entwickeln eine Demenz, vielmehr ist das Risiko erhöht. Die Risikoabschätzungen sind aus Bevölkerungsquerschnittsstudien abgeleitet, welche bei einer Kohorte mit einer deutlichen Zunahme des Risikoprofils – auch über die Rekrutierung- nicht übertragbar sind.

4.3.2. Kontrollen versus Risiko PD

im Vergleich der Risiko- und Prodromalmarker zwischen den syntonen respektive anosognostischen Hyposmikern im Vergleich zu den syntonen Normosmikern zeigten sich in der „Risiko PD“ Gruppe Unterschiede bezüglich des männlichen Geschlechts –mehr Männer- sowie der UPDRS-III –höhere

Werte als Hinweis auf das Vorliegen motorischer Defizite. Eine RBD ist häufiger in der „Risiko PD“ Gruppe (21% versus 13%), dies bleibt jedoch ein statistischer Trend. In den weiteren betrachteten Parametern: SN+, positiven Familienanamnese, Depression zeigten sich keine Gruppenunterschiede.

Es ist festzuhalten, dass die gefundenen Gruppenunterschiede mit der aktuellen Literatur übereinstimmen, welche männliches Geschlecht (Postuma et al., 2009), eine RBD (Mahowald & Schenck, 2013; Postuma, Gagnon, Vendette, Charland, & Montplaisir, 2008; Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009) sowie MPS (Lerche et al., 2014; Lerche et al., 2014) als Risiko- und Prodromalmarker beschreibt.

Eine Hyperechogenität der Substantia Nigra geht mit einem über 17fach erhöhten Risiko für PD Entstehung einher (Behnke et al., 2013; Berg et al., 2011) und ist mit weiteren Prodromalmarkern assoziiert (Liepelt et al., 2011). Jedoch zeigten sich diesbezüglich keine Unterschiede, genau wie in für die Familienanamnese (Aksari & Stoppe, 1996; Dodge et al., 2014; Schweitzer et al., 2007), zwei Parameter welche allgemeinheim das Risiko deutlich erhöhen. Arbeiten unserer Arbeitsgruppe zeigten, dass die Vorhersage einer Parkinsonerkrankung durch die Parameter Alter (1), positive Familienanamnese oder Hyposmie (2) und einer hyperechogenen Substantia Nigra (3) mit einer 80% Sensitivität und 90 % Spezifität möglich ist (Berg, 2011; Berg et al., 2013; Berg et al., 2013; Berg et al., 2012). Diese Befunde wurden jedoch in Untersuchungen zum Bevölkerungsquerschnitt einer SN+ erhoben. Die TREND Kohorte stellt jedoch – worauf auch die gleichmäßige Verteilung der positiven Familienanamnese in den vier Gruppen hinweist – eine „enriched risk cohort“ dar. Insbesondere Verwandte von an AD und an PD Erkrankten, sowie Personen mit bereits bestehenden Risiko- und Prodromalmarkern nehmen an der Studie teil. Da bei 45% der Verwandten von PD Patienten eine SN+ feststellbar ist (Ruprecht-Dörfler et al., 2003) und die positive Familienanamnese für PD bei sechzehn Prozent der Probanden gegeben ist. Dies weist daraufhin, dass obwohl SN+ mit einem deutlich erhöhten Risiko für PD einhergeht. Dies ist vermutlich hinweisend auf eine nigrostriatale Vulnerabilität, welche jedoch in unserer Kohorte zunächst –jedenfalls im Querschnitt betrachtet – nur beschränkt verwertbar ist.

Bezüglich des Befundes zur Depression sei auf den Punkt 4.2. verwiesen.

4.4. „Riechprofil“ ist mit neuropsychologischen Maßen von AD und PD assoziiert

4.4.1. Kontrollen versus Risiko AD

Die „Risiko-AD“ Gruppe wies wie erwartet schlechtere Testleistungen in fast allen Untertests der CERAD-PLUS auf. Diese Unterschiede werden für den Abruf der Wortliste, den BNT, sowie dem MMSE signifikant. Eine tendenziell schlechtere Testleistung der „Risikogruppe für AD“ im Vergleich zu den „Kontrollen“ zeigten sich auch in weiteren Gedächtnisfunktionen, dem Figuren Abruf, dem Wortliste Lernen und Wiedererkennen. Diese Trends konnten jedoch nicht statistisch abgesichert werden. Barth und Kollegen (2005) konnten in ihrer Kohorte aus der Heidelberger Demenzambulanz prospektiv zeigen, dass der Untertests Abruf der Wortliste den höchsten prädiktiven Wert für die Entwicklung einer AD aufweist. Auch der BNT als Test des semantischen Gedächtnisses war hierbei mit der Entwicklung einer AD und einer MCI assoziiert. Der MMSE bildet als globales Screeningsverfahren Orientierung, Gedächtnis (unmittelbar und verzögert), Aufmerksamkeit, Sprache und visuell-räumliche Leistung orientierend ab. Da gerade AD häufig mit einer globalen Funktionseinschränkung einhergeht ist der MMSE auch als hierauf hinweisend beschrieben worden (Devanand et al., 2007; Tabert et al., 2006).

Unsere Ergebnisse in der „Risiko AD“ Gruppe sind in Übereinstimmung mit dem in der Literatur beschriebenen potentiellen neuropsychologischen Profil einer präklinischen AD. Dies stützt unsere Hypothese, dass die Zunahme der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens ein Hinweis auf die Entwicklung einer AD versus PD bietet.

4.4.2. Kontrollen versus Risiko PD

Die „Risiko-PD“ weisen eine schlechtere Testleistung im Untertest der semantischen Flüssigkeit der CERAD-PLUS auf

Die Befunde der „Risiko-PD“ Gruppe sind im Einklang mit der Literatur, welche Veränderungen im Sinne einer verminderten Testleistung in der semantischen Flüssigkeit (Brønnick et al., 2011; Fine et al., 2011) beschreibt. Der Test

überprüft verbale Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis und kognitive Flexibilität. Eine Einschränkung der Exekutivfunktionen (Ponsen et al., 2009; Schubert et al., 2013) wie in manchen Studien – insbesondere bei Hochrisikopersonen für PD mit SN+ - vorbeschrieben, findet sich nicht in unserer „Risiko PD“ Gruppe.

Es ist somit festzuhalten, dass ein einzelner neuropsychologischer Marker, welcher sich mit der aktuellen Studienlage zu neuropsychologischen Veränderungen deckt, in unserer „Risiko PD“ zur „Kontrollgruppe“ verschieden ist. Es sind jedoch vielmehr die Risiko- und Prodromalmarker in welchen sich Unterschiede bezüglich der Risiko Abschätzung für PD in unserer Gruppe finden. Dies kann zum einen in unserer Kohorte mit hohem Bildungsniveau auf Deckeneffekte und unzureichende Differenzierung zurück zu führen sein. Es ist jedoch auch plausibel, dass die neuropsychologische Testung in der Frühdiagnose einer PD nicht stark genug differenziert, bzw. Tests mit einer höheren Trennschärfe Verwendung finden müssen. Schließlich ist die CERAD-PLUS ein „typisches „ Tool um frühe Veränderungen bei AD zu erfassen.

4.5. Limitationen

Als Limitationen der Arbeit ist zum einen das Querschnitts-Design der hier vorgestellten Analysen zu nennen. Gerade im Hinblick auf die Entwicklung einer AD oder PD sind longitudinale Daten notwendig um zu beobachten, welche Risiko- und Prodromalmarker, als auch kognitiven Maße letztlich prädiktiv sind. Des Weiteren gilt es langfristig zu beobachten, ob die hier vorgestellte vorgeschlagene Risikostratifizierung sich bestätigt. Allein hieraus ist es möglich Handlungsanweisungen und potentielle Frühmarker abzuleiten.

Des Weiteren sind die hier vorgestellten vier Gruppen des Vier-Felder-Schemas wahrscheinlich keine „reinen“ Risikogruppen bzw. keine „reine Kontrollgruppe“. Wie bereits erwähnt werden sich in den Risikogruppen für AD und PD nicht alleine Personen mit einer fraglichen Entwicklung in eine dieser beiden Erkrankungen aus dem Formenkreis der neurodegenerativen Erkrankungen finden. Vielmehr ist auch eine LBD mit einer leichten Hyposmie

assoziiert, als auch vaskuläre Demenzen mit einer Verschlechterung der Testleistungen im CERAD-PLUS.

Insbesondere die Zusammensetzung der Kontrollgruppe mit einer sehr großen Anzahl an Probanden stellt sicher keine „ideale Kontrollen“ dar. Um eventuell bestehende Unterschiede besser feststellen zu können würde es sich empfehlen eine „reine Kontrollgruppe“ unter Ausschluss aller Risiko- und Prodromalmarker für AD und PD – mit Ausnahme von Geschlecht und Alter – durch geeignete Selektion zu generieren. Dies würde erlauben eventuell noch „verborgene“ weitere Unterschiede zwischen den Gruppen deutlicher herausstellen zu können. Diese Limitation stellt auf der anderen Seite gleichzeitig eine Stärke der dargestellten Analysen dar. Die Tatsache, dass sich mit unserem „simplen“ Vier-Felder-Schema deutliche Gruppenunterschiede in Risiko- und Prodromalmarkern sowie kognitiven Maßen finden lassen, welche die aktuellen Befunde aus der Literatur widerspiegeln, stützen unsere Hypothesen.

Darüber hinaus sind Risikofaktoren, wie RBD und Depression, nicht anhand der diagnostischen Goldstandards erfasst. Für die Diagnose einer RBD liegt bei unseren Probanden keine Schlaflabor Diagnostik vor, welche den Atonieverlust in der REM-Phase bestätigt. Auch die Diagnose Depression wurde nicht anhand eines strukturierten klinischen Interviews erhoben, sondern über Fragebögen und rein anamnestisch erfasst. Insbesondere eine genauere Präzisierung nach Beginn und Häufigkeit, als auch Schwere der Depression wären wünschenswert. Schließlich ist die Entstehung einer AD am ehesten mit einer schweren vorangegangenen Episode bei schlechter Wirkung von Antidepressiva und exekutiver Dysfunktion verknüpft (Norton et al., 2014; Richard et al., 2013). Dahingegen erscheint PD generell mit einer vorangegangenen Depression, aber auch Angststörungen assoziiert (Ishihara & Brayne, 2006; Kanda et al., 2008; Pellicano et al., 2007).

4.6. Würdigung und neue Erkenntnisse

Die hier vorgestellten Analysen sind die ersten Untersuchungen unseres Kenntnisstandes nach, welche die Unterscheidbarkeit von Hyposmikern

anhand ihrer subjektiven Einschätzung der eigenen Riechleistung hinsichtlich des Risikos eine AD oder PD zu entwickeln untersuchen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die von uns postulierten „Risiko AD“ und „Risiko PD“ Gruppen im Hinblick auf Prodromal – und Risikofaktoren, sowie neuropsychologische Maße die in der Literatur postulieren Charakteristika zum Großteil aufweisen.

Insofern ist die Abfrage der subjektiven Wahrnehmung der individuellen Riechleistung ein bedeutsamer Parameter, den es zu erfassen gilt und der eventuell eine Risikostratifizierung in AD versus PD Progression – bei Vorliegen weiterer Prodromal- und Risikomarker erlauben könnte.

4.7. Ausblick

Die vorgestellten Befunde gilt es im Hinblick auf ihre weitere Anwendbarkeit und Umsetzung in die Praxis in Verlaufsstudien zu prüfen inwieweit die Übereinstimmung mit der Entwicklung einer AD bzw. PD gegeben ist. Denn gerade die Kombination verschiedener Parameter kann es in Zukunft ermöglichen eine frühere Diagnosestellung der Erkrankungen zu ermöglichen und den Einsatz neuroprotektiver Substanzen ermöglichen (Mielke & Maetzler, 2014; Postuma et al., 2012; Siderowf & Stern, 2008).

Ein weiterer bedeutsamer Aspekt, der hier nur kurz Erwähnung finden soll, stellt die Tatsache dar, dass eine Abschätzung welche PD Patienten im Verlauf der Erkrankung eine PDD entwickeln weiterhin unklar ist. Die PDD äußert sich insbesondere – gerade in Abgrenzung zur AD weniger durch Gedächtnisstörungen – sondern vielmehr durch Aufmerksamkeitsstörungen und ein verlangsamtes Denkvermögen (Gasca-Salas et al., 2014; Liepelt-Scarfone et al., 2012; Rodríguez-Ferreiro et al., 2010). Gerade in diesem Kontext sind weitere Studien zum Einfluss subjektiver versus objektiver Einschätzungen der eigenen (Riech-)Leistung sinnvoll, berichten doch auch viele PD Patienten –so die Erfahrungen aus unserer PD Ambulanz – die Riecheinbußen nicht bemerkt zu haben. Es ist durchaus denkbar, dass ein Verlust der Wahrnehmung der eigenen Defizite weniger mit AD sondern generell mit der Entwicklung einer Demenz assoziiert ist. So zeigen aktuelle Studien, dass auch ein Verlust der Wahrnehmung des Bedarfs an

Körperhygiene (Spira, Chen-Edinboro, Wu, & Yaffe, 2014), als auch eine unbewusstere Lebensweise sowie das Vermeidungsverhalten (Wilson et al., 2011; Wilson, Schneider, Arnold, Bienias, & Bennett, 2007) das Risiko für die Entwicklung einer Demenz erhöhen.

Des Weiteren sollten in weiteren Analysen der Gruppe der dystonen Normosmiker vermehrt Beachtung geschenkt werden. Zum einen sollten Persönlichkeitsmerkmale wie vermehrte Ängstlichkeit genauer erfasst und auf das Zutreffen in dieser Gruppe untersucht werden. Zum anderen sollte longitudinal auf eventuelle Verschlechterungen des Riechvermögens, welche von unserer Testbatterie bislang noch nicht erfasst wurden mit Hilfe erweiterter Kriterien wie der Verschlechterung um gewisse Punktwerte in der Riechtestung (z.B. eine Standardabweichung) erfasst werden. Dies könnte es uns ermöglichen einen eventuellen beginnenden neurodegenerativen Prozess frühzeitiger feststellen zu können.

5. Zusammenfassung

Eine Hyposmie kann sowohl ein Frühzeichen einer AD oder einer PD darstellen. Die Hinzunahme der Wahrnehmung der eigenen Riechverschlechterung stellt eine potentielle Möglichkeit dar zwischen der Entwicklung einer AD – Nichtwahrnehmung der eigenen Riechverschlechterung – bzw. einer PD zu unterscheiden (Devanand et al., 2000). Ausgehend von diesen Befunden unterteilten wir 663 Probanden der Baseline Untersuchung der TREND Studie nach ihrer subjektiven Einschätzung der eigenen Riechleistung (Verschlechterung ja/nein) und den objektiven Ergebnissen der Riechtestbatterie (Normosmie versus Hyposmie).

In unserer Kohorte zeigten 25% eine Diskrepanz zwischen der subjektiven versus objektiven Einschätzung der Riechleistung. Negativer Affekt und Depressivität erklärten keine Gruppenunterschiede. In der Gruppe der dystonen Hyposmiker („Risiko PD“) zeigen sich im Vergleich zu Kontrollen ein höherer Anteil an Männern, höhere UPDRS-III Scores – hinweisend auf das Vorliegen motorischer Defizite, sowie ein schlechteres Abschneiden in der verbalen Flüssigkeit. Die „Risiko-AD“ Gruppe wies schlechtere Testleistungen

für den Abruf der Wortliste, den BNT, sowie dem MMSE im Vergleich zur syntonen Normosmiker Gruppe auf.

Die Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Befunden aus der Literatur, welche männliches Geschlecht, MPS und Einschränkungen der semantischen Flüssigkeit bei PD beschreiben, als auch bei AD insbesondere eine Verschlechterung im Wortlisten Abruf, exekutiven Funktionen und globalen Funktionstests beschreiben. Sie zeigen, dass die Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der eigenen Riechleistung das Potential hat die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer AD beziehungsweise PD zu beurteilen. Longitudinale Studien sind nun gefordert um den Verlauf der Parameter und Krankheitsprogress zu untersuchen.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	17
Einteilung subjektiver versus objektiver Einschätzung des Riechvermögens	
Tabelle 2	27
Darstellung der Beschreibung, Ausführung und Auswertung der Untertests der CERAD-PLU	
Tabelle 3	31
Darstellung der Anzahl (N) und des prozentualen Anteils (%) der vier Gruppen	
Tabelle 4	32
Darstellung der Verteilung von Geschlecht, Alter, Bildungsjahren sowie hinsichtlich der PANAS Skala zu positivem und negativem Affekt sowie dem BDI-I.	
Tabelle 5	33
Vergleich der Kontrollen versus Risiko PD und AD für ausgewählte Prodromal- und Risikofaktoren.	
Tabelle 6	35
Vergleich der Kontrollen versus Risiko PD und AD für ausgewählte neuropsychologische Maße.	

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	10
Darstellung des schematischen Verlaufs der PD Erkrankung	
Abbildung 2	12
Darstellung des schematischen Verlaufs der AD Erkrankung	
Abbildung 3	21
Darstellung der Durchführung der Sniffin´Sticks	
Abbildung 4	24
Darstellung der Durchführung des Transkraniellen Ultraschalls	
Abbildung 5	25
Rating der Depressions Diagnose anhand der DSM-IV und ICD-10 Kriterien	
Abbildung 6.....	29
Darstellung der verschiedenen Assessments der TREND-Studie	

8. Literaturverzeichnis

- Aksari, P., & Stoppe, G. (1996). [Risk factors in Alzheimer's dementia]. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, 64(11), 425–32. doi:10.1055/s-2007-996588
- Baba, T., Kikuchi, A., Hirayama, K., Nishio, Y., Hosokai, Y., Kanno, S., ... Takeda, A. (2012). Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain : A Journal of Neurology*, 135(Pt 1), 161–9. doi:10.1093/brain/awr321
- Barbeau, A. (1984). Etiology of Parkinson's disease: A research strategy. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 11(1), 24–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6704790>
- Barth, S., Schönknecht, P., Pantel, J., & Schröder, J. (2005). [Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation of the CERAD-NP test battery]. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, 73(10), 568–76. doi:10.1055/s-2004-830249
- Bazin, N., & Bratu, L. (2014). Depression in the elderly: prodroma or risk factor for dementia? A critical review of the literature. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement*, 12(3), 289–297. doi:10.1684/pnv.2014.0490
- Behnke, S., Runkel, A., Kassar, H. A.-S., Ortmann, M., Guidez, D., Dillmann, U., ... Spiegel, J. (2013). Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(4), 455–9. doi:10.1002/mds.25193
- Berg, D., & Bandmann, O. (2013). Biomarkers for PD: How can we approach complexity? *Neurology*, 80(7), 608–9. doi:10.1212/WNL.0b013e3182825184
- Berg, D., Behnke, S., Seppi, K., Godau, J., Lerche, S., Mahlknecht, P., ... Poewe, W. (2013). Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(2), 216–9. doi:10.1002/mds.25192
- Berg, D., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt, I., Schweitzer, K., Stockner, H., ... Poewe, W. (2011). Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Archives of Neurology*, 68(7), 932–7. doi:10.1001/archneurol.2011.141
- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., Pilleri, M., & Antonini, A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease

patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(4), 394–9. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.01.009

- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259. doi:10.1007/BF00308809
- Braak, H., Tredici, K. Del, Rüb, U., de Vos, R. A. ., Jansen Steur, E. N. ., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9
- Brønneck, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O.-B., & Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25(1), 114–24. doi:10.1037/a0020857
- Chang, H.-T., Chiu, M.-J., Chen, T.-F., Cheng, T.-W., & Hua, M.-S. (2014). Distinct Patterns and Clinical Implications of Semantic Memory Deterioration Among Patients With MCI. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. doi:10.1097/WAD.0000000000000058
- Chou, K. L., & Bohnen, N. I. (2009). Performance on an Alzheimer-selective odor identification test in patients with Parkinson's disease and its relationship with cerebral dopamine transporter activity. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(9), 640–3. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.03.004
- Corder, E., Saunders, A., Strittmatter, W., Schmechel, D., Gaskell, P., Small, G., ... Pericak-Vance, M. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921–923. doi:10.1126/science.8346443
- Crawford, J. R., & Henry, J. D. (2004). The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, 43(Pt 3), 245–65. doi:10.1348/0144665031752934
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. *Chemical Senses*, 39(3), 185–194. doi:10.1093/chemse/bjt072
- Devanand, D. P., Michaels-Marston, K. S., Liu, X., Pelton, G. H., Padilla, M., Marder, K., ... Mayeux, R. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1399–405. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10964854>
- Devanand, D. P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., ... de Leon, M. J. (2007). Hippocampal and entorhinal atrophy in mild

cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 68(11), 828–36. doi:10.1212/01.wnl.0000256697.20968.d7

- Dodge, H. H., Zhu, J., Harvey, D., Saito, N., Silbert, L. C., Kaye, J. A., ... Albin, R. L. (2014). Biomarker progressions explain higher variability in stage-specific cognitive decline than baseline values in Alzheimer disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*. doi:10.1016/j.jalz.2014.04.513
- Doty, R. L., & Kamath, V. (2014). The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in Psychology*, 5, 20. doi:10.3389/fpsyg.2014.00020
- Fark, T., & Hummel, T. (2013). Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3,400 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 270(2), 777–9. doi:10.1007/s00405-012-2108-2
- Fine, E. M., Delis, D. C., Paul, B. M., & Filoteo, J. V. (2011). Reduced verbal fluency for proper names in nondemented patients with Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(2), 226–33. doi:10.1080/13803395.2010.507185
- Funke, C., Schneider, S. A., Berg, D., & Kell, D. B. (2013). Genetics and iron in the systems biology of Parkinson's disease and some related disorders. *Neurochemistry International*, 62(5), 637–52. doi:10.1016/j.neuint.2012.11.015
- Gaines, A. (n.d.). Chapter 13: Olfactory disorders. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 27 Suppl 1, S45–7. doi:10.2500/ajra.2013.27.3898
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, M. G., & Marra, C. (2014). Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 38(3), 481–95. doi:10.3233/JAD-130881
- Galvin, J. E. (n.d.). Dementia screening, biomarkers and protein misfolding: Implications for public health and diagnosis. *Prion*, 5(1), 16–21. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3038001&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Gasca-Salas, C., Estanga, A., Clavero, P., Aguilar-Palacio, I., González-Redondo, R., Obeso, J. A., & Rodríguez-Oroz, M. C. (2014). Longitudinal Assessment of the Pattern of Cognitive Decline in Non-Demented Patients with Advanced Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. doi:10.3233/JPD-140398

- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., ... LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129–70. doi:10.1002/mds.22340
- Gopinath, B., Anstey, K. J., Kifley, A., & Mitchell, P. (2012). Olfactory impairment is associated with functional disability and reduced independence among older adults. *Maturitas*, 72(1), 50–5. doi:10.1016/j.maturitas.2012.01.009
- Gudziol, V., Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope*, 116(10), 1858–63. doi:10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb
- Haehner, A., Hummel, T., & Reichmann, H. (2011). Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2011, 450939. doi:10.4061/2011/450939
- Hautzinger, M. (1991). [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Der Nervenarzt*, 62(11), 689–96. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1770969>
- Hautzinger, M., & Bailer, M. (n.d.). Allgemeine depressionsskala (ADS). *Psychiatrische ...*. Retrieved from <http://scholar.google.de/scholar?cluster=15746916007612332617&hl=de&oi=scholar&sa=X&ei=B1EoVJKGKPPY7Aa4kICICQ&ved=0CCEQgAMoADAA#0>
- Hawkes, C. (2006). Olfaction in neurodegenerative disorder. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 63, 133–51. doi:10.1159/000093759
- Haxel, B. R., Bertz-Duffy, S., Fruth, K., Letzel, S., Mann, W. J., & Muttray, A. (2012). Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders. *The Journal of Laryngology and Otology*, 126(7), 692–7. doi:10.1017/S002221511200076X
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 264(3), 237–43. doi:10.1007/s00405-006-0173-0
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). “Sniffin’ sticks”: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical*

Senses, 22(1), 39–52. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9056084>

- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2006). Assessment of olfactory function. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 63, 84–98. doi:10.1159/000093752
- Ishihara, L., & Brayne, C. (2006). A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(4), 211–20. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00579.x
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001
- Kanda, F., Oishi, K., Sekiguchi, K., Kuga, A., Kobesho, H., Shirafuji, T., ... Ishihara, H. (2008). Characteristics of depression in Parkinson's disease: evaluating with Zung's Self-Rating Depression Scale. *Parkinsonism & Related Disorders*, 14(1), 19–23. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.05.004
- Kim, J.-S., Oh, Y.-S., Kim, Y.-I., Koo, J.-S., Yang, D.-W., & Lee, K.-S. (n.d.). Transcranial sonography (TCS) in Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET) in relation with putative premotor symptoms of PD. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(3), e436–9. doi:10.1016/j.archger.2012.01.001
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050101>
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., & Hautzinger, M. (2007). [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Der Nervenarzt*, 78(6), 651–6. doi:10.1007/s00115-006-2098-7
- Landis, B. N., Stow, N. W., Lacroix, J.-S., Hugentobler, M., & Hummel, T. (2009). Olfactory disorders: the patients' view. *Rhinology*, 47(4), 454–9. doi:10.4193/Rhin08.174
- Lautenschlager, N., Kurz, A., & Müller, U. (1999). Erbliche Ursachen und Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit. *Der Nervenarzt*, 70(3), 195–205. doi:10.1007/s001150050423
- Lerche, S., Hobert, M., Brockmann, K., Wurster, I., Gaenslen, A., Hasmann, S., ... Berg, D. (2014). Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Crosssectional findings in 992 individuals. *PLoS One*, 9(3), e92878. doi:10.1371/journal.pone.0092878

- Lerche, S., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt-Scarfone, I., Godau, J., Mahlknecht, P., ... Berg, D. (2014). Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 261(1), 180–7. doi:10.1007/s00415-013-7171-0
- Liepelt, I., Behnke, S., Schweitzer, K., Wolf, B., Godau, J., Wollenweber, F., ... Berg, D. (2011). Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol Aging*, 32(9), 1599–1606.
- Liepelt, I., Maetzler, W., Blaicher, H.-P., Gasser, T., & Berg, D. (2008). Treatment for dementia in parkinsonian syndromes. Efficacy of cholinesterase inhibitors. *Der Nervenarzt*, 79, 36–39, 42–46. doi:10.1007/s00115-007-2312-2
- Liepelt, I., Wendt, A., Schweitzer, K. J., Wolf, B., Godau, J., Gaenslen, A., ... Berg, D. (2008). Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 115(7), 993–9. doi:10.1007/s00702-008-0043-6
- Liepelt-Scarfone, I., Gauss, K., Maetzler, W., Müller, K., Bormann, C., Fruhmann Berger, M., ... Berg, D. (2013). Evaluation of Progression Markers in the Premotor Phase of Parkinson's Disease: The Progression Markers in the Premotor Phase Study. *Neuroepidemiology*, 41(3-4), 174–182.
- Liepelt-Scarfone, I., Jamour, M., & Maetzler, W. (2012). Co-occurrence of parkinsonism and dementia in clinical practice: relevant differential diagnoses. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*, 45(1), 23–33. doi:10.1007/s00391-011-0261-7
- Lindsay, J. (2002). Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Epidemiology*, 156(5), 445–453. doi:10.1093/aje/kwf074
- Maetzler, W., & Hausdorff, J. M. (2012). Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27, 627–33. doi:10.1002/mds.24973
- Maetzler, W., Liepelt, I., & Berg, D. (2009). Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurology*, 8(12), 1158–71. doi:10.1016/S1474-4422(09)70291-1
- Maetzler, W., Mancini, M., Liepelt-Scarfone, I., Müller, K., Becker, C., van Lummel, R. C., ... Chiari, L. (2012). Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease. *PloS One*, 7(3), e32240. doi:10.1371/journal.pone.0032240

- Mahlknecht, P., Seppi, K., Stockner, H., Nocker, M., Scherfler, C., Kiechl, S., ... Poewe, W. (2013). Substantia nigra hyperechogenicity as a marker for Parkinson's disease: a population-based study. *Neuro-Degenerative Diseases*, 12(4), 212–8. doi:10.1159/000348595
- Mahowald, M. W., & Schenck, C. H. (2013). REM sleep behaviour disorder: a marker of synucleinopathy. *Lancet Neurology*, 12(5), 417–9. doi:10.1016/S1474-4422(13)70078-4
- Mancini, M., Horak, F. B., Zampieri, C., Carlson-Kuhta, P., Nutt, J. G., & Chiari, L. (2011). Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(7), 557–62. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.05.010
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Alvarez-Sanchez, M., Arakaki, T., Bergareche-Yarza, A., Chade, A., ... Goetz, C. G. (2013). Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *Journal of Neurology*, 260(1), 228–36. doi:10.1007/s00415-012-6624-1
- Masurkar, A. V., & Devanand, D. P. (2014). Olfactory Dysfunction in the Elderly: Basic Circuitry and Alterations with Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Current Geriatrics Reports*, 3(2), 91–100. doi:10.1007/s13670-014-0080-y
- Mielke, M. M., & Maetzler, W. (2014). A "bird's eye" view on the current status and potential benefits of blood biomarkers for Parkinson's disease. *Biomarkers in Medicine*, 8(2), 225–7. doi:10.2217/bmm.13.139
- Milian, M., Leiherr, A.-M., Straten, G., Müller, S., Leyhe, T., & Eschweiler, G. W. (2013). The Mini-Cog, Clock Drawing Test, and the Mini-Mental State Examination in a German memory clinic: specificity of separation dementia from depression. *International Psychogeriatrics / IPA*, 25(1), 96–104. doi:10.1017/S104161021200141X
- Monsell, S. E., Mock, C., Hassenstab, J., Roe, C. M., Cairns, N. J., Morris, J. C., & Kukull, W. (2014). Neuropsychological changes in asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology. *Neurology*, 83(5), 434–40. doi:10.1212/WNL.0000000000000650
- Morgan, J. C., Mehta, S. H., & Sethi, K. D. (2010). Biomarkers in Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10(6), 423–30. doi:10.1007/s11910-010-0144-0
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., ... Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2771064>

- 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. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *109*(5-6), 805–11. doi:10.1007/s007020200067
- Nomura, T., Inoue, Y., Kagimura, T., Uemura, Y., & Nakashima, K. (2011). Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Medicine*, *12*(7), 711–3. doi:10.1016/j.sleep.2011.01.015
- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*, *13*(8), 788–794. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X
- Ow, S.-Y., & Dunstan, D. E. (2014). A brief overview of amyloids and Alzheimer's disease. *Protein Science : A Publication of the Protein Society*, *23*(10), 1315–31. doi:10.1002/pro.2524
- Paajanen, T., Hänninen, T., Tunnard, C., Hallikainen, M., Mecocci, P., Sobow, T., ... Soininen, H. (2014). CERAD neuropsychological compound scores are accurate in detecting prodromal alzheimer's disease: a prospective AddNeuroMed study. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, *39*(3), 679–90. doi:10.3233/JAD-122110
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*(2), 223–36; discussion 222. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983801>
- Patel, R. M., & Pinto, J. M. (2014). Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clinical Anatomy (New York, N. Y.)*, *27*(1), 54–60. doi:10.1002/ca.22338
- Pause, B. M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (n.d.). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, *35*(5), 271–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11591429>
- Pellicano, C., Benincasa, D., Pisani, V., Buttarelli, F. R., Giovannelli, M., & Pontieri, F. E. (2007). Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *3*, 145–152. doi:10.2147/nedt.2007.3.1.145
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Twisk, J. W. R., Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2009). Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *24*(7), 1060–5. doi:10.1002/mds.22534

- Poryazova, R., Oberholzer, M., Baumann, C. R., & Bassetti, C. L. (2013). REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 9(1), 55–9A. doi:10.5664/jcsm.2340
- Postuma, R. B. (2014). Prodromal Parkinson's disease - Using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20 Suppl 1, S1–4. doi:10.1016/S1353-8020(13)00400-8
- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(5), 617–26. doi:10.1002/mds.24996
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Charland, K., & Montplaisir, J. (2008). REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(10), 1117–21. doi:10.1136/jnnp.2008.149195
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72(15), 1296–300. doi:10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., & Montplaisir, J. Y. (2009). Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 132(Pt 12), 3298–307. doi:10.1093/brain/awp244
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Vendette, M., & Montplaisir, J. Y. (2009). Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(15), 2225–32. doi:10.1002/mds.22757
- Postuma, R., Lang, A., Gagnon, J., Pelletier, A., & Montplaisir, J. (2012). How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain : A Journal of Neurology*, 135(Pt 6), 1860–70. doi:10.1093/brain/aws093
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. L. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*. doi:10.1002/mds.25945
- Rawson, N. E. (2006). Olfactory loss in aging. *Science of Aging Knowledge Environment : SAGE KE*, 2006(5), pe6. doi:10.1126/sageke.2006.5.pe6

- Richard, E., Reitz, C., Honig, L. H., Schupf, N., Tang, M. X., Manly, J. J., ... Luchsinger, J. A. (2013). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurology*, *70*(3), 374–82. doi:10.1001/jamaneurol.2013.603
- Ritchie, C. S. (2002). Oral health, taste, and olfaction. *Clinics in Geriatric Medicine*, *18*(4), 709–17. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12608499>
- Rodríguez-Ferreiro, J., Cuetos, F., Herrera, E., Menéndez, M., & Ribacoba, R. (2010). Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *25*(13), 2136–41. doi:10.1002/mds.23239
- Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Tanner, C. M., & White, L. R. (2012). Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord*, *18 Suppl 1*, S199–202.
- Ruprecht-Dörfler, P., Berg, D., Tucha, O., Benz, P., Meier-Meitingner, M., Alders, G. L., ... Becker, G. (2003). Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *NeuroImage*, *18*(2), 416–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595195>
- Russell, A., Drozdova, A., Wang, W., & Thomas, M. (2014). The Impact of Dementia Development Concurrent with Parkinson's Disease: A New Perspective. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230219>
- Santibáñez, M., Bolumar, F., & García, A. M. (2007). Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occupational and Environmental Medicine*, *64*(11), 723–32. doi:10.1136/oem.2006.028209
- Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Fischer, M. E., Huang, G.-H., Klein, R., Pankratz, N., ... Nondahl, D. M. (2013). Odor identification and cognitive function in the Beaver Dam Offspring Study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *35*(7), 669–76. doi:10.1080/13803395.2013.809701
- Schweitzer, K. J., Behnke, S., Liepelt, I., Wolf, B., Grosser, C., Godau, J., ... Berg, D. (2007). Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *114*(9), 1167–71. doi:10.1007/s00702-007-0725-5
- Serby, M., Larson, P., & Kalkstein, D. (1991). The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *The American Journal of*

Psychiatry, 148(3), 357–60. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1992839>

- Sherer, T. B. (2011). Biomarkers for Parkinson's disease. *Science Translational Medicine*, 3(79), 79ps14.
doi:10.1126/scitranslmed.3002488
- Siderowf, A., Jennings, D., Eberly, S., Oakes, D., Hawkins, K. A., Ascherio, A., ... Investigators, P. (2012). Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord*, 27(3), 406–412. doi:10.1002/mds.24892
- Siderowf, A., & Stern, M. B. (2008). Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Annals of Neurology*, 64 Suppl 2, S139–47. doi:10.1002/ana.21462
- Smeets, M. A. M., Veldhuizen, M. G., Galle, S., Gouweloos, J., de Haan, A.-M. J. A., Vernooij, J., ... Kroeze, J. H. A. (2009). Sense of smell disorder and health-related quality of life. *Rehabilitation Psychology*, 54(4), 404–12. doi:10.1037/a0017502
- Spira, A. P., Chen-Edinboro, L. P., Wu, M. N., & Yaffe, K. (2014). Impact of sleep on the risk of cognitive decline and dementia. *Current Opinion in Psychiatry*. doi:10.1097/YCO.000000000000106
- Stanciu, I., Larsson, M., Nordin, S., Adolfsson, R., Nilsson, L.-G., & Olofsson, J. K. (2014). Olfactory impairment and subjective olfactory complaints independently predict conversion to dementia: a longitudinal, population-based study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 20(2), 209–17. doi:10.1017/S1355617713001409
- Stern, M. B., & Siderowf, A. (2010). Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25 Suppl 1, S89–93.
doi:10.1002/mds.22719
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schäfer, S., Möller, J. C., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Oertel, W. H. (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(16), 2386–93. doi:10.1002/mds.21740
- Suttanon, P., Hill, K. D., Said, C. M., & Dodd, K. J. (2013). A longitudinal study of change in falls risk and balance and mobility in healthy older people and people with Alzheimer disease. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, 92(8), 676–85. doi:10.1097/PHM.0b013e318278dcb3

- Synofzik, M., Jamour, M., Becker, C., & Maetzler, W. (2012). [Gait changes as an early indicator of dementia]. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*, 45(1), 40–4. doi:10.1007/s00391-011-0260-8
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., ... Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 916–24. doi:10.1001/archpsyc.63.8.916
- Takizawa, C., Thompson, P. L., van Walsem, A., Faure, C., & Maier, W. C. (2014). Epidemiological and Economic Burden of Alzheimer's Disease: A Systematic Literature Review of Data across Europe and the United States of America. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*. doi:10.3233/JAD-141134
- Vergheze, J., Annweiler, C., Ayers, E., Barzilai, N., Beauchet, O., Bennett, D. A., ... Wang, C. (2014). Motoric cognitive risk syndrome: Multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*, 83(8), 718–26. doi:10.1212/WNL.0000000000000717
- Vergheze, J., Wang, C., Lipton, R. B., & Holtzer, R. (2013). Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(4), 412–8. doi:10.1093/gerona/gls191
- Wang, J., Hoekstra, J. G., Zuo, C., Cook, T. J., & Zhang, J. (2013). Biomarkers of Parkinson's disease: current status and future perspectives. *Drug Discovery Today*, 18(3-4), 155–62. doi:10.1016/j.drudis.2012.09.001
- Watson, D., & Tellegen, A. (n.d.). Toward a consensual structure of mood.
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2009). Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170, 730–5. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04013.x
- Wilson, R. S., Boyle, P. A., Buchman, A. S., Yu, L., Arnold, S. E., & Bennett, D. A. (2011). Harm avoidance and risk of Alzheimer's disease. *Psychosomatic Medicine*, 73(8), 690–6. doi:10.1097/PSY.0b013e3182302ale
- Wilson, R. S., Scherr, P. A., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, 69(20), 1911–20. doi:10.1212/01.wnl.0000271087.67782.cb
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2007). Conscientiousness and the incidence of Alzheimer disease and

mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 64(10), 1204–12. doi:10.1001/archpsyc.64.10.1204

Wilson, R. S., Segawa, E., Boyle, P. A., Anagnos, S. E., Hizek, L. P., & Bennett, D. A. (2012). The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 27(4), 1008–17. doi:10.1037/a0029857

Zidan, Arcoverda, Deslandes, Andreas, Alexandre Rios, Jerson Laks, A. D. (2012). Motor and functional changes in different stages of Alzheimer's disease. *Rev Psiq Clín*. Retrieved from <http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol39/n5/eng/161.htm>

Anhang

Den Anhang entnehmen Sie bitte der CD anbei.