

Neurologische Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

Evaluation einer Riechstörung bei Dystonie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sturm, Justine Maria

2025

Dekan: Professor Dr. B.Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Lindner

Tag der Disputation: 29.04.2025

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 7 |
| Abkürzungsverzeichnis | 14 |
| 1. Einleitung | |
| 1.1. Die Rolle der Riechstörung in der Differentialdiagnostik von Basalganglienerkrankungen | 17 |
| 1.2. Grundlagen und aktueller Wissensstand | 17 |
| 1.2.1. Anatomische Grundlagen des olfaktorischen Systems | 18 |
| 1.2.1.1. Olfaktorisches Epithelium/Riechschleimhaut | 19 |
| 1.2.1.2. Bulbus olfactorius | 20 |
| 1.2.1.3. Traktus olfactorius | 21 |
| 1.2.1.4. Olfaktorischer Kortex | 21 |
| 1.2.1.5. weitere Strukturen der zentralen Verarbeitung von Geruchsreizen | 22 |
| 1.2.2. Biochemische Aspekte des olfaktorischen Systems | 22 |
| 1.2.3. Die Klassifikation von Riechstörungen | 23 |
| 1.3. Einflussfaktoren auf das olfaktorische System | 24 |
| 1.3.1. Demographische Faktoren mit Einfluss auf das olfaktorische System... | 25 |
| 1.3.2. Erkrankungen mit Einfluss auf das olfaktorische System | 25 |
| 1.3.2.1. Riechstörungen beim IPS | 26 |
| 1.3.2.2. Riechstörungen bei atypischen Parkinsonsyndromen | 28 |
| 1.3.2.3. Riechstörungen beim Essentiellen Tremor | 29 |

| | |
|---|----|
| 1.3.2.3. Riechstörungen bei der DAT | 30 |
| 1.4. Dystonie | 31 |
| 1.4.1. Grundlagen | 31 |
| 1.4.2. Medikamentöse Therapie der motorischen Dystoniesymptome | 38 |
| 1.4.3. Nicht motorische Symptome der Dystonie | 40 |
| 1.4.4. Bisherige Erkenntnisse über eine Riechstörungen bei Dystonie | 40 |
| 1.5. Differentialdiagnosen zum Blepharospasmus | 41 |
| 1.6. Hypothese und Fragestellung | 42 |
| 2. Material und Methoden | 44 |
| 2.1. Studiendesign und Teilnehmerauswahl | 44 |
| 2.1.1. Patienten mit Dystonie | 45 |
| 2.1.2. Patienten mit Hemispasmus facialis und fazialen Synkinesien | 46 |
| 2.1.3. Gesunde Kontrollpersonen | 46 |
| 2.2. Geruchstestung mittels Sniffin Sticks | 47 |
| 2.2.1. Testung der Geruchsidentifikation | 47 |
| 2.2.2. Testung der Geruchswahrnehmungsschwelle | 48 |
| 2.2.3. Testung der Geruchsdiskrimination | 48 |
| 2.2.4. Auswertungsmöglichkeiten der Ergebnisse durch Sniffin Sticks | 49 |
| 2.3. Fehlende Daten oder Werte | 51 |
| 2.4. Aufklärung und Einverständnis | 53 |
| 2.5. Statistische Methoden | 53 |
| 3. Ergebnisse | 55 |

| | |
|---|----|
| 3.1. Deskriptive Statistik | 55 |
| 3.1.1. Deskriptive Statistik der demographischen Daten | 55 |
| 3.1.2. Deskriptive Statistik der Riechtestungen | 61 |
| 3.2. Ergebnisse der Geruchstestungen | 61 |
| 3.2.1. Geruchsidentifikation | 61 |
| 3.2.2. Geruchswahrnehmungsschwelle | 67 |
| 3.2.3. Geruchsdiskrimination | 69 |
| 3.2.4. TDI-Werte | 70 |
| 3.2.4.1. Altersunabhängige Analyse des TDI-Wertes..... | 72 |
| 3.2.4.2. Altersabhängige Analyse des TDI-Wertes | 73 |
| 3.3. Subgruppenanalysen | 75 |
| 3.3.1. Nach TDI-Wert und Diagnose | 75 |
| 3.3.2. Nach der altersunabhängigem TDI-Grenze..... | 79 |
| 3.3.3. Nach der altersabhängigem TDI-Grenze | 82 |
| 3.3.4. Patienten mit Anosmie | 83 |
| 3.3.5. Nach einzelnen Geruchstestungen | 84 |
| 3.3.6. Nach Ausprägung der Riechstörung | 85 |
| 3.4. Lineare Regressionsanalysen | 88 |
| 3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse | 92 |
| 4. Diskussion | 96 |
| 4.1. Demographische Aspekte | 96 |
| 4.1.1. Vergleich der erhobenen Ergebnisse mit Ergebnissen aus der Literatur | 97 |

| | |
|--|-----|
| 4.1.1.1. Demographische Aspekte im Vergleich zu mit Ergebnissen aus der Literatur bei der zervikalen Dystonie | 98 |
| 4.2. Ergebnisse der Geruchstestungen im Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur | 100 |
| 4.2.1. Geruchsidentifikation | 101 |
| 4.2.2. Geruchsschwellenwahrnehmung | 103 |
| 4.2.3. Geruchsdiskriminierung | 105 |
| 4.2.4. TDI-Wert | 106 |
| 4.2.4.1. Anosmie | 107 |
| 4.2.4.2. Altersunabhängiger TDI | 107 |
| 4.2.4.3. Altersabhängiger TDI | 111 |
| 4.3. Diskussion der Auswertungsmethoden | 115 |
| 4.4. Einfluss der BoNT-Therapie auf den Geruchsinn | 118 |
| 4.5. Einschränkungen der Aussagekraft dieser Studie | 118 |
| 4.6. Hypothesenauswertung und Schlussfolgerungen | 119 |
| 5. Zusammenfassung | 121 |
| 6. Literaturverzeichnis | 124 |
| 7. Erklärung zum Eigenanteil | 135 |
| 8. Liste der Veröffentlichungen | 136 |
| 9. Danksagung | 137 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Abb.1.: „Wichtigste Stationen und Projektionen der Riechbahn“ | 19 |
| Abb.2.: klinische Klassifikation der Dystonien | 33 |
| Abb.3.: Ätiologische Klassifikation der Dystonien | 36 |
| Abb.4.: Geruchsidentifikation – graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent | 61 |
| Abb.5.: Geruchsidentifikation - alle Gruppen Kruskal-Wallis-Test - Grafik - Box-Whisker-Plot | 63 |
| Abb.6.: Geruchswahrnehmungsschwelle - graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent | 67 |
| Abb.7.: Geruchsdiskrimination - graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent | 69 |
| Abb.8.: TDI – graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent | 71 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tab.1: Anzahl der eingeschlossenen Dystonievarianten | 45 |
| Tab.2: Altersabhängige TDI-Grenzwerte nach Kobal et al. | 50 |
| Tab.3: Altersabhängige TDI-Grenzwerte nach Hummel et al. | 50 |
| Tab.4: fehlende demographische Daten | 52 |
| Tab.5: fehlende Werte in den Geruchstestungen | 52 |
| Tab.6: Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen..... | 55 |

| | |
|--|----|
| Tab.7: Geschlechterverteilung innerhalb der Diagnosen | 56 |
| Tab.8: Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung | 57 |
| Tab.9: Einfache und Welch-ANOVA: | |
| Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung | 57 |
| Tab.10: Bonferroni und Games-Howell post-hoc Testung des Alters- unterschiedes zum Zeitpunkt der Untersuchung | 58 |
| Tab.11.1: Ungepaarter T-Test - Gruppenstatistik: | |
| Alter bei Erkrankungsbeginn bei Gruppe A & B | 59 |
| Tab.11.2: Ungepaarter T-Test - Stichprobenauswertung: | |
| Alter bei Erkrankungsbeginn bei Kohorte A & B | 59 |
| Tab.12: BoNT-Therapiedauer in den Gruppen A und B | 60 |
| Tab.13.1: Geruchsidentifikation - alle Gruppen | |
| - Kruskal-Wallis-Test - Ränge | 62 |
| Tab.13.2: Geruchsidentifikation - alle Gruppen | |
| - Kruskal-Wallis-Test - Statistik | 62 |
| Tab.14.1: Geruchsidentifikation - Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Ränge | 63 |
| Tab.14.2: Geruchsidentifikation - Dystonie und BoNT-Kontrollkohorte | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Statistik | 64 |
| Tab.15.1: Geruchsidentifikation - Dystonie und gesunde Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Ränge | 64 |

| | |
|---|----|
| Tab.15.2: Geruchsidentifikation - Dystonie und gesunde Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Statistik | 65 |
| Tab.16.1: Geruchsidentifikation – BoNT- und gesunde Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test - Ränge | 65 |
| Tab.16.2: Geruchsidentifikation - BoNT - und gesunde Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test - Statistik | 66 |
| Tab.17.1: Geruchswahrnehmungsschwelle | |
| - Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test - Ränge | 68 |
| Tab.17.2: Geruchswahrnehmungsschwelle | |
| - Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Statistik | 68 |
| Tab.18.1: Geruchsdiskrimination | |
| - Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Ränge | 70 |
| Tab.18.2: Geruchsdiskrimination | |
| - Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Statistik | 70 |
| Tab.19.1: Altersunabhängiger TDI | |
| - Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Ränge | 72 |

| | |
|--|----|
| Tab.19.2: Altersunabhängiger TDI | |
| - Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Statistik | 72 |
| Tab.20: Riechstörungen nach dem altersunabhängigen TDI | 73 |
| Tab.21: Riechfunktion nach altersabhängigen TDI nach den | |
| Daten von Hummel et al., | |
| aufgeteilt nach Altersgruppe und Gruppe | 74 |
| Tab.22.1: Diagnosen und Hyposmie nach altersunabhängigem TDI | |
| - Kruskal-Wallis-Test – Ränge | 75 |
| Tab.22.2: Diagnosen und Hyposmie nach altersunabhängigem TDI | |
| - Kruskal-Wallis-Test – Statistik | 76 |
| Tab.23.1: TDI - zervikale Dystonie vs. Hemispasmus fazialis | |
| - Mann-Whitney-U-Test - Ränge | 77 |
| Tab.23.2: TDI – zervikale Dystonie vs. Hemispasmus fazialis | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Statistik | 77 |
| Tab.24.1: TDI – Blepharospasmus vs. Hemispasmus fazialis | |
| - Mann-Whitney-U-Test - Ränge | 78 |
| Tab.24.2: TDI – Blepharospasmus vs. Hemispasmus fazialis | |
| - Mann-Whitney-U-Test - Statistik | 78 |
| Tab.25: altersunabhängiger TDI-Analyse | |
| - Aufteilung nach Riechstörung und Diagnose | 79 |

| | |
|---|----|
| Tab.26: Dystonievarianten - Geschlecht und Riechstörung | |
| nach altersunabhängigem TDI | 80 |
| Tab.27: Gruppe B - Geschlecht und Riechstörung | |
| nach altersunabhängigem TDI | 81 |
| Tab.28: Patienten mit einer Riechstörung | |
| nach dem altersabhängigen TDI | 82 |
| Tab.29: Patienten mit Anosmie | 83 |
| Tab.30.1: Geruchsidentifikation | |
| - zervikale Dystonie vs. gesunde Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Ränge | 84 |
| Tab.30.2: Geruchsidentifikation | |
| - zervikale Dystonie vs. gesunde Kontrollgruppe | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Statistik | 85 |
| Tab.31.1: Hyposmie nach altersunabhängigem TDI | |
| - zervikale Dystonie vs. Hemispasmus fazialis | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Ränge | 86 |
| Tab.31.2: Hyposmie nach altersunabhängigem TDI | |
| - zervikale Dystonie vs. Hemispasmus fazialis | |
| - Mann-Whitney-U-Test – Statistik | 86 |
| Tab.31.3: Hyposmie nach altersunabhängigem TDI | |
| - zervikale Dystonie vs. Hemispasmus fazialis | |
| - Mann-Whitney-U-Test - deskriptive Daten | 87 |

| | |
|--|-----|
| Tab.32.1: Geruchswahrnehmungsschwelle | |
| - Multiple lineare Regressionsanalyse – Modell | 88 |
| Tab.32.2: Geruchswahrnehmungsschwelle | |
| - Multiple lineare Regressionsanalyse – ANOVA | 89 |
| Tab.32.3: Geruchswahrnehmungsschwelle | |
| - Multiple lineare Regressionsanalyse – Koeffizienten | 90 |
| Tab.33: Deskriptive Daten zur BoNT-Therapie | 90 |
| Tab.34.1: TDI - Multiple lineare Regressionsanalyse – Modell | 91 |
| Tab.34.2: TDI - Multiple lineare Regressionsanalyse – ANOVA | 91 |
| Tab.34.3: TDI - Multiple lineare Regressionsanalyse | |
| - Koeffizienten | 92 |
| Tab.35: Riechstörungen nach TDI-Wert | 93 |
| Tab.36.: Demographische Aspekte im Durchschnitt | 96 |
| Tab.37: Demographische Aspekte im Vergleich | |
| mit Ergebnissen aus der Literatur | 97 |
| Tab.38: Demographische Aspekte im Vergleich zu mit Ergebnissen | |
| aus der Literatur bei der zervikalen Dystonie | 99 |
| Tab.39: abgewandelte Ergebnisse der Geruchstestungen | |
| mit Annahme einer Normalverteilung | 101 |
| Tab.40: abgewandelte Ergebnisse der Geruchsidentifikation | |
| mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich | 102 |

| | |
|---|-----|
| Tab.41: abgewandelte Ergebnisse der Geruchwahrnehmungsschwelle | |
| mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich | 103 |
| Tab.42: abgewandelte Ergebnisse der Geruchsdiskrimination | |
| mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich | 105 |
| Tab.43: abgewandelte Ergebnisse der TDI | |
| mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich | 106 |
| Tab.44: Riechstörungen nach den Kriterien | |
| des altersabhängigen TDI | 111 |
| Tab.45: altersabhängiger TDI-Grenzwert für die Hyposmie | |
| bei 16–35-Jährigen | 112 |
| Tab.46: altersabhängiger TDI-Grenzwert für die Hyposmie | |
| bei 36–55-Jährigen | 113 |
| Tab.47: altersabhängiger TDI-Grenzwert für die Hyposmie | |
| bei > 55-Jährigen | 114 |
| Tab.48: TDI-Grenzen nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes | |
| nach Kobal et al. und Hummel et al. im Vergleich | 116 |
| Tab.49: Riechstörungen nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes | |
| auf Grundlage der Daten von Hummel et al. UND Kobal et al. | 117 |

Abkürzungsverzeichnis

A = Patienten mit Dystonie

Asymp. Sig. = Asymptomatische Signifikanz

B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe

BaahP = Bezug auf alle hyposmischen Probanden mit Dystonie

BadDv = Bezug auf die Gesamtanzahl der jeweiligen Dystonievariante

BoNT = Botulinum-Neurotoxin

bzw.: beziehungsweise

C

C = gesunde Kontrollgruppe

ca. = circa

CD = zervikale Dystonie

cAMP = cyclisches Adenosin-Monophosphat

CBD = kortikobasale Degeneration

D

DAT = Demenz vom Alzheimer-Typ

DLB = Lewy-Body-Demenz

df = degrees of freedom/Freiheitsgrad

E

ET = Essentieller Tremor

F = F-Wert

fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie

G

ggf.: gegebenenfalls

H

I

IPS = idiopathisches Parkinson Syndrom

IQR = Interquartilsabstand

J

K

k.A. = keine Angaben bekannt

L

M = Mittelwert, Min = Minimum, Max = Maximum

MSA = Multisystematrophie

N = Anzahl

O

P

p = Signifikanz

PC = präpiriformen Kortex

PKAN = Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration

PLMD = Periodic Limb Movement Disorder

PLMT = Painful legs and moving Toes-Syndrom

PSP = Progressive supranukleäre Blickparese

Q

R

RDP = Rapid-onset Dystonie-Parkinsonism

RLS = Restless-Legs-Syndrom

S

SARS-CoV-2 = Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2

SNBR = spezifische zu unspezifische Bindungsverhältnis

Sig. = Signifikanz

Std. = Standard, SD = Standardabweichung. Sig. = Signifikanz

T = T-Wert

TDI = threshold-discrimination-identification

U = U-Statistik

UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test

V

W

X

Y

Z = Z-Wert

z.B. = zum Beispiel

ZNS = zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Die Rolle der Riechstörung in der Differentialdiagnostik von Basalganglienerkrankungen

Zu der Gruppe der Basalganglienerkrankung werden verschiedene Krankheitsbilder gezählt, deren Gemeinsamkeit eine Pathologie im anatomischen Bereich der Basalganglien ist. Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS), die atypischen Parkinsonsyndrome (Lewy-Body-Demenz (DLB), Multisystematrophie (MSA), progressive supranukleäre Blickparese (PSP), die kortikobasale Degeneration (CBD)), die Huntington-Erkrankung sowie die Dystonie können als bekannte Beispiele für diese Gruppe genannt werden.

Erkrankungen der Basalganglien manifestieren sich motorisch durch Bewegungsstörungen verschiedener Art. Diese sind, insbesondere in den Anfangsstadien, phänotypisch nicht immer eindeutig zuzuordnen. Folglich kann es im klinischen Alltag zu Fehldiagnosen oder verzögerten Diagnosen kommen.

Nicht motorische Symptome, wie Riechstörungen, sind im diagnostischen Prozess von großer Bedeutung. Beispielsweise haben bis zu 90% der IPS-Patienten eine Riechstörung, die als Prodromalsymptom sogar bis zu zehn Jahre vor den ersten motorischen Symptomen auftreten kann (Doty 2017; Poewe 2008). Bei einer PSP zeigt sich hingegen ein unbeeinträchtigter Geruchssinn (Shill HA 2021). Diese Beobachtungen sind insbesondere in der frühzeitigen Diagnosestellung und Differentialdiagnostik von Basalganglienerkrankungen relevant (Heinzel 2019).

Bei dem Krankheitsbild der Dystonie ist ein Zusammenhang mit einer Riechstörung bisher nur selten untersucht worden.

1.2. Grundlagen und aktueller Wissensstand

Der Geruchssinn ist einer von fünf Sinnen des Menschen. Die Aufgaben, welche dem Geruchssinn zugeschrieben werden, sind vielfältig. So ist der olfaktorische Sinn essentiell zum Erkennen von Umweltgefahren, beeinflusst die Vielfältigkeit der Ernährung, erhält

Stimmungen aufrecht und hat Einfluss auf die Partnerwahl und Sexualität (Patel, Pinto 2014). Eine Störung des Geruchssinns ist mit einer bedeutenden Lebensqualitätseinschränkung verbunden und kann zu Unterernährung, Gewichtsverlust, Lebensmittelvergiftungen, Depressionen und Kontakten mit Gefahrenstoffen führen (Glezer et al., 2021). Riechstörungen treten in den vergangenen Jahren in unserer Gesellschaft häufiger auf als zuvor (Patel, Pinto 2014). Als Gründe hierfür sind Virusinfektionen (beispielsweise mit SARS-CoV-2) und ein häufigeres Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen aufgrund des Älterwerdens der Gesellschaft zu nennen (Glezer et al., 2021; Patel, Pinto, 2014).

1.2.1. Anatomische Grundlagen des olfaktorischen Systems

Die Riechschleimhaut, der Bulbus olfactorius, der Traktus olfactorius und der olfaktorische Kortex werden zusammen als olfaktorisches System bezeichnet. Die von der Riechschleimhaut aufgenommenen Signale werden über den Bulbus olfactorius weitergeleitet. Der Traktus olfactorius stellt den verbindenden Teil zum olfaktorischen Kortex dar und teilt sich in die Striae olfactoriae lateralis und medialis auf. Der laterale Teil zieht zum präpiriformen Kortex, dem entorhinalen Kortex und zum Corpus amygdaloideum. Der mediale Teil führt zur Area septalis und zum Tuberculum olfactorius (Moessnang et al., 2001; Trepel S. 212-213).

Entsprechend der Anatomie der Nase, treten der Bulbus olfactorius und der Traktus olfactorius beim Menschen paarweise auf, weshalb die Projektionsorte cerebral ebenso gespiegelt in der rechten und linken Hemisphäre zu finden sind. Der Begriff Nervus olfactorius wird für die Kombination von Bulbus olfactorius und des Traktus olfactorius genutzt (Moessnang et al., 2001; Trepel S. 212-213).

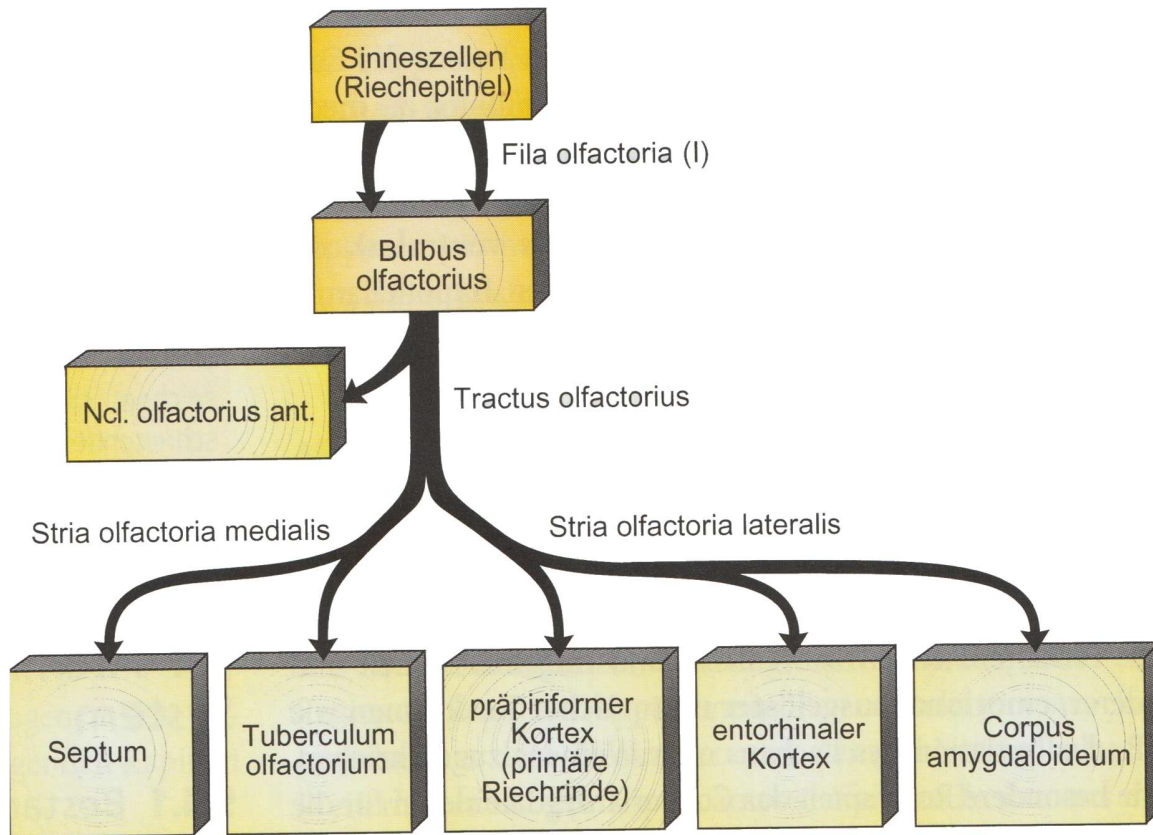


Abb.1: „Wichtigste Stationen und Projektionen der Riechbahn“ aus Neuroanatomie, Struktur und Funktion, von Martin Trepel, 6. Auflage, 2015, Seite 213

1.2.1.1. Olfaktorisches Epithelium/Riechschleimhaut

Das olfaktorische Epithelium liegt kranial der oberen Nasenmuschel und bedeckt ca. dreiunddreißig Prozent der Nasenhöhle (Lapis 2013). Duftmoleküle werden durch die Luft in diesen Bereich der Nase transportiert.

Das menschliche olfaktorische Epithelium weist keine einheitliche sensorische Struktur auf. Als ursächlich werden normale Alterungsprozesse oder Veränderungen durch Umwelteinflüsse angenommen (Morrison & Constanzo, 1992).

Prinzipiell werden vier verschiedene Zellarten des olfaktorischen Epitheliums unterschieden: Die olfaktorischen Neurone, Stütz- und Basalzellen sowie Zellen der Glandulae olfactoriae (Hahn et al., 2005; Lapid & Hummel 2013).

Stützzellen stehen in engem Kontakt mit den olfaktorischen Neuronen und sind für die Gewebestatik und den Metabolismus des Riechepithels zuständig (Morrison & Constanzo, 1990). Die Basalzellen treten als Vorläuferzellen der olfaktorischen Neurone meist isoliert oder in Clustern neben der Basallamina auf (Morrison & Constanzo, 1990). Die Zellen der Glandulae olfactoriae sondern eine Schleimsekretschicht ab, die das olfaktorische Epithel auskleidet und keine Relevanz für die Weiterleitung der Geruchsreize hat (Lapid 2013).

Die Geruchswahrnehmung und-Weiterleitung geschieht durch die olfaktorischen Neurone. Diese primären Sinneszellen sind bipolare Zellen, deren Zellkörper in der Epithelschicht liegt (Trepel Seite 212; Morrison & Constanzo, 1990). Die dendritischen Fortsätze der olfaktorischen Neurone bilden durch ihre bläschenförmigen Enden (Zilien) einen Teil des oberflächlichen Riechepithels (Trepel Seite 212; Morrison & Constanzo, 1990). Die Zilien der olfaktorischen Neurone exprimieren olfaktorische Rezeptorproteine (Lapid 2013). Die durchschnittliche Lebensspanne der olfaktorischen Neurone beträgt ca. 30-45 Tage (Morrison & Constanzo, 1992).

Die afferenten Axone der olfaktorischen Neurone ziehen als Filae olfactoriae in der Lamina cribrosa (Morrison & Constanzo, 1990). Die Lamina cibrosa ist ein Knochenabschnitt des Siebbeins (Os ethmoidale), durch dessen multiple Foramina die Faserstränge der Filae olfactoriae ziehen (Trepel, Seite 79). Folgend bilden ihre Fasern einen Teil des Bulbus olfactorius (Trepel, Seite 79).

1.2.1.2. Bulbus olfactorius

Die Weiterleitung der Impulse von den Filae olfactoria auf den Bulbus olfactorius erfolgt in speziellen zellkörperfreien Strukturen, sogenannten Glomeruli (Zou 2009). Die Glomeruli bilden sich aus den Axonen der ankommenden Geruchsrezeptorneuronen, den Dendriten der Mitral- und Büschelzellen, den Interneuronen und den Fortläufern von Astrozyten (Zou

2009). Sie sind in der Lage die Reize entweder ohne Veränderung weiterzuleiten oder sie zu modifizieren (Haberly 2001).

1.2.1.3. Traktus olfactorius

Der Traktus olfactorius wird aus den Axonen der Mitral- und Büschelzellen gebildet und leitet die Reize vom Bulbus olfactorius zum olfaktorischen Kortex weiter (Igarashi 2012). Ein Teil der Fasern des Traktus olfactorius wird im Nucleus olfactorius anterior, über die Commissura anterior, zum gegenseitigen olfaktorischen Kortex verschaltet (Trepel S. 212).

Im Verlauf teilt sich der Traktus olfactorius im Trigonum olfactorium, in einen medialen (Stria olfactoria medialis) und einen lateralen Anteil (Stria olfactoria lateralis), welche sensorische Informationen an unterschiedliche Bereiche des olfaktorischen Kortexes senden. Die Fasern der Stria olfactoria lateralis projizieren auf den präpiriformen Kortex, den Corpus amygdaloideum sowie auf die Area entorhinalis. Die Stria olfactoria medialis projiziert auf das Tuberculum olfactorium und die Area septalis (Trepel S. 213).

1.2.1.4. Olfaktorischer Kortex

Der Großteil der Geruchsverarbeitung erfolgt im präpiriformen Kortex (PC), der daher im engeren Sinne auch als „primärer olfaktorische Kortex“ definiert wird (Trepel, S. 212). Anatomisch befindet er sich an der Basis des Frontallappens und geht dort in den Temporallappen über (Trepel, S. 212). Der PC übernimmt multimodale Verarbeitungsfunktionen und ist an assoziativen und verhaltensbezogenen Prozessen beteiligt, wodurch er zu den Verarbeitungsbereichen höherer Ordnung gezählt wird (Schönbaum 1995; Pashkovski 2020; Haberly 2001).

Teile des PCs haben direkte Verbindungen mit Bereichen der Großhirnrinde, die sich mit multimodalen Lern-, Emotions- und verhaltensbezogenen Funktionen befassen (Haberly 2001). Auf anderen Wegen sind Teile des PCs mit subkortikalen Strukturen verbunden, die für autonomen und endokrinen Funktionen zuständig sind (Haberly 2001).

Im weiteren Sinne werden das Tuberculum olfactorium, die Area septalis, Teile des Corpus amygdaloideum sowie des vorderen Abschnitts der Area entorhinalis zum olfaktorischen Kortex gezählt. Anatomisch schließt sich die Area entorhinalis im Temporallappen dorsal dem präpiriformen Kortex an. (Trepel, S. 212)

1.2.1.5. Weitere Strukturen der zentralen Verarbeitung von Geruchsreizen

In Tierversuchen zeigt sich zudem, dass neben dem präpiriformen Kortex (PC), auch der orbitofrontale Kortex eine Rolle in der Geruchsidentifikation spielt (Schönbaum 1995). Der orbitofrontale Kortex, das Kleinhirn, das Striatum, der Thalamus, das Mittelhirn und der Hippocampusformation sind nach Daten unter Nutzung einer funktionellen Magnetresonanztomografie ebenfalls an der Geruchswahrnehmung beteiligt (Yousem 1997; Westermann 2007).

1.2.2. Biochemische Aspekte des olfaktorischen Systems

Geruchsreize entstehen durch die sensorische Aktivierung von Rezeptoren, bedingt durch die Zusammensetzung verschiedener Duftmoleküle (Bushdid 2014). Der Duft einer Rose wird beispielsweise durch eine Mischung aus 275 Molekülen erzeugt, von der typischerweise nur ein kleiner Prozentsatz zum wahrgenommenen Geruch beiträgt (Ohloff 1994; Bushdid 2014). Die Geruchsmoleküle unterscheiden sich in ihren Funktionsgruppen (COO, OH, Aldehyd, Ester, Methoxy, NH) und damit in ihren chemischen Eigenschaften (Bushdid 2014).

Hydrophile Moleküle können auf Grund ihrer Polarität direkt an den olfaktorischen Rezeptoren binden. Hydrophobe Moleküle werden im Schleimhautepithel an "odorant binding proteins" gebunden und somit aktiv zum Rezeptor transportiert.

Verschiedene Geruchsmoleküle binden mit unterschiedlicher Intensität an den Zilien der olfaktorischen Neuronen, sodass für jedes Duftmolekül ein spezifisches Aktivierungsmuster entsteht, welches in den olfaktorischen Rezeptoren eine second-

messenger-Kaskade, also eine indirekte Informationsweiterleitung, auslöst (Patel, Pinto 2014). Das durch diesen Prozess aktivierte rezeptorassoziierte G-Protein ($G\alpha(\text{olf})$) löst in Folge eine vermehrte Freisetzung von cAMP (cyklisches Adenosin-Monophosphat) in die Zelle aus (Buck et al., 1991). Dadurch erfolgt eine Depolarisation der Zelle, wodurch nach der Schwellenüberschreitung das Aktionspotential frei wird. Dieses Aktivierungsmuster wird über die Glomeruli in das ZNS weitergeleitet (Patel, Pinto 2014).

Das G-Protein $G\alpha(\text{olf})$ wird innerhalb des olfaktorischen Epithels nur durch olfaktorische Neuronen und zerebral in den Purkinje-Zellen des Kleinhirns und im Striatum exprimiert (Jones 1989).

1.2.3. Die Klassifikation von Riechstörungen

Es wird zwischen quantitativen und qualitativen Riechstörungen unterschieden.

Quantitative Riechstörungen geben an, ab welcher Konzentration etwas nicht mehr als Geruchstoff wahrgenommen wird (Geruchswahrnehmungsschwelle), wann Störungen der Geruchserkennung (Geruchsidentifikation) vorliegen und wann Störungen in der Unterscheidung von Gerüchen (Geruchsdiskrimination) auftreten. Bei Störungen des quantitativen Riechens unterscheidet man zwischen Hyposmie und Anosmie.

Der Begriff Hyposmie wird genutzt, wenn die Störung des Geruchssinns aus einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Gerüchen entsteht (Kobal et al., 2000, Hummel et al., 2007). Diese geht in der Regel mit einer erhöhten Geruchswahrnehmungsschwelle und teilweise mit reduzierter Geruchsidentifikation und geringerer Geruchsdiskrimination einher (Kobal 2000).

Die altersunabhängige Definition einer Hyposmie erfolgt aufgrund eines ubiquitär gültigen TDI (threshold-discrimination-identification)-Cut-Off-Scores (Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000).

Um den Auswirkungen vom Alter auf den Geruchssinn gerecht zu werden wurde definiert, dass Testpersonen deren TDI-Ergebnisse unter der zehnten Perzentile der Ergebnisse der

Normalbevölkerung der gleichen Altersgruppe liegen, als „hyposmisch“ bezeichnet werden (Hummel et al., 2007). Aktuell liegen hierzu Daten von Kobal et al. und Hummel et al. vor, wobei die Daten von Hummel et al. zusätzlich nach Geschlecht aufgeteilt sind (Kobal et al., 2000, Hummel et al., 2007).

Für eine altersabhängige Einschätzung des Geruchsinnes wurden vier Altersgruppen definiert (Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000). Je nachdem welcher Datensatz genutzt wird, ergeben sich unterschiedliche Grenzwerte.

Der Begriff Anosmie beschreibt den vollständigen Verlust des Riechvermögens. Der Begriff „funktionelle Anosmie“ wurde historisch geprägt und umfasst sowohl Probanden ohne olfaktorische Funktion als auch Testpersonen, die zwar eine gewisse olfaktorische Funktion haben, die für die Bewältigung des Alltags jedoch nicht von Nutzen ist (Hummel 2007).

Qualitative Riechstörungen sind veränderte, verfälschte oder halluzinatorische Geruchswahrnehmungsstörungen. Ein Beispiel für diese Form der Riechstörungen ist die Phantosmie, bei der Gerüche wahrgenommen werden, ohne dass die entsprechende Geruchsquelle in der Nähe ist, die den sensorischen Reiz anstoßen würde (Leitlinie Riech- und Schmeckstörungen, 2016).

1.3. Einflussfaktoren auf das olfaktorische System

Im Durchschnitt leiden ca. 20 Prozent der Bevölkerung unter einer Beeinträchtigung des Geruchssinns (Kronenbuerger, 2022).

Insgesamt ist die Ätiologie für Riechstörungen sehr vielfältig. Die häufigsten Ursachen für Riechstörungen sind Erkrankungen der Nasennebenhöhlen, Virusinfektionen und nasofaziale Traumata (Kronenbuerger, 2022). Ebenso haben häufig demographische Faktoren, toxische Reize, unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen und neurologische, psychiatrische oder internistische Erkrankungen einen Einfluss auf die Geruchsfähigkeit. (Leitlinie Riech- und Schmeckstörungen, 2016).

Über Einflüsse durch den Konsum von Zigaretten auf die Geruchsfähigkeit gibt es verschiedene Beobachtungen. Zusammenfassend beeinflusst das Rauchen von mehr als 20 Zigaretten/Tag die Geruchsfunktion signifikant (Vennemann et al., 2008). Unter dieser Tagesdosis entspricht der Prozentsatz der Riechstörungen dem der Normalbevölkerung (Doty et al., 1984, Mackay-Sim, 2006).

1.3.1. Demographische Faktoren mit Einfluss auf das olfaktorische System

Das Alter hat einen signifikanten Einfluss auf das Geruchsvermögen (Marek et al., 2018). Korrelierend dazu, steigt die Prävalenz für eine Riechstörung mit dem Patientenalter zunehmend und wird ohne andere erkennbare Ursachen „Presbyosmie“ genannt (Mackay-Sim et al., 2006; Hummel et al., 2007). Beispielsweise ist im Alter von 90 Jahren das Risiko für eine Riechstörung 15-fach erhöht (Seubert et al., 2017). Daten weisen darauf hin, dass nicht nur das Alter, sondern vielmehr die altersbedingte Zunahme anderer Faktoren, wie Medikamente oder Kumulation von Umwelteinflüssen, eine Riechstörung nach sich zieht (Mackay-Sim et al., 2006).

Im Vergleich zur Geruchsidentifikation und die Geruchsdiskrimination, ist die Geruchswahrnehmungsschwelle durch das Alter am stärksten beeinträchtigt (Hummel et al., 2007).

In diversen Studien zeigen sich kleine, aber oft signifikante Daten, die für eine bessere Riechfunktion bei Frauen sprechen (Mackay-Sim et al., 2006). Zusammenfassend spricht die aktuelle Studienlage dafür, dass Frauen zwischen dem 16 und 55 Lebensjahr eine bessere Riechfunktion haben als Männer (Hummel et al., 2007; Doty et al., 2019).

1.3.2. Erkrankungen mit Einfluss auf das olfaktorische System

Riechstörungen treten zwar auch vereinzelt bei psychiatrischen und internistischen Erkrankungen auf, sind aber vor allem bei neurodegenerativen Erkrankungen klinisch relevant ausgeprägt (Louis et al., 2002). Besonders häufig tritt eine Riechstörung bei den

Basalganglienerkrankungen idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS), Lewy-Body-Erkrankung sowie der Huntington Erkrankung auf (Louis 2002; Neurologie compact, S. 337).

1.3.2.1. Riechstörungen beim IPS

Das idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) wird prinzipiell durch die Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra pars compacta und anderen Gehirnbereichen gekennzeichnet (Nemanda et al., 2021). Aufgrund ihrer hohen Prävalenz von 90% sind Riechstörungen als eine der wichtigsten prämotorischen Symptome derzeit am besten beim idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) erforscht (Doty, 2017, Heinzl et al., 2019). Die Hyposmie kann sich hierbei unabhängig vom Krankheitsstadium und der Krankheitsdauer manifestieren und tritt als eines der Prodromalsymptome teilweise bis zu 10 Jahren vor den ersten motorischen Symptomen auf (Doty et al., 1988; Poewe, 2008).

Derzeit werden verschiedene Ursachen für die Riechstörung beim IPS diskutiert.

Zum einen wird diskutiert, ob zum Beispiel insbesondere alpha-Synuklein-Ablagerungen am Bulbus olfactorius die Geruchsweiterleitung blockiert (Braak et al., 2003). Das teilweise frühe Auftreten der Riechstörung wird entweder mit einer lokal verstärkten Kumulation oder mit fehlenden Kompensationsmöglichkeiten in Zusammenhang gebracht (Braak et al., 2003).

Ein weiterer Ansatz postuliert, dass die Riechstörung durch eine Beeinflussung des Corpus amygdaloideum zu Stande kommt (Harding et al., 2002). Als möglicher Pathomechanismus wird eine Kumulation von Lewy-Körperchen und eine daraus folgende Atrophie des Corpus amygdaloideum vermutet (Harding et al., 2002).

Des Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Schädigung der Neurotransmitter und neuromodulatorischen Kreisen im Frontalhirn mit der Ausprägung einer Hyposmie vermutet (Doty, 2017; Leitlinie Riech- und Schmeckstörungen, 2016).

Als alternative Ursache wird eine Neurotransmitterveränderung im Bereich des Bulbus olfactorius diskutiert (Huisman et al., 2004). Hinweise hierfür fanden sich mit Hilfe der Tyrosinhydroxylase-Immunhistochemie. Hier zeigte sich, dass sich im Vergleich zur Normalbevölkerung bei Patienten mit IPS doppelt so viele dopaminerge Neuronen im Bulbus olfactorius zu finden war (Huisman et al., 2004). Da zuvor in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass Dopamin die Übertragung der Signale in die olfaktorischen Glomeruli hemmt, wird die neuronal verursachte erhöhte Dopaminkonzentration als Ursache für die Hyposmie angesehen (Huisman et al., 2004).

Andere Daten deuten darauf hin, dass das Muster des Dopaminabbaus im Bereich des zu den Basalganglien gehörenden Corpus striatum und die Ausprägung einer Hyposmie zusammenhängen (Yoo et al., 2021). So zeigte sich bei Hyposmie-dominanten Formen des IPS das spezifische zu unspezifische Bindungsverhältnis (SNBR) für Dopamin geringer als bei IPS-Patienten mit erhaltener Riechfunktion (Yoo et al., 2021).

Eine weitere Hypothese stützt sich auf die Grundannahme der Pathologie im dopaminergen System und ergänzt diese um eine pathologische Veränderung der adulten Neurogenese. So wird angenommen, dass als Folge der dopaminergen Denervierung die adulte Neurogenese bei IPS-Patienten ungünstig moduliert ist. Bei einer gestörten Neurogenese reduziert sich die Zahl der proliferierenden Zellen im Bulbus olfactorius, was zu einer verminderten Weiterleitung oder ungünstiger Modifizierung der Geruchsreize führt. Durch die verminderte adulte Neurogenese kann zusätzlich zur Zellreduktion ebenso eine verringerte endogene zelluläre Plastizität im Bulbus olfactorius und Hippocampus entstehen und ebenfalls negativen Einfluss auf die Geruchswahrnehmung haben. (Höglinger et al., 2004; Marxreiter et al., 2016).

Alternativ zum dopaminergen System besteht der Verdacht, dass die Ursache der Riechstörung bei dem IPS in dem cholinergen System liegt (Bohnen et al., 2010). Hierbei werden wiederholte Beobachtungen einer Störung im limbischen System (insbesondere der Amygdala und dem Hypocampus) bei IPS-Patienten in Zusammenhang mit einer Riechstörung gebracht (Westermann et al., 2007).

Bildgebend zeigte sich, dass Bereiche der Amygdala und des Hypocampus bei der Kontrollgruppe bi- und bei den IPS-Patienten unilateral an der Verarbeitung der dargebotenen Gerüche beteiligt waren (Westermann et al., 2007). Daraus schließen die Autoren, dass auf einer Hemisphäre bei Patienten mit IPS keine Geruchsverarbeitung stattfindet und sich so die Hyposmie erklären könnte (Westermann et al., 2007).

In weiten Studien mit IPS-Patienten bestätigte sich der Zusammenhang zwischen einer deutlichen cholinergen Denervierung des Hippocampus und einer Riechstörung (Bohnen et al., 2010). Die Daten legen nahe, dass eine gestörte cholinerge Funktion insbesondere auf die Geruchsidentifikation Einfluss haben kann (Bohnen et al., 2010).

Bei 16 Patienten mit IPS und klinisch bedeutsamer Hyposmie zeigte sich anhand von fMRT-Bildgebungen, dass der präpiriforme Kortex eine normale Funktion für die Unterscheidung von Gerüchen hat, aber der orbitofrontale Kortex unteraktiv ist (Mössnang et al., 2011). Diese Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass die Hyposmie bei IPS auf einer komplexen Netzwerkdisfunktion beruht und sich nicht allein mit der strukturellen Pathologie im Bulbus olfactorius und dem präpiriformen Kortex erklären lässt (Mössnang et al., 2011).

Zusammenfassend legen die Beobachtungen nahe, dass mehr als nur ein einzelner Prozess bei der Entstehung der Riechstörung gestört sein muss (Doty, 2017). Umso relevanter ist es, durch Beobachtung anderer Erkrankungen im Bereich der Basalganglien Informationen zu generieren.

1.3.2.2. Riechstörungen bei atypischen Parkinsonsyndromen

Zu den atypischen Parkinsonsyndromen werden die Lewy-Body-Demenz (DLB) die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Parese (PSP) und die kortikobasale Degeneration (CBD) gezählt.

Bei der CBD der PSP und der MSA ist ein überwiegend normales oder nur gering eingeschränktes Riechvermögen belegt (Krismer et al., 2017; Shill et al., 2021). So zeigten

sich bei der PSP und bei der MSA eine leicht, aber nicht signifikant reduzierte Geruchswahrnehmungsschwelle und Geruchsdiskrimination bei regelrechter Geruchsidentifikation (Krismer et al., 2017).

Bei der DLB ist eine Riechstörung als typisches nicht motorisches Symptom anerkannt und häufig deutlich ausgeprägt (Yoo et al., 2018). Im direkten Vergleich scheint die Hyposmie aber geringer ausgeprägt zu sein als beim IPS (Driver-Dunckley et al., 2014; Foguem et al., 2020).

Derzeit ist die Kausalität der Riechstörung bei der DLB nicht geklärt. Als ursächlich werden kortikale Atrophien und Anomalien in der weißen Substanz vermutet (Yoo et al., 2018). Ein Zusammenhang zwischen der Lewy-Körperchen-Kumulation und einer Hyposmie fand sich nicht (Wilson, 2006).

1.3.2.2. Riechstörungen beim Essentiellen Tremor

Beim Essentiellen Tremor (ET) ist umstritten, ob eine Riechstörung auftritt. Einerseits gibt es mehrere Studien, die keinen Zusammenhang zwischen der ET und einer Riechstörung zeigen (z.B. Busenbark et al., 1992; Shah et al., 2008; McKinnon et al., 2010) und andererseits Beobachtungen, die eine leichte olfaktorische Dysfunktion ohne direkten Zusammenhang mit der Schwere und der Dauer der ET beschreiben (Louis et al., 2002; Applegate et al., 2005). Verkomplizierend wird immer wieder ein Zusammenhang und ggf. Übergang einer ET zu einem IPS diskutiert (Tarakad et al., 2019).

Als potenzielle Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse bei den Riechtests wird die These aufgestellt, dass die kognitiven Defizite eine Riechstörung maskieren könnten (Applegate et al., 2005). Eine andere Erklärung könnte sein, dass die als ET betitelte Erkrankung unterschiedliche Krankheitsentitäten umfasst (Zeuner et al., 2012; Hedera et al., 2010).

Klinische, biochemische, pathologische und bildgebende Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen einer Funktionsstörung des Kleinhirns und der ET hin (Singer et

al., 1994; Puschmann et al., 2011; Zeuner et al., 2012). Die Veränderungen scheinen mehreren Mustern zu folgen, die im Kleinhirn selbst oder in Synapsen mit Purkinje-Zellen lokalisiert werden können (Louis, 2010). Diese Sichtweise wäre ebenfalls mit der Theorie verschiedener Subtypen vereinbar. Eine Unterteilung in Subtypen könnte auch geordnete Einblicke in die nicht motorischen Symptome, wie beispielsweise die quantitative Riechstörung, bieten (Hedera et al., 2010).

1.3.2.3. Riechstörungen bei der DAT

Eine Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) ist signifikant mit einer herabgesetzten Geruchsidentifikation assoziiert (Wilson et al., 2007). Das Ausmaß der Beeinträchtigung des Geruchssinns ist dabei sowohl bei der Geruchswahrnehmungsschwelle, Geruchsdiskrimination, sowie Geruchsidentifikation ähnlich zu dem von IPS-Patienten (RI Meholam et al., 1998). Die Schwere des olfaktorischen Erkennungsdefizites scheint, im Gegensatz zum IPS, bei DAT mit dem Fortschreiten der Krankheit einherzugehen (Meholam et al., 1998).

Für die Ätiologie der Riechstörung bei der DAT gibt es mehrere Hypothesen.

Da sich die Hyposmie in der Ausprägung bei DAT und IPS ähneln, ist zum Beispiel eine ähnliche Dysfunktion in olfaktorischen Gehirnregionen zu vermuten (Meholam et al., 1998). Ein verringerter Cholin-Acetyltransferase-Spiegel sowie Dopaminsysteminsuffizienz im Tuberculum olfactorius wurde bei beiden Erkrankungen beobachtet und wird mit einer Riechstörung in Verbindung gebracht (Simson et al., 1984; Rinne et al., 1986).

Bei der DAT ist bei Patienten mit einer Riechstörung zudem eine pathologische Ansammlung von hyperphosphorylierten Tau-Proteinen im entorhinalen Kortex sowie im Hypocampus beobachtet worden, was einen signifikanten Zusammenhang vermuten lässt (Wilson et al., 2007).

Forschungen in Bezug auf das pathologische Protein der DAT, das Amyloid-Beta-Oligomer, zeigten, dass sich das Protein unter anderem am Bulbus olfactorius ablagert, was als Ursache der Hyposmie angesehen werden kann (Liu et al., 2022).

Eine weitere Hypothese zielt ebenfalls auf Veränderungen am Hippocampus ab. So könnte die Degeneration und damit Volumenabnahme des Hippocampusschwanzes signifikant mit einer Reduktion der Geruchsidentifikation zusammenhängen (Menelaou et al., 2022).

Auf genetischer Ebene fand man in Tierversuchen differenziell exprimierte Gene, die in olfaktorischen Gehirnregionen Auswirkungen haben und spezifisch mit der DAT assoziiert sind (Negrey et al., 2022).

1.4. Dystonie

1.4.1. Grundlagen

Das Erkrankungsbild der Dystonie ist eine Erkrankung, welche alle Altersgruppen betreffen kann und zu erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität führt (Balint et al., 2018). Die Gesamtprävalenz ist über die letzten 20 Jahre stabil und beträgt 16,43 Fälle pro 100.000 (Medina et al., 2022).

Die Dystonie wird zu den Basalganglienerkrankungen mit dem Untertyp „Erkrankungen mit unwillkürlichen Bewegungen“ gezählt. Zur gleichen Untergruppe zählen auch die Huntington-Erkrankung, Chorea minor, Spätdyskinesien nach Neuroleptikabehandlung, Hemiballismus, Startle-Syndrome, Restless-Legs-Syndrom (RLS), Periodic Limb Movement Disorder (PLMD), Painful legs and moving Toes-Syndrom (PLMT), Morbus Wilson und die Pantothentkinase-assoziierte Neurodegeneration (PKAN) (Neurologie compact S. 337-383).

Die wörtliche Übersetzung des von Oppenheimer geprägten griechischen Begriffes Dystonie entspricht „Miss-Spannung“. Der Begriff Dystonie wird sowohl für die eigenständige Krankheitsentität, als ubiquitäres Krankheitssymptom (z.B. bei der „Off“-Phasen-Dystonie bei Abklingen der Medikamentenwirkung beim IPS), als auch für die

klinische Beschreibung einer unwillkürlichen, phasisch oder tonisch auftretenden Muskelkontraktion mit abnormen Bewegungs- oder Gelenkstellungen im Rahmen anderer Grunderkrankungen (z.B. Morbus Wilson oder vaskuläre Erkrankungen des ZNS) genutzt (Neurologie compact, Seite 26; Albanese et al., 2013). Letztere wird in der Literatur als „komplexe Dystonie“ benannt und kann als Symptom auch nur zeitweise auftreten (Albanese et al., 2013).

Zur Bezeichnung der eigenständigen Krankheitsentität hat sich der Begriff „isolierte Dystonie“ etabliert, teils synonym und teils für die Kennzeichnung der Ätiologie werden seltener eigenständige, primäre oder idiopathische Dystonie verwendet. Die „kombinierte Dystonie“ bezeichnet eine Kombination von dystonen und anderen Bewegungsstörungen (z.B. parkinsonartige, aber nicht durch ein zusätzliches idiopathisches Parkinson Syndrom ausgelöste sowie dystone Symptome) (Albanese et al., 2013).

Die folgenden Ausführungen beziehen sich, wenn nicht anders gekennzeichnet, auf die eigenständige Krankheitsentität Dystonie.

Die Dystonie gehört zu den extrapyramidalmotorischen Störungen. Paresen, Zeichen für eine Pyramidenbahnstörung, Ataxie oder kognitive Leistungseinbußen schließen die Diagnose einer isolierten Dystonie aus (Ip et al., 2021).

Charakteristische Krankheitszeichen der Dystonie sind länger anhaltende oder intermittierende unwillkürliche Kontraktionen der quergestreiften Muskulatur, die häufig zu verzerrenden und repetitiven Bewegungen (Mustern), abnormen Haltungen oder bizarren Fehlstellungen von Körperteilen führen und mit Zittern einhergehen kann (Albanese et al., 2013). Willkürliche Bewegungen können die überschießende Muskelaktivierung der Dystonie auslösen oder verstärken (Albanese et al., 2013).

Man hat sich auf zwei Hauptzeichen und drei Zusatzzeichen bei den erkennbaren körperlichen Anzeichen der Dystonie geeinigt. Die dystonischen Haltungen und/oder Bewegungen werden als Hauptzeichen und antagonistische Manöver oder Tricks, Spiegeldystonie und Überlaufdystonie als zusätzliche klinische Anzeichen eingeordnet (Albanese et al., 2019).

Laut den Empfehlungen der „International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force for the Classification and Nomenclature of Inherited Movement Disorders“ kann die Dystonie anhand zweier Achsen klassifiziert werden (Albanese et al., 2013). Die erste Achse wird durch klinisch-phänomenologische Kriterien gebildet. Die zweite Achse ist durch die Ätiologie der Dystonie bestimmt.

Die klinisch-phänomenologische Klassifikationsachse beinhaltet die topische Verteilung der unwillkürlichen Bewegungen, das Alter bei Erkrankungsbeginn, den langfristigen Verlauf/Symptomvariabilität der dystonen Symptome und die Kombination mit anderen Bewegungsstörungen oder anderen neurologischen Symptomen (Albanese et al., 2013).

| Alter bei Beginn |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ frühkindlich (bis 2 Jahre) ▪ kindlich (3–12 Jahre) ▪ jugendlich (13–20 Jahre) ▪ frühes Erwachsenenalter (21–40 Jahre) ▪ spätes Erwachsenenalter (> 40 Jahre) |
| Topik |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ fokal ▪ segmental ▪ multifokal ▪ generalisiert (mit oder ohne Beinbeteiligung) ▪ Hemidystonie |
| Zeitlicher Verlauf |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Krankheitsdynamik <ul style="list-style-type: none"> - statisch - progredient ▪ Symptomvariabilität <ul style="list-style-type: none"> - persistierend - aktionsspezifisch - tageszeitlich - paroxysmal |
| Assoziierte Symptome |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ isolierte Dystonie ▪ kombiniert mit anderen Bewegungsstörungen ▪ kombiniert mit weiteren neurologischen Symptomen |

Abb.2: klinische Klassifikation der Dystonien, Ip C. W. et al., Dystonie, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Je nach Dystonie-Variante sind monomorph gleiche Muskelgruppen (fokale Dystonie), eine spezifische aus mindestens zwei Muskelgruppen bestehenden zusammenhängende Körperregionen (segmentale Dystonie), mehrere nicht angrenzende Lokalisationen (multifokale Dystonie), eine Seite des Körpers (Hemidystonie) oder große Teile des Körpers (generalisierte Dystonie) betroffen.

Zu den fokalen Dystonien zählen zum Beispiel die zervikale Dystonie, der Schreibkrampf, der Blepharospasmus und die oromandibuläre Dystonie.

Die zervikale Dystonie (CD) wirkt sich klinisch auf die Muskulatur des Nackens aus und lassen den Kopf unwillkürlich zu einer Seite rotieren oder ihn näher zum Brustkorb drücken. So diese anormalen Kopf-/Nacken- und Schulterbewegungen und -haltungen können mit Zittern und Schmerzen einhergehen (Tyślerowicz et al., 2020). Am häufigsten manifestiert sich die CD im 40 Lebensjahr (O'Riordan et al., 2004). Frauen sind statistisch häufiger betroffen (Soland et al., 1996).

Bei der Dystonievariante des Schreibkrampfes, kommt es zu unwillkürlichen Verkrampfungen der distalen Armmuskulatur, der durch die willkürliche Positionierung zum Schreiben hervorgerufen wird (Sheehy MP, Marsden; 1982). Das durchschnittlicher Erkrankungsalter liegt bei ca. 40 Jahren (Sheehy MP, Marsden; 1982). Die Symptome können sich auf proximale Muskelgruppen ausbreiten, durch andere Aktivitäten ausgelöst werden und sich auf die nicht dominante Hand ausbreiten (Sheehy et al., 1982). Es sind signifikant mehr Männer als Frauen betroffen (Soland et al, 1996).

Das Erkrankungsbild Blepharospasmus betrifft die Muskeln um das Auge und resultiert in unwillkürlichem Blinzeln, Zwinkern oder Zukneifen der Augen. Der Blepharospasmus manifestiert sich am häufigsten beidseitig, aber auch selten einseitig (Tolosa et al., 1979). Am häufigsten ist der Musculus orbicularis oculi betroffen (Tolosa et al., 1979).

Die oromandibuläre Dystonie betrifft oropharyngeale und Kiefermuskeln und zeigt sich klinisch in unwillkürlichen Kontraktionen des Kiefers, des Mundes, der Zunge und Bewegungen des unteren Gesichts (Hassell et al., 2020).

Der Blepharospasmus, die oromandibuläre Dystonie treten am häufigsten in der Mitte der 50igsten Dekade auf (O'Riordan et al., 2004).

Das Meige-Syndrom ist eine Variante, die die Koexistenz von Blepharospasmus und oromandibulärer Dystonie beschreibt und somit zu den segmentalen Dystonievarianten gezählt wird (Meige, 1910).

Ein feinschlägiger Tremor kann in bis zu 50% als zusätzliches motorisches Symptom auftreten (Norris et al., 2016). Dabei ist zu beachten, dass Symptome wie z.B. ein Aktionstremor auch Jahre zuvor als Erstsymptom in Erscheinung treten kann (Norris et al., 2016).

Die zweite durch die „International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force for the Classification and Nomenclature of Inherited Movement Disorders“ empfohlene Klassifikationsachse bezieht sich auf die Ätiologie der Dystonie (Albanese et al., 2013). Insgesamt ist die Ätiologie heterogen. In den letzten Jahren wurde beobachtet, dass eine große Anzahl der Dystonien monogen vererbt wird. Allein im Jahr 2022 wurden von Lange et al 21 neue Gene als monogene Ursache für eine Dystonie identifiziert (Lange et al., 2022). Hierbei ist der aktuelle Forschungsstand, dass dies vor allem für komplexe und kombinierte Dystonien zutrifft und seltener bei isolierten Formen (Ip et al., 2021). Bei der Vererbung sind sowohl autosomal-dominante, autosomal-rezessive, X-chromosomal-rezessive und mitochondrale Vererbungswege bekannt.

Eine erworbene Form, durch beispielsweise Verletzungen, Infektionen, Arzneimittel, vaskuläre und neoplastische Veränderungen sowie eine idiopathische Form werden als weitere Oberbegriffe für die ätiologische Achse benannt (Albanese et al., 2013).

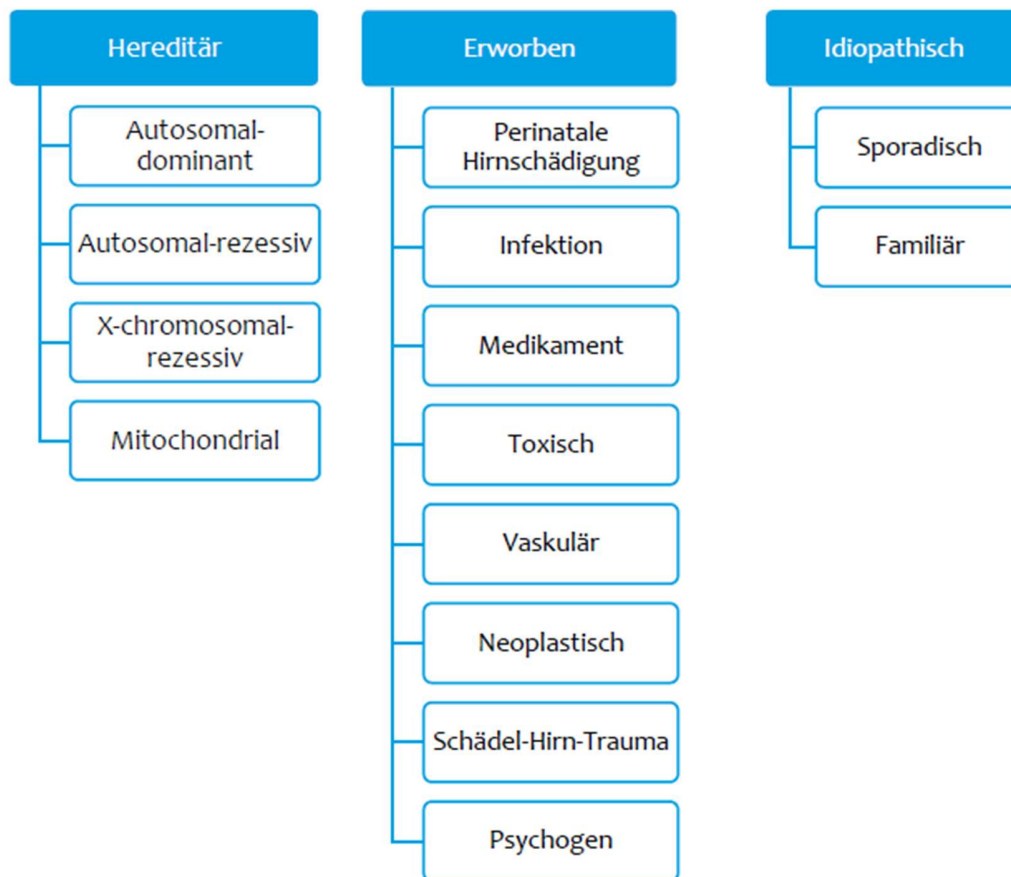


Abb.3: Ätiologische Klassifikation der Dystonien. Ip C. W. et al., Dystonie, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (modifiziert nach Albanese et al.; MDJ 2013)

Die Lokalisierung struktureller zerebraler Läsionen, die erworbenen Dystonien zu Grunde liegen, können einen Einblick in die neuronalen Strukturen und Netzwerke geben, die möglicherweise an der Entstehung der isolierten Dystonie beteiligt sind (LeDoux et al., 2003). Strukturelle Läsionen im Hirnstamm, dem Kleinhirn, dem zervikalem Rückenmark und den Basalganglien sind signifikant häufig mit einer sekundären Dystonie assoziiert, sodass eine Dysfunktion der zerebellär afferenten Bahnen für die Pathophysiologie der isolierten Dystonie in Betracht gezogen wird (LeDoux et al., 2003).

Eine bedeutende Rolle in der Krankheitsentstehung nehmen funktionelle und strukturelle Veränderungen im Bereich des Kleinhirns ein (Teo et al., 2009). In Tierversuchen weisen abnorme neuronale Aktivierungen auf eine Dysfunktion der Kleinhirnrinde und der Kleinhirnkernkerne, als Ursache für die isolierte Dystonie hin (Brown et al., 2022).

Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen von Calderon et al., über die vererbte Dystonieform Rapid-onset Dystonie-Parkinsonismus (RDP) überein, in der die abweichende Aktivität des Kleinhirns, die Funktion der Basalganglien veränderte (Calderon et al., 2011). Die Ursache, warum RDP vor allem eine Pathologie im Bereich des Kleinhirns zu Grunde liegen könnte, wird auf zellulärer Ebene vermutet. Die Purkinje-Zellen des Kleinhirns exprimieren ausschließlich eine spezielle Isoform eines Natrium-Kalium-Pumpenproteins ($\alpha 3$ -Protein), welches bei der RDP pathologisch beeinflusst ist (Calderon et al., 2011). Andere Neuronen der weißen Substanz sind in der Lage mehr als diese eine Isoform des Natrium-Kalium-Pumpenproteins zu bilden (Calderon et al., 2011). Durch die Hochregulierung der intakten Proteinformen, kann das dysfunktionale $\alpha 3$ -Protein in anderen Gehirnbereichen kompensiert werden (Calderon et al., 2011).

Zudem spricht für die Hauptbeteiligung des Kleinhirns, dass eine Tiefe Hirnstimulation von symptom-spezifischen ausgleichenden Kleinhirnkernbereichen eine deutliche Besserung der motorischen Dystoniesymptome erzielt (Brown et al., 2020; Brown et al., 2022).

Auf Grundlage dieser und zahlreicher weiterer Studienergebnisse wird die Dystonie derzeit als Netzwerkstörung verstanden, die Basalganglien, Teile des Thalamus, Teile des sensomotorischen Kortex und das Kleinhirn umfasst (Loens et al., 2021).

Die genetische Komposition kann Menschen dazu prädisponieren, in Gegenwart anderer Faktoren eine Dystonie zu entwickeln. Das Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren (repetitive Aktivität, Trauma, Stress) könnte ein neurochemisches und funktionelles Ungleichgewicht in den Basalganglien herbeiführen, welches zu einem Verlust der hemmenden Wirkung der Basalganglienschleife und einer erhöhten neuronalen Plastizität resultieren könnte (Stamellu et al., 2012). Dies wiederum könnte sowohl den

motorischen als auch den nicht motorischen Merkmalen der isolierten Dystonie zu Grunde liegen (Stamelu et al., 2012).

1.4.2. Medikamentöse Therapie der motorischen Dystoniesymptome

Nur bei dem sehr seltenen autosomal-dominant vererbten Segawa-Syndrom, einer speziellen Form der Dystonie, bei der eine Mutation auf dem Chromosom 14 zu einer Störung bei der Bildung eines Enzyms des Dopaminstoffwechsels führt, ist nach aktuellem Wissenstand eine ursächliche Therapie mit L-Dopa möglich (Müller, 2009). Prinzipiell ist bei jedem Patienten mit einem Beginn der Erkrankung vor dem 30. Lebensjahr ein Levodopa-Therapie-Versuch empfohlen (Albanese et al., 2006). Bei Patienten über 30 Jahren oder fehlender Wirkung der Levodopa-Therapie wird derzeit eine symptomatische Behandlung der betroffenen Körperregionen empfohlen (Ip et al., 2021).

Die Therapie der ersten Wahl ist eine passagere periphere Denervierung der betroffenen Muskelgruppen durch die lokale Injektion von Botulinum-Neurotoxin (BoNT) (Albanese et al., 2006; Ip et al., 2021). BoNT ist ein Sammelbegriff für ähnliche Metallproteasen, die von verschiedenen Stämmen des grampositiven Bakteriums *Clostridium botulinum* gebildet werden (Ip et al., 2021). BoNT gehört zu den stärksten bekannten Toxinen, wird aber auf Grund seiner spezifischen und reversiblen Wirkung in mehreren Bereichen der Medizin eingesetzt (Caleo et al., 2018). Durch Spaltung von Proteinen, die zur Freisetzung von Acetylcholin an der neuromuskulären Endplatte und damit zur Erregungsüberleitung im synaptischen Spalt von Nöten sind, wird die neuromuskuläre Übertragung blockiert (Ip et al., 2021; Mazzocchio et al., 2015). Die lokale und hochverdünnte BoNT-Gabe wird eingesetzt, um die unwillkürliche Muskelhyperaktivität zu reduzieren und Schmerzen zu lindern (Mazzocchio et al., 2015).

In Deutschland sind momentan drei BoNT-Typ-A- und ein BoNT-Typ-B-Präparat/e zu Behandlung der CD zugelassen. Diese sind Onabotulinumtoxin, Abobotulinumtoxin, Incobotulinumtoxin und Rimabotulinumtoxin. Zur Behandlung des Blepharospasmus sind die BoNT-Typ-A-Präparate Onabotulinumtoxin, Abobotulinumtoxin und

Incobotulinumtoxin zugelassen. In mehreren randomisierten und kontrollierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass die meisten anderen Dystonieformen ebenfalls gut von der BoNT-Therapie profitieren, sodass es etabliert ist, individuelle Heilversuche mit BoNT anzubieten (Ip et al., 2021).

Die häufigste Nebenwirkung von BoNT ist eine übermäßige lokale Muskelschwäche, welche zu einer Beeinträchtigung im Alltag führen kann (Hassell et al., 2020). Zudem können eine Trockenheit der Augen und eine Mundtrockenheit auftreten. (Hassell et al., 2020). Dies hängt aber stark von der Applikationsstelle der BoNT-Injektion ab.

Zudem scheinen Botulinum-Neurotoxine Typ A mit Transporteigenschaften ausgestattet zu sein, die denen des Tetanus-Neurotoxins ähneln (Mazzocchio et al., 2015). Auf Grund dieser scheinen sie in der Lage zu sein, durch einen retrograden axonalen Transport ins ZNS zu gelangen und dort direkt Einfluss zu nehmen (Mazzocchio et al., 2015). BoNT scheint spezifische, vor allem cholinerge, zentrale Schaltkreise selektiv anzusteuern und zu modulieren (Caleo et al., 2018). So postulieren Caleo et al., dass BoNT neben der peripheren Neuroparalyse eine reduzierte Motoneuronenerregbarkeit durch zentrale Wirkung auf cholinerge Afferenzen nach sich zieht und so ebenfalls Einfluss auf die Funktionsstörung der Agonisten/Antagonisten-Aktivität bei der Dystonie hat (Caleo et al., 2018).

Bei ausgedehnten segmentalen oder generalisierten Dystonien oder Kontraindikation für die BoNT-Therapie werden zudem medikamentöse Behandlungsstrategien mit Anticholinergika (Trihexyphenidyl und Benztropin), Benzodiazepine, VMAT2-Hemmer (Tetrabenazin) und Baclofen genutzt (Ip et al., 2021; Hassell et al., 2020).

Chirurgische Behandlungsverfahren, wie z.B. die pallidale Tiefe Hirnstimulation, können bei generalisierter oder CD und unzureichende Besserung auf medikamentöse Optionen indiziert sein (Albanese et al., 2006; Albanese et al., 2011).

1.4.3. Nicht motorische Symptome der Dystonie

Angststörungen, Depressionen, Verhaltensprobleme, schlechte Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion, ein zusätzliches Restless-Legs-Syndrom, ausgeprägte sensorische Anomalien (z.B. eine erhöhte Temperaturerkennungsschwelle auf sowohl auf Hitze als auch auf Kälte aber auch Schmerzen) und übermäßig wahrgenommene Tagesmüdigkeit gelten aktuell als nicht motorische Symptome der Dystonie (Ray et al., 2020; Paracka et al., 2017).

1.4.4. Bisherige Erkenntnisse über Riechstörungen bei Dystonie

Speziell für die Dystonie gibt es bisher nur wenige Studien, die den Zusammenhang mit einer Riechstörung näher untersuchen.

Silveira-Moriyama et al. haben mittels dem Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) unter anderem Patienten mit Dystonie untersucht und keine Beeinflussung der Geruchsidentifikation beobachtet (Silveira-Moriyama et al., 2009).

Einige Daten lassen einen leicht verminderte Geruchsidentifikation bei Patienten mit einer segmentalen oder CD aufgrund einer GNAL-Mutation in Zusammenhang mit einem bestimmten genetischen Hintergrund vermuten (Vermula et al., 2013). Das „GNAL-Gen“ codiert das Guaninnukleotid-bindende Protein G(olf) mit der Untereinheit alpha [$G\alpha(\text{olf})$], welches zum einem innerhalb des olfaktorischen Epitheliums als auch in den Purkinje-Zellen des Kleinhirns und im Striatum agiert (Vermula et al., 2013; Jones et al., 1989). In Tierversuchen ist beobachtet worden, dass eine homozygote GNAL-Mutation zu einer Verringerung der elektrophysiologischen Reaktion von primären olfaktorischen sensorischen Neuronen und klinisch zur Anosmie führt (Belluscio et al., 1998). Die Abweichung der Geruchstestung zwischen den Dystoniepatienten mit einer heterozygoten GNAL-Mutation mit afroamerikanischer Abstammung ist im Vergleich zu ihren direkten gesunden Familienmitgliedern vermindert (Vermula et al., 2013). Diese Abweichung war nicht signifikant (Vermula et al., 2013). Bei Patienten mit einer GNAL-Mutation und anderem genetischem Hintergrund finden sich keine Abweichungen in der Geruchsidentifikation zwischen den Familienangehörigen mit und ohne Dystonie (Vermula

et al., 2013). Es ist zu vermuten, dass die Auswirkungen der Genmutation von dem genetischen Hintergrund abhängen und nur eine seltene Ursache für die Hyposmie bei der Dystonie darstellen (Marek et al., 2018).

Bei der häufigsten Erscheinungsform der Dystonie, der zervikalen Dystonie (CD), zeigen Studienergebnisse eine signifikante Riechstörung (Marek et al., 2018; Herr et al., 2020). Die TDI-Werte, die Geruchswahrnehmungsschwelle und Geruchsidentifikation sind nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI-Wertes im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0.001$) schlechter (Marek et al., 2018; Herr et al., 2020). In der Geruchsdiskrimination findet sich in beiden Studien kein Unterschied zwischen den Patienten mit CD und der gesunden Kontrollgruppe (Marek et al., 2018; Herr et al., 2020). Die Ergebnisse zeigen nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI-Wertes bei 50-52% der untersuchten CD-Patienten eine Hyposmie (Marek et al., 2018; Herr et al., 2020). Eine Hyposmie wurde somit erstmals als „wahrscheinlich intrinsisches, nicht motorisches Symptom der Dystonie“ bezeichnet (Marek et al., 2018).

Vereinzelte und damit nicht signifikante funktionelle Hyposmie bei Patienten mit CD beobachtet (Marek et al., 2018). Der Schweregrad der CD zeigt keinen Zusammenhang mit der Ausprägung der Riechstörung (Marek et al., 2018).

Der initial diskutierte Einfluss der Botulinum-Neurotoxin (BoNT)-Therapie auf das olfaktorische Epithelium und somit auf den Geruchssinn, hat sich in neuen Studien nicht bestätigt (Marek et al., 2018; Herr et al., 2020). Bei aufeinander abgestimmtem Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Ausbildung und Händigkeit ist eine größere Beeinträchtigung der Studienergebnisse durch diese demographischen Faktoren unwahrscheinlich (Herr et al., 2020).

1.5. Differentialdiagnosen zum Blepharospasmus

Unwillkürliche Bewegungen im Gesichtsbereich treten bei den Dystonievarianten Blepharospasmus, oromandibuläre Dystonie oder eine Kombination beider (Meige-Syndrom), aber ebenso bei Erkrankungen außerhalb des Dystonieformenkreises auf.

Der Hemispasmus fazialis ist eine paroxysmale hyperkinetische Störung der Gesichtsmuskeln, die sich in unwillkürlichen, sich ständig wiederholenden, meist einseitigen Kontraktionen der Gesichtsmuskeln äußern (Zalyalova, 2020). Die primäre Ätiologie basiert auf einem neurovaskulären Kontakt zwischen einem ektatischen Blutgefäß mit dem Nervus facialis (Zalyalova, 2020). Sekundäre Ursachen sind Schlaganfälle oder Gefäßmissbildungen (Angiom) im Bereich des Hirnstamms, Infektionen, Traumata, Tumore oder entzündliche Erkrankung (Hassell et al, 2020).

Faziale Synkinesien sind abnormale unwillkürliche Gesichtsbewegungen, die bei einer langjährigen Fazialisparese durch eine pathologische Reinnervierung auftreten können und die willentliche Gesichtsbewegungen begleiten (Shokri et al., 2021). Bei einer langjährigen Fazialisparese entwickeln ca. 55,5% der Patienten zusätzliche Synkinesien (Salles et al., 2015).

Patienten mit einer dieser beiden Erkrankungen wurden in dieser Dissertation aufgrund der ähnlichen Lokalisation und Behandlung, aber peripherer statt zentraler Genese, als eine Kontrollgruppe gewählt.

1.6. Hypothese und Fragestellung

Diese Arbeit untersucht, ob bei Patienten mit Dystonie eine Riechstörung besteht.

Die zerebralen Strukturen, welche pathophysiologisch mit der Entstehung der Dystonie in Zusammenhang gebracht werden (Basalganglien, Kleinhirn, Teile des Thalamus, Teile des sensomotorischen Kortex) sind gleichzeitig an der Verarbeitung olfaktorischer Reize beteiligt (Herr et al., 2020). Wie oben beschrieben sind Riechstörungen bei anderen Erkrankungen der Basalganglien ein häufiges Symptom.

Ein Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsbild Dystonie und einer Riechstörung ist bisher nur selten untersucht worden. Zwei Studien haben nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI-Wertes eine signifikante Riechstörung bei der Dystonievariante der zervikalen Dystonie (CD) beobachtet (Marek et al., 2018; Herr et al., 2020).

Eine über 100 Patienten umfassende Dystonievariantenübergreifende Studie, die den Zusammenhang zwischen einer Riechstörung und der Erkrankung Dystonie untersucht, liegt zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor. Abgesehen von der CD ist zudem keine andere Dystonievariante isoliert auf die Prävalenz einer Riechstörung untersucht worden.

Auf Grundlage dessen lassen sich für diese Dissertation folgende Hypothesen formulieren:

1. Die signifikant erhöhte Prävalenz einer Riechstörung bei der CD kann reproduziert werden.
2. Das häufigere Auftreten einer Riechstörung bei CD ist auch nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes signifikant.
3. Neben der CD ist auch bei anderen Dystonievarianten (Blepharospasmus, Schreibkrampf, Meige-Syndrom, anderen segmentalen Dystonien, multifokale Dystonie) eine Riechstörung zu erwarten.

Zur Überprüfung dieser Hypothesen wurden die in der Parkinsondiagnostik routinemäßig genutzten Sniffin-Sticks-Tests bei Patienten mit diagnostizierter Dystonie sowie zwei Kontrollgruppen verwendet.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Teilnehmerauswahl

Die Daten wurden im Rahmen einer kontrollierten prospektiven Studie mit dem Evidenzlevel 2b erhoben.

Insgesamt wurden Daten von 238 Patienten ausgewertet. 117 wurden auf Grund einer Variante der Dystonie als Gruppe A zusammengefasst. Als Gruppe B (BoNT-Kontrollgruppe) konnten 28 Patienten mit Hemispasmus fazialis und Einer mit fazialen Synkinesien rekrutiert werden. Die Überlegung war, dass Pat. mit einem Hemispasmus fazialis oder fazialen Synkinesien an teils ähnlichen motorischen Symptomen leiden, ebenfalls mittels BoNT behandelt werden, aber nicht zu den Erkrankungen des extrapyramidalen Systems zählen. Als Gruppe C (gesunde Kontrollgruppe) wurde für demographische Aspekte und die Geruchsidentifikation ein Datensatz von 105 gesunden Kontrollpersonen genutzt.

Die Patienten (der Gruppen A & B) mit den Erkrankungsbildern Dystonie, Hemispasmus fazialis und den fazialen Synkinesien sind 2012 unter der Leitung von Dr. Tobias Wächter im Rahmen der Studie „Multizentrische Evaluation des Effekts von Botulinumtoxin-Therapie auf die Lebensqualität“ an dem Universitätsklinikum Tübingen rekrutiert worden. Das interne Aktenzeichen der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg ist B-F-2012-005.

Die Einschlusskriterien der Gruppen A und B waren (1) eine isolierte Dystonie oder ein Hemispasmus fazialis bzw. faziale Synkinesien, (2) Behandlung mit BoNT und (3) Einwilligungsfähigkeit und Alter > 18 Jahre, bzw. bei Vorliegen einer Betreuung.

Da die Beteiligung freiwillig geschah und keine Testperson nur aufgrund des Geschlechtes, Alters oder anderen demographischen Faktoren aus- oder eingeschlossen werden sollte, war es innerhalb der Gruppen A und B nicht möglich eine Gleichverteilung zu planen.

Es wurden Patienten jedes Behandlungsstadiums eingeschlossen. Um ein großes Spektrum zu erhalten, wurden sowohl Patienten eingeschlossen, deren Erkrankungsbeginn in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter lag.

Ausschlusskriterien waren eine fehlende oder eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit oder nicht-vorliegende Betreuung, akute oder chronische rhinonasale Erkrankungen, bekannte Riechstörungen sowie ein IPS oder atypisches Parkinsonsyndrom. Um ein realistisches Abbild der Gesellschaft zu schaffen, wurden Testpersonen mit Nikotinkonsum nicht ausgeschlossen. Keiner der Patienten gab einen Nikotinkonsum über 20 Zigaretten/Tag an, wodurch die Wahrscheinlichkeit der signifikanten Beeinflussung des Geruchssinnes als gering angesehen wurde.

Bei den Patienten mit Dystonie, Hemispasmus fazialis und dem Patienten mit den fazialen Synkinesien wurden krankheitsbezogene Daten wie z.B. das Alter bei Erkrankungsbeginn, die Erstsymptome, die Behandlungsdauer, ein zusätzlicher Tremor, Komorbiditäten, Einzelheiten zur Medikation, Verhalten auf Alkoholkonsum und die Familienanamnese auf das gleiche Krankheitsbild erhoben.

In diesem Zusammenhang wurden zudem Daten zur Lebensqualität erhoben, die bereits in 4 Papern veröffentlicht wurden und in dieser Arbeit nicht miteinbezogen werden (Weiss et al., 2017 a,b, 2018; Roncoroni et al., 2020).

5.1.1. Patienten mit Dystonie (Gruppe A)

| <u>Anzahl der eingeschlossenen Dystonievarianten</u> | | |
|--|--------|-------------------|
| | Anzahl | Anzahl in Prozent |
| zervikale Dystonie | 73 | 62% |
| Blepharospasmus | 17 | 15% |
| Schreibkrampf | 1 | 1% |
| segmentale Dystonie, Meige Syndrom | 11 | 9% |
| weitere segmentale Dystonien | 14 | 12% |
| multisegmentale Dystonie | 1 | 1% |

Tab.1: Anzahl der eingeschlossenen Dystonievarianten

Insgesamt wurden 117 Patienten mit einer Dystonie eingeschlossen. Als Vertreter der fokalen Dystonie wurden Patienten mit den Varianten der CD, des Blepharospasmus und mit Schreibkrampf eingeschlossen. Zusammen machen sie den Großteil (77,8%) der

untersuchten Dystoniepopulation aus. Mit 73 Patienten und somit 62,4% ist die CD in der Gruppe A am häufigsten vertreten. Inklusive des Meige-Syndroms beinhaltet der Datensatz 21,4% Patienten mit einer segmentale Dystonievariante. Ein Patient wurde bei gleichzeitiger CD und Blepharospasmus als multifokale Dystonie klassifiziert.

111 von 117 Patienten hatten eine primäre Ätiologie der Dystonie. Bei sechs Patienten war die Genese zum Zeitpunkt der Untersuchung unklar. Diese Sechs davon waren klinisch dem zervikalen Dystonie-Typ zuzuordnen.

2.1.2. Patienten mit Hemispasmus fazialis und fazialen Synkinesien (Gruppe B)

Die Patienten mit einem Hemispasmus fazialis oder einer fazialen Synkinesien wurden als Gruppe B oder synonym als BoNT-Kontrollgruppe mit neuromuskulären Erkrankungen ohne Beteiligung der Basalganglien und regelmäßiger BoNT-Therapie ausgewählt.

28 Patienten hatten die Diagnose eines Hemispasmus fazialis. 24 davon hatten eine primäre Ätiologie, ein Patient hatte im Rahmen einer multiplen Sklerose einen Hemispasmus fazialis entwickelt. Bei drei Patienten konnte die Ätiologie anamnestisch und nach Sichtung der Unterlagen nicht eingeordnet werden.

Zudem wurde ein Patient mit fazialen Synkinesien primärer Ätiologie eingeschlossen.

2.1.3. Gesunde Kontrollpersonen (Gruppe C)

Die Daten über die 105 gesunden Teilnehmer der Gruppe C oder synonym gesunde Kontrollgruppe, stammen aus der klinischen Datenbank der Bewegungsambulanz, Abteilung molekulare Neurologie, des Uniklinikums Erlangen, welche im Rahmen routinemäßige Abklärung innerhalb der letzten 10 Jahre erhoben wurden. Sie umfassen das Geschlecht, das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung und Ergebnisse des Geruchsidentifikationstests mittels Sniffin Sticks.

2.2. Geruchstestung mittels Sniffin Sticks

Mittels Sniffin Sticks erfolgte bei den Patienten der Gruppe A und B jeweils eine Testung der Geruchsidentifikation, Geruchswahrnehmungsschwelle sowie Geruchsdiskrimination. Bei der Gruppe C erfolgte isoliert eine Geruchsidentifikationstestung.

Die Geruchstestung mittels Sniffin Sticks wurde 1997 von Kobal et al. eingeführt und prüft die chemosensorische Funktion der Nase (Hummel et al., 2007). Das Nutzen dieser Methode zur Einschätzung der verschiedenen Geruchsleistung ist über die letzten Jahre in allen Altersgruppen und insbesondere bei Bewegungsstörungen, wie beispielsweise dem idiopathischen Parkinson Syndrom, ausführlich geprüft und etabliert worden (Hummel et al., 2007). Mittels dieser drei Untertest ist eine hochsignifikante Unterscheidung zwischen einer normalen Geruchswahrnehmung, einer Hyposmie und einer Anosmie möglich (Wolfenberger et al., 2000).

Die Geruchsprüfung erfolgte in einem neutralen Raum und mit einem Abstand von mindestens einer halben Stunde zur letzten Mahlzeit. Die Untersuchung erfolgte bei geschlossenen Augen oder mit Hilfe einer Augenbinde. Die Geruchsstoffe wurden in Filzstiften präsentiert, welche ca. 2 cm vor beiden Nasenlöchern entfernt, ohne Kappe für ca. 3 Sekunden und einem Abstand von 20-30 Sekunden voneinander dargeboten wurden.

Die Riechtestung erfolgte wenige Minuten vor der Verabreichung des Botulinum-Neurotoxin (BoNT), womit ein Mindestabstand zur vorherigen Botulinumtoxingabe von 75 Tagen (> 10 Wochen) gewährleistet wurde.

2.2.1. Testung der Geruchsidentifikation

Die Geruchsidentifikation erfolgte mit Hilfe von 16 Filzstiften mit jeweils unterschiedlichem Geruch sowie einer Auswahl von 3 Möglichkeiten, wonach der Geruchsstoff riechen könnte. Zu den Riechstoffen in diesem Test gehörten Ananas, Banane, Apfel, Zimt, Leder, Zitrone, Orange, Süßholz, Terpentin, Pfefferminze, Gewürznelke, Knoblauch, Kaffee, Rose, Anis und Fisch (Mackay-Sim et al, 2006). Die verschiedenen

Möglichkeiten wurden mehrfach vorgelesen und eventuelle Unklarheiten über die Begrifflichkeiten zuvor erfragt. Je nachdem, ob der Geruch korrekt erkannt und benannt wurde, wurde dies als Punkt vermerkt. Dem entsprechend erhielt eine Testperson, welche alle 16 Gerüche der richtigen Auswahlmöglichkeit zuordnen konnte, 16 Punkte und Jemand, der keinen richtig zugeordnet hatte, 0 Punkte.

2.2.2. Testung der Geruchswahrnehmungsschwelle

Die Testung der Geruchswahrnehmungsschwelle erfolgte mit n-Butanol, welches bis zu 16fach verdünnt wurde (Hummel et al., 2007). Dem Patienten wurde als Ausgangsgeruch der Filzstift mit dem geringsten Zusatz von Lösungsmittel präsentiert. Im ersten Schritt musste der Patient den unverdünnt geruchshaltigen Stift neben zwei ausschließlich mit Lösungsmittel versetzten Stiften erkennen. Die Reihenfolge war hierbei zufällig. Je nachdem, ob der Geruchsstoff neben dem geruchsneutralen Lösungsmittel erkannt wurde, wurde als nächstes ein Geruchsstoff in höherer oder niedriger Konzentration gewählt. Wurde der geruchshaltige Stift in zwei aufeinanderfolgenden Versuchen korrekt identifiziert, wurde eine höhere Verdünnung gewählt und der Test in gleicher Form wiederholt. An dem Punkt, an dem die Testperson den geruchsstofftragenden Stift nicht mehr von den anderen beiden Stiften unterscheiden konnte, erfolgte eine erneute Testung der zuletzt wahrgenommenen Verdünnung. Je nach dem, bei welcher Verdünnung dies noch möglich war, wurde dies als Geruchswahrnehmungsschwelle klassifiziert und ein dementsprechender Wert von 0 bis 16 vermerkt. Ein Wert von 16 entsprach der größtmöglichen Verdünnung des Geruchsstoffes.

2.2.3. Testung der Geruchsdiskrimination

Zur Testung der Geruchsdiskrimination wurden Triplet-Stifte verwendet, welche in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert wurden. Hierbei wurden zwei gleiche und ein unterschiedlicher Geruchsstoff genutzt. Die in diesem Test enthaltenen Geruchsstoffe waren: Butanol, Isoamylacetat, Anethol, Limonen, Carvon, Eugenol, Dihydrosesquioxin,

Acetaldehyd, Citronellal, Pyridin, Eukalyptol, Dipyridyl und Octylacetat in verschiedenen gemischten Paaren (Mackay-Sim 2006). Die Patienten wurden gebeten festzustellen, welcher Geruch sich von den anderen Beiden unterscheidet. Bei 16 Triplets konnte auch hier ein Wert zwischen 0 und 16 erreicht werden, wobei 16 bedeutete, dass alle Geruchsstoffe korrekt als gleich oder unterschiedlich erkannt wurden.

2.2.4. Auswertungsmöglichkeiten der Ergebnisse durch Sniffin Sticks

Die einzelnen Testungen der Geruchswahrnehmungsschwelle, der Geruchsdiskrimination und Geruchsidentifikation können einzeln ausgewertet oder zu einem TDI-Score (threshold-discrimination-identification) zusammengefasst ausgewertet werden (Hummel et al., 2007).

Um den verstärkten Einfluss einzelner Faktoren auf eine Testvariable identifizieren zu können, ist eine Betrachtung der einzelnen Tests notwendig. So wirkt sich beispielsweise das Alter besonders auf die Geruchswahrnehmungsschwelle aus (Hummel et al., 2007).

Der TDI-Wert wird aus der Summe der drei Tests für die Geruchswahrnehmungsschwelle, der Geruchsdiskrimination und Geruchsidentifikation gebildet und kann somit geringe Abweichungen ausgleichen und ein Abbild der Geruchsqualitäten darstellen (Hummel et al., 2007).

Es gibt zum einen eine altersunspezifische Grenze, bei der jeder Patient, der einen TDI-Punktwert unter 30 erreicht, als „hyposmisch“ gilt (Hummel et al., 2007).

Zum anderen werden dem Alter und teils dem Geschlecht angepasste Werte genutzt, die helfen, die individuelle olfaktorische Fähigkeiten einzuschätzen und eine Riechstörung zu bestimmen (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007).

Die Patienten wurden nach dem Alter in vier Gruppen aufgeteilt, die die Ausgangswerte für die Beurteilung der jeweiligen Altersgruppe darstellen (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007). TDI-Ergebnisse unter die zehnten Perzentile der Ausgangswerte der erfassten Normalbevölkerung werden als Hyposmie gewertet (Hummel et al., 2007). Als

Ausgangswerte werden in der Praxis zwei große Beobachtungsstudien mit TDI-Werten der gesunden Allgemeinbevölkerung genutzt.

Zum einem werden die 2000 veröffentlichten Werte von Kobal et al. genutzt, um die zehnte Perzentile für die entsprechende Altersgruppe zu berechnen.

Altersabhängige TDI-Grenzwerte nach Kobal et al.

| <i>Altersgruppe</i> | <i>TDI-Grenze zwischen Hyposmie und Normosmie</i> |
|---------------------|---|
| < 15 Jahren | 24,5 |
| 16 – 35 Jahre | 30,3 |
| 36 – 55 Jahre | 28,8 |
| > 55 Jahre | 27,5 |

Tab.2: Altersabhängige TDI-Grenzwerte nach Kobal et al.; TDI = threshold-discrimination-identification; Tabelle nach Kobal et al, 2000

Insbesondere in Hinblick auf Patienten über dem 55 Lebensjahr basieren die auf einer geringen Anzahl (N = 30) von gesunden Testpersonen (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007).

Zum anderen wurden 2007 Daten von 3000 gesunden Probanden von Hummel et al. zur Berechnung des alters- und geschlechtsabhängigen Geruchsinnes genutzt.

Altersabhängige TDI-Grenzwerte nach Hummel et al.

| <i>Altersgruppe</i> | <i>TDI-Grenze zwischen Hyposmie und Normosmie für Frauen</i> | <i>TDI-Grenze zwischen Hyposmie und Normosmie für Männer</i> |
|---------------------|--|--|
| 5 - 15 Jahre | 24,90 | 23,80 |
| 16 – 35 Jahre | 30,50 | 29,50 |
| 36 – 55 Jahre | 28,75 | 24,95 |
| > 55 Jahre | 19,05 | 19,75 |

Tab.3: Altersabhängige TDI-Grenzwerte nach Hummel et al.; TDI = threshold-discrimination-identification; Tabelle nach Hummel et al., 2007

Da sich die Dystonie vor allem in der vierten und fünften Lebensdekade manifestiert und damit in dieser Arbeit insbesondere Daten von Patienten über dem 55. Lebensjahr ausgewertet werden, erfolgt primär eine Auswertung nach den von Hummel et al. erhobenen Daten, bei denen 282 gesunde Testpersonen als Grundlage für die Werte von > 55-Jährigen gesammelt wurden (Hummel et al., 2007). Die Einteilung in vier Altersgruppen, die Kobal et al. sieben Jahre zuvor vorgenommen hatte, wurde beibehalten (Hummel et al., 2007). Entsprechend den Beobachtungen wurden die Ergebnisse zusätzlich nach dem Geschlecht unterschieden (Hummel et al., 2007).

Im Detail trifft die Definition für eine Riechstörung bei den weiblichen Patientinnen unter 15 Jahren ab einem TDI-Wert von unter 24,9 Punkten, bei den von 16- bis 35-Jährigen ab Werten unter 30,5 Punkten, für die Altersgruppe von 36 bis 55 Jahren ab Werten unter 28,75 Punkten und bei Patientinnen über 55 Jahren ab 19,05 Punkten zu (Hummel et al., 2007).

Für männliche Patienten ist bei einem Alter unter 15 Jahren ab einem TDI-Wert von unter 23,8 Punkten, bei den von 16- bis 35-Jährigen ab Werten unter 29,5 Punkten, für die Altersgruppe von 36 bis 55 Jahren ab Werten unter 24,75 Punkten und bei Patienten über 55 Jahren ab 19,75 Punkten eine Riechstörung anzunehmen (Hummel et al., 2007).

Der prägnanteste TDI-Unterschied zwischen den Geschlechtern ist im Alter zwischen 16-55 Jahren zu beobachten (Hummel et al., 2007).

Da in dieser Arbeit die TDI-Werte ohne Dezimalstellen aufgenommen wurden, werden die TDI-Grenzwerte zur Auswertung entsprechend den geltenden Regeln auf- oder abgerundet.

Ab Werten unter 15 Punkten spricht man in jeder Altersgruppe und bei beiden normativen Datensätzen von einer „funktionellen Anosmie“ (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007).

2.3. Fehlende Daten oder Werte

Von allen 251 Teilnehmern lagen die Daten zur Diagnose und dem Geschlecht vor.

Bei den statistisch grundlegenden Daten waren weitere einzelne Daten weder anamnestisch noch durch die vorliegenden Befunde zu eruieren oder wurden akzidentiell nicht erfasst.

fehlende demographische Daten

| | <i>Gruppe A</i> | | <i>Gruppe B</i> | | <i>Gruppe C</i> | |
|------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | <i>gültig</i> | <i>fehlend</i> | <i>gültig</i> | <i>fehlend</i> | <i>gültig</i> | <i>fehlend</i> |
| <i>Alter bei der Untersuchung</i> | 117 | 0 | 29 | 0 | 104 | 1 |
| <i>Alter bei Erkrankungsbeginn</i> | 116 | 1 | 26 | 3 | - | - |
| <i>Ätiologie</i> | 111 | 6 | 26 | 3 | - | - |
| <i>BoNT in Jahren</i> | 101 | 16 | 26 | 6 | - | - |

Tab. 4: fehlende demographische Daten; A = Patienten mit Dystonie, B = Kontrollgruppe mit BoNT-Therapie, C = gesunde Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

Bei den Geruchstestungen mittels Sniffin Sticks konnten bei allen 251 Teilnehmern Ergebnisse bei der Geruchsidentifikation erhoben werden. Bei den gesunden Teilnehmern der Gruppe C wurden die Testungen zur Geruchswahrnehmungsschwelle und Geruchsdiskrimination nicht durchgeführt, weshalb der TDI-Wert nicht berechnet werden konnte. In Gruppe A und B haben Patienten die Testungen teils abgebrochen oder die Ergebnisse waren nicht auswertbar.

fehlende Werte in den Geruchstestungen

| | <i>Gruppe A</i> | | <i>Gruppe B</i> | | <i>Gruppe C</i> | |
|------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | <i>gültig</i> | <i>fehlend</i> | <i>gültig</i> | <i>fehlend</i> | <i>gültig</i> | <i>fehlend</i> |
| <i>Geruchsidentifikation</i> | 117 | 0 | 29 | 0 | 105 | 0 |
| <i>Geruchswahrnehmungsschwelle</i> | 110 | 7 | 29 | 0 | - | - |
| <i>Geruchsdiskrimination</i> | 116 | 1 | 29 | 0 | - | - |
| <i>TDI</i> | 109 | 8 | 29 | 0 | - | - |

Tab.5: fehlende Werte in den Geruchstestungen; A = Patienten mit Dystonie, B = Kontrollgruppe mit BoNT-Therapie, C = gesunde Kontrollgruppe, TDI = threshold-discrimination-identification, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

Bei fehlenden Werten wurden die Patienten nicht mit in die jeweilige Berechnung und oder Statistik aufgenommen.

2.4. Aufklärung und Einverständnis

Die Geruchstestung erfolgte nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Ziel und Ablauf der Studie, Risiken, eventuelle Nebenwirkungen, Freiwilligkeit der Teilnahme und Anonymisierung. Die Studie wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und den Regeln und Anforderungen der lokalen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen durchgeführt.

2.5. Statistische Auswertung

Für die statistischen Berechnungen wurde das Programm SPSS Version 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

Bei den demographischen Daten mit der Gesamtteilnehmeranzahl von 251 wurde zu Testung der Normalverteilung der der Daten der Quantil-Quantil-Plot-Test verwendet. Hierbei zeigte sich in dem Trendbereinigten Q-Q-Diagramm, dass einzig beim Alter bei Erkrankung und Alter bei Erkrankungsbeginn nur wenige Abweichungen im Bereich der Minimal- und Maximalwerte auftraten, sodass bei diesen Daten eine annähernde Normalverteilung ohne Ausreißer angenommen wird. Die Überprüfung der Varianzhomogenität erfolgte mit dem Levene-Test.

Bei metrischen und varianzhomogenen Daten wurde für eine Berechnungen mit zwei Gruppen ein T-Test für unabhängige Stichproben und bei mehr als zwei Stichproben die einfaktorielle ANOVA gewählt. Zur genaueren Analyse signifikanter Auffälligkeiten wurde die Bonferroni post-hoc Testung genutzt.

Bei der Verletzung der Varianzhomogenität, wie beispielsweise bei der Auswertung der Altersunterschiede zum Zeitpunkt der Untersuchung innerhalb der Gruppen, wurde

zusätzlich die Welch-ANOVA und die Games-Howell post-hoc-Testung durchgeführt. Das Signifikanzlevel wurde bei 0,05 festgesetzt.

Die weiteren Daten sind sowohl nach dem Quantil-Quantil-Plot-Test als auch nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normal verteilt, weshalb nichtparametrische Tests wie der Mann-Whitney-U-Test bei zwei Stichproben und der Kruskal-Wallis-Test bei mehr als zwei Gruppen zur Auswertung der Daten gewählt wurden.

Auch hier wurde eine Signifikanz bei Ergebnissen unter 0,05 festgesetzt. Aufgrund der geringen Patientenanzahl von 29 in der Gruppe B, ist bei Berechnungen mit dieser Patientenanzahl die exakte Signifikanz aussagekräftiger als die asymptotische Signifikanz. Wenn die exakte Signifikanz nicht berechnet werden konnte, wurde auf die asymptotische Signifikanz zurückgegriffen.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit vorherigen Studienergebnissen und unter der Annahme, dass parametrische Tests gegenüber Abweichung von der Normalverteilung stabil genug sind, wurden Mittelwerte und Standardabweichung der Geruchstestungen gebildet und im Diskussionsteil genutzt. Der p-Wert wurde anhand eines zweiseitigen t-Tests ermittelt. Für die Signifikanz wurde standardisiert angekommen, dass p kleiner als 0,05 sein muss.

Für die multiplen linearen Regressionsanalysen wurden nur Variablen genutzt, welche alle Voraussetzungen dafür erfüllten. Werte gleich oder unter 0,05 wurden als signifikant angenommen. Auf Grund fehlender Normalverteilung, nominalen Variablen oder Heteroskedastizität der Variablen konnte bei multiplen möglichen Einflussfaktoren wie beispielsweise die Einnahme einer bestimmten Medikation keine linearen Regressanalysen durchgeführt werden.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Deskriptive Statistik der demographischen Daten

Für die Datenerhebung wurde die Riechfähigkeit von 251 Testpersonen überprüft und nach Diagnosen in drei Gruppen aufgeteilt.

In Bezug auf den gesamten Datensatz sind 149 Teilnehmer weiblichen und 102 männlichen Geschlechtes.

Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen

| | | Geschlecht | | | |
|---------|--|------------|-------------------|----------|-------------------|
| | | weiblich | | männlich | |
| Gruppen | | Anzahl | Anzahl in Prozent | Anzahl | Anzahl in Prozent |
| A | | 81 | 69,2% | 36 | 30,8% |
| B | | 16 | 55,2% | 13 | 44,8% |
| C | | 52 | 49,5% | 53 | 50,5% |

Tab. 6: Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen; A = Patienten mit Dystonie, B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, C = gesunde Kontrollgruppe

69,2% der Patienten der Gruppe A (mit diagnostizierter isolierter Dystonie) und 55,2% der Gruppe B (Kontrollgruppe 1 mit BoNT-Therapie mit Hemispasmus facialis und fazialer Synkinesien) waren weiblich.

Bei der gesunden Kontrollgruppe (C) war die Geschlechterverteilung vorbestimmt und grob ausgeglichen.

Geschlechterverteilung innerhalb der Diagnosen

| | Geschlecht | | | |
|------------------------------------|------------|-------------------|----------|-------------------|
| | weiblich | | männlich | |
| | Anzahl | Anzahl in Prozent | Anzahl | Anzahl in Prozent |
| zervikale Dystonie | 47 | 64,4% | 26 | 35,6% |
| Blepharospasmus | 12 | 70,6% | 5 | 29,4% |
| Schreibkrampf | 0 | - | 1 | 100,0% |
| segmentale Dystonie, Meige Syndrom | 10 | 90,9% | 1 | 9,1% |
| weitere segmentale Dystonien | 11 | 78,6% | 3 | 21,4% |
| multisegmentale Dystonie | 1 | 100,0% | 0 | - |
| Hemispasmus facialis | 15 | 53,6% | 13 | 46,4% |
| Fazialis synkinesien | 1 | 100,0% | 0 | - |
| gesunde Kontrollprobanden | 52 | 49,5% | 53 | 50,5% |

Tab.7: Geschlechterverteilung innerhalb der Diagnosen

In dem Datensatz sind für die multisegmentale Dystonie und die fazialen Synkinesien jeweils nur ein männlicher und für den Schreibkrampf ein weiblicher Patient eingeschlossen worden, sodass für diese drei Diagnosen keine Aussage über eine Verteilung des Geschlechtes möglich ist.

Bei der CD, dem Blepharospasmus, dem Meige Syndrom, den nicht dem Meige-Syndrom entsprechenden segmentalen Dystonien und dem Hemispasmus facialis haben mehr weibliche Patienten an den Geruchstestungen teilgenommen.

Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

| | Mittelwert | Min | Max | Std.-abweichung | 95,0% Untere KG für Median | 95,0% Obere KG für Median | Fehlend |
|---|------------|-----|-----|-----------------|----------------------------|---------------------------|---------|
| A | 59,7 | 23 | 83 | 12,74 | 57 | 65 | 0 |
| B | 62,7 | 42 | 77 | 9,59 | 62 | 71 | 0 |
| C | 64,1 | 21 | 82 | 10,79 | 65 | 69 | 1 |

Tab.8: Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung; A = Patienten mit Dystonie, B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, C = gesunde Kontrollgruppe, N = Anzahl, Std. = Standard, Min = Minimum, Max = Maximum

Die Patienten waren zu Zeitpunkt der Untersuchung in der Gruppe A im Mittelwert am jüngsten (M = 59,7 Jahre, SD =12,74) und in der Gruppe C am ältesten (M = 64,1 Jahre, SD = 10,78). Das Alter bei Untersuchung der Gruppe B lag im Mittelwert zwischen den zwei anderen Gruppen (M 62,7 Jahre, SD = 9,59).

Die Altersspanne war in den Gruppen A und C ähnlich groß und bei Gruppe B kleiner. Ergänzt man die Variable des Alters zusätzlich mit dem Geschlecht, waren beide Geschlechter in allen Altersklassen ähnlich vertreten.

Einfache und Welch-ANOVA: Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

| | Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F | Sig. |
|-----------------------|--------------|-----|---------------------|-------|-------------|
| Zwischen den Gruppen | 1068,052 | 2 | 534,026 | 3,949 | ,020 |
| Innerhalb der Gruppen | 33400,032 | 247 | 135,223 | | |
| Gesamt | 34468,084 | 249 | | | |

Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

| | Statistik ^a | df1 | df2 | Sig. |
|-------|------------------------|-----|--------|-------------|
| Welch | 3,802 | 2 | 85,538 | ,026 |

^a. Asymptotisch F-verteilt

Tab.9: Einfache und Welch-ANOVA: Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung; df = degrees of freedom/Freiheitsgrad, F = F-Wert, Sig. = Signifikanz

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung unterschied sich statistisch sowohl in der einfachen und in der Welch-ANOVA signifikant zwischen zwei oder mehr Gruppen, einfache ANOVA: $F(2,247) = 3,949$, $p = 0,02$; Welch-ANOVA: $F(2,85,538) = 3,802$, $p = 0,026$.

Bonferroni und Games-Howell post-hoc Testung des Altersunterschiedes
zum Zeitpunkt der Untersuchung

Abhängige Variable: Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

| | (I) | (J) | Mittelwertdifferenzen | | | 95% Konfidenzintervall | |
|--------------|-----|-----|-----------------------|-------------|-------|------------------------|------------|
| | | | z (I-J) | Std.-Fehler | Sig. | Untergrenze | Obergrenze |
| Bonferroni | A | C | -4,361* | 1,567 | ,017 | -8,14 | -,58 |
| | | B | -2,955 | 2,412 | ,665 | -8,77 | 2,86 |
| | C | A | 4,361* | 1,567 | ,017 | ,58 | 8,14 |
| | | B | 1,406 | 2,442 | 1,000 | -4,48 | 7,29 |
| | B | A | 2,955 | 2,412 | ,665 | -2,86 | 8,77 |
| | | C | -1,406 | 2,442 | 1,000 | -7,29 | 4,48 |
| Games-Howell | A | C | -4,361* | 1,583 | ,017 | -8,10 | -,62 |
| | | B | -2,955 | 2,135 | ,356 | -8,10 | 2,19 |
| | C | A | 4,361* | 1,583 | ,017 | ,62 | 8,10 |
| | | B | 1,406 | 2,071 | ,777 | -3,60 | 6,41 |
| | B | A | 2,955 | 2,135 | ,356 | -2,19 | 8,10 |
| | | C | -1,406 | 2,071 | ,777 | -6,41 | 3,60 |

*: Die Mittelwertdifferenz ist in Stufe 0.05 signifikant.

Tab.10: Bonferroni und Games-Howell post-hoc Testung des Altersunterschiedes zum Zeitpunkt der Untersuchung; A = Patienten mit Dystonie, B = Kontrollgruppe mit BoNT-Therapie, BoNT = Botulinum-Neurotoxin-Therapie, C = gesunde Kontrollgruppe, Std. = Standard, Sig. = Signifikanz

Sowohl die Bonferroni als auch die Games-Howell post-hoc Testung zeigten einen signifikanten Unterschied von 4,28 Jahren ($p < 0,05$) im Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen der Gruppe A und der Kontrollgruppe C, $p = 0,017$.

Ungepaarter T-Test: Alter bei Erkrankungsbeginn bei A & B

| | | N | Mittelwert | Std. - Abweichung | Standard- fehler des Mittelwertes |
|--------------------------------|---|-----|------------|----------------------|---|
| Alter bei Erkrankungsbeginn | A | 116 | 45,22 | 16,226 | 1,507 |
| | B | 26 | 50,27 | 15,866 | 3,112 |

Tab.11.1: Ungepaarter T-Test - Gruppenstatistik: Alter bei Erkrankungsbeginn bei A & B; A = Patienten mit Dystonie, B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, N = Anzahl, Std. = Standard

Der Mittelwert des Alters zum Erkrankungsbeginn war mit $45,22 \pm 16,226$ Jahre in der Gruppe A geringer als in der Gruppe B ($M = 50,27$, $SD = 15,866$).

| | | Levene-Test der Varianz- gleichheit | | t-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|---|-------------|-------------------------------------|------|-----------------------|------------------------|--|----------------------------------|-----------------|----------------|
| | | | | Signifikanz | | | | 95% Konfidenzintervall der Differenz | | | |
| | | F | Sig. | T | df | Ein- seitiges p | Zwei- seitiges p | Mittlere Differenz | Differenz für Std.- fehler | Unterer Wert | Oberer Wert |
| Alter bei Erkrankungs- beginn | Varianzen sind gleich | ,734 | ,393 | -1,4 | 140 | ,076 | ,152 | -5,05 | 3,51 | -11,99 | 1,88 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | -1,5 | 37,6 | ,076 | ,152 | -5,05 | 3,46 | -12,05 | 1,95 |

Tab.11.2: Ungepaarter T-Test - Stichprobenauswertung: Alter bei Erkrankungsbeginn bei Gruppe A & B; A = Patienten mit Dystonie, B = Kontrollgruppe mit BoNT-Therapie, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, F = F-Wert, Sig. = Signifikanz, T = T-Wert, df = degrees of freedom/Freiheitsgrad

Bei einer Signifikanz von 0,393 für eine Gleichheit der Varianzen im Levene-Test war von einer Varianzhomogenität auszugehen.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Alter bei Erkrankungsbeginn zwischen den Gruppen A und B, $T(140) = -1,4$, $p = 0,152$.

BoNT-Therapiedauer in den Gruppen A und B

| BoNT Therapie in Jahren | | | | | |
|-------------------------|------------|-----------------------------------|---------|---------|---------|
| | Mittelwert | Standardfehler des Mittelwerts | Minimum | Maximum | Fehlend |
| A | 9 | 1 | 0 | 23 | 16 |
| B | 8 | 1 | 0 | 17 | 6 |

Tab.12: BoNT-Therapiedauer in den Gruppen A und B; A = Patienten mit Dystonie,
B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

Die Patienten der Gruppe A wurden im Mittel neun und in B acht Jahre vor der Geruchstestung mit BoNT therapiert. In der Gruppe A wurde ein Patient maximal seit 23 Jahren und in der Gruppe B maximal 17 Jahre mit Botulinum-Neurotoxin behandelt. Ebenso wurden in beiden Gruppen vereinzelt Patienten eingeschlossen, die nachfolgend an die Riechtestungen erstmalig mit BoNT behandelt wurden.

Für die weiteren Auswertungen wurden die Patienten nach dem Vorbild von Kobal et al. in vier verschiedene Altersgruppen eingeordnet. Die Gruppen wurden von 0-15 Jahren, von 16-35 Jahren, von 36-55 Jahren und die dritte Gruppe ab 55 Jahre definiert.

Hierbei zeigte sich, dass kein Patient unter 15 Jahren in den Datensätzen aufgenommen wurde.

Insgesamt fünf Patienten waren zwischen 16 und 35 Jahren alt. Entsprechend der Diagnose wurden drei der Gruppe A und zwei der Gruppe C zugeordnet. Patienten der Gruppe B waren in der Altersgruppe zwischen 16 und 35 Jahren nicht vertreten.

In dem Datensatz waren insgesamt 63 Patienten im Alter zwischen 36 und 55 Jahren. 41 Patienten waren der Gruppe A, sieben der Gruppe B und 15 der Gruppe C zuzuordnen.

69,3 % (N = 174) des gesamten Datensatzes waren zum Zeitpunkt der Untersuchung über 55 Jahre alt. 65 Patienten waren der Gruppe A, 22 B und 87 C zugeordnet.

3.1.2. Deskriptive Statistik der Riechtestungen

Für die Geruchsidentifikation wurden die Ergebnisse aller drei Gruppen miteinander verglichen. Für die Geruchswahrnehmungsschwelle, die Geruchsdiskrimination und den TDI lagen Daten von den Patienten der Gruppen A und B vor.

3.2. Ergebnisse der Geruchstestungen

3.2.1. Geruchsidentifikation

In der folgenden Graphik wurde dargestellt, wie viele Patienten pro Gruppe wie viele Gerüche korrekt identifizieren konnten. Das Maximum der zu identifizierenden Gerüche lag bei 16 erkennbaren Gerüchen, wohingegen das Minimum bei null korrekt benannten Gerüchen festgesetzt war.

Geruchsidentifikation – graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent

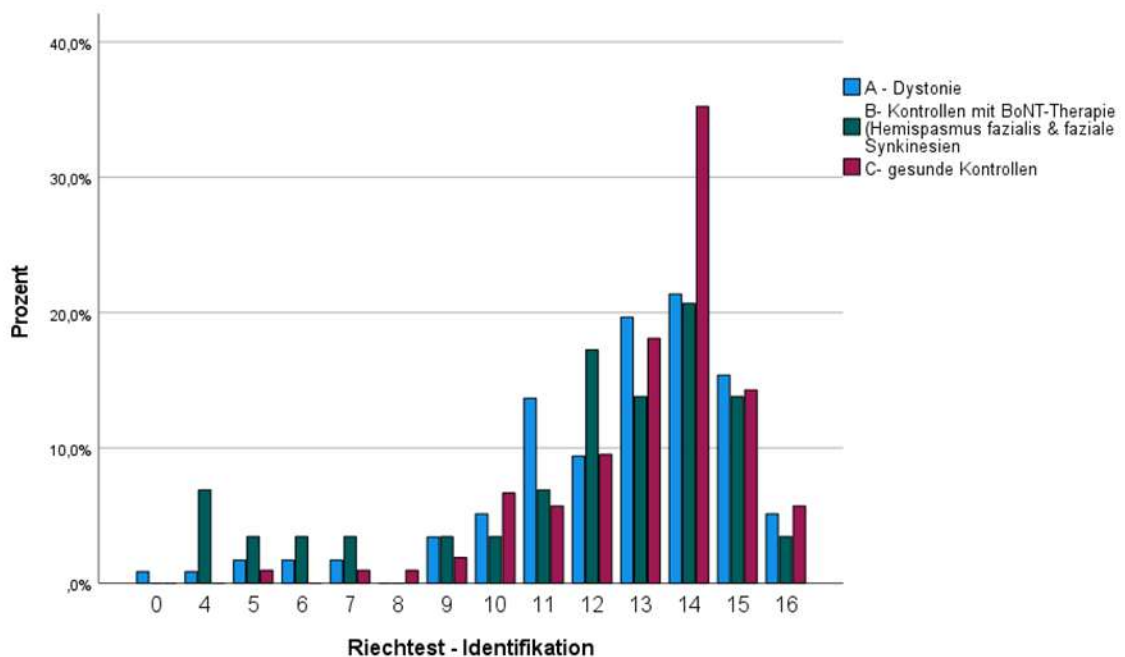


Abb.4: Geruchsidentifikation – graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent; 0 = keine Identifikation von Gerüchen, 16 = alle Gerüche korrekt identifiziert

Graphisch war zu erkennen, dass die unteren Werte der Geruchsidentifikation von den Gruppen A und B bestimmt wurden, wohingegen der größte Prozentsatz der Gruppe C 14 Gerüche korrekt identifiziert hatte.

Geruchsidentifikation – alle Gruppen - Kruskal-Wallis-Test:

Ränge

| | Gruppe | N | Mittlerer Rang |
|-----------------------|--------|-----|----------------|
| Geruchsidentifikation | A | 117 | 120,49 |
| | C | 105 | 137,13 |
| | B | 29 | 107,93 |
| | Gesamt | 251 | |

Tab.13.1: Geruchsidentifikation – alle Gruppen - Kruskal-Wallis-Test - Ränge; A = Patienten mit Dystonie, B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, C = gesunde Kontrollgruppe, N = Anzahl

Teststatistiken^{a,b,c}

| Geruchsidentifikation | |
|-----------------------|-------|
| Kruskal-Wallis-H | 5,098 |
| df | 2 |
| Asymp. Sig. | ,078 |

^a. Kruskal-Wallis-Test

^b. Gruppenvariable: PATvsCONTR

^c. Einige oder alle exakten Statistiken können nicht berechnet werden, da nicht genügend Speicherplatz vorhanden ist.

Tab.13.2: Geruchsidentifikation – alle Gruppen - Kruskal-Wallis-Test - Statistik; df = degrees of freedom/Freiheitsgrad, Asymp. Sig. = Asymptomatische Signifikanz

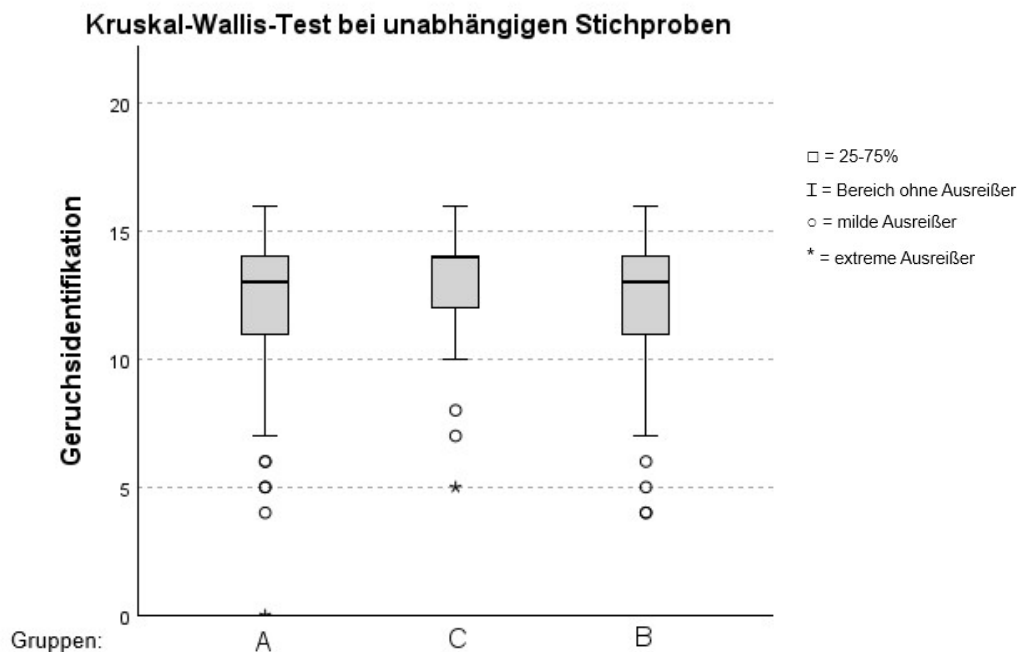


Abb.5: Geruchsidentifikation – alle Gruppen - Kruskal-Wallis-Test – Grafik- Box-Whisker-Plot; A = Patienten mit Dystonie, B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, C = gesunde Kontrollgruppe, 0 = keine Identifikation von Gerüchen, 16 = alle Gerüche korrekt identifiziert

Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Rängen der Geruchsidentifikation zwischen allen drei Gruppen, Asymptomatische Signifikanz = 0,78. In Gruppe A (1,5xIQR) und Gruppe B(3xIQR) ergab sich jeweils ein milder Ausreißer. In Gruppe C zeigte sich ein extremer Ausreißer(>3xIQR).

Geruchsidentifikation – Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe

- Mann-Whitney-U-Test:

| | Gruppen | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|-----------------------|---------|-----|----------------|-----------|
| Geruchsidentifikation | A | 117 | 74,98 | 8772,50 |
| | B | 29 | 67,53 | 1958,50 |
| | Gesamt | 146 | | |

Tab.14.1: Geruchsidentifikation – Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test – Ränge: A = Patienten mit Dystonie, B = Kontrollen mit BoNT-Therapie, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, N = Anzahl

Teststatistiken^a

| Geruchsidentifikation | |
|--------------------------|-------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 1523,500 |
| Wilcoxon-W | 1958,500 |
| Z | -,858 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,391 |
| Exakte Sig. (2-seitig) | ,393 |
| Exakte Sig. (1-seitig) | ,197 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,001 |

^a. Gruppenvariable: Gruppe A und B

Tab.14.2: Geruchsidentifikation – Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test – Statistik: BoNT = Botulinum-Neurotoxin, Z = Z-Wert, Asymp. Sig. = Asymptomatische Signifikanz, Sig. = Signifikanz

Bei den Ergebnissen der Geruchsidentifikation zwischen der Gruppe A und B zeigte sich kein signifikanter Unterschied, $U = 1523,5$, $Z = -0,858$, $p = 0,393$.

Geruchsidentifikation – Dystonie und gesunde Kontrollgruppe
- Mann-Whitney-U-Test:

| | Gruppen | N | Mittlerer Rang |
|-----------------------|---------|-----|----------------|
| Geruchsidentifikation | A | 117 | 104,51 |
| | C | 105 | 119,29 |
| | Gesamt | 222 | |

Tab.15.1: Geruchsidentifikation – Dystonie und gesunde Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test - Ränge: A = Patienten mit Dystonie, C = gesunde Kontrollgruppe, N = Anzahl

Teststatistiken^{a,b}

| | Geruchsidentifikation |
|------------------------|-----------------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 5325,000 |
| Wilcoxon-W | 12228,000 |
| Z | -1,741 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,082 |

^a Gruppenvariable: Gruppe A und C

^b Einige oder alle exakten Statistiken können nicht berechnet werden, da nicht genügend Speicherplatz vorhanden ist.

Tab.15.2: Geruchsidentifikation – Dystonie und gesunde Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test - Statistik: Z = Z-Wert, Asymp. Sig. = Asymptomatische Signifikanz, Sig. = Signifikanz

Zwischen der Gruppe A und C zeigte sich in der Geruchsidentifikationsfähigkeit kein signifikanter Unterschied, $U = 5325,0$, $Z = -1,741$, $p = 0,082$.

Geruchsidentifikation – BoNT- und gesunde Kontrollgruppe
- Mann-Whitney-U-Test:

| | Gruppen | N | Mittlerer Rang |
|-----------------------|---------|-----|----------------|
| Geruchsidentifikation | C | 105 | 70,84 |
| | B | 29 | 55,40 |
| | Gesamt | 134 | |

Tab.16.1: Geruchsidentifikation – BoNT- und gesunde Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test - Ränge: B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, C = gesunde Kontrollgruppe, N = Anzahl

Teststatistiken^a

| | Geruchsidentifikation |
|--------------------------|-----------------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 1171,500 |
| Wilcoxon-W | 1606,500 |
| Z | -1,938 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,053 |
| Exakte Sig. (2-seitig) | ,052 |
| Exakte Sig. (1-seitig) | ,026 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,000 |

^a. Gruppenvariable: Gruppe C und B

Tab.16.2: Geruchsidentifikation – BoNT und gesunde Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test - Statistik: BoNT = Botulinum-Neurotoxin, Z = Z-Wert, Asymp. Sig. = Asymptomatische Signifikanz, Sig. = Signifikanz

Die Daten für die Geruchsidentifikation zwischen den beiden Kontrollgruppen B und C waren nicht signifikant unterschiedlich, $U = 1171,5$, $Z = -1,938$, $p = 0,052$.

Zusammenfassend zeigten sich weder im Kruskal-Wallis-Test noch in den einzelnen Vergleichen mittels Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede in der Geruchsidentifikation zwischen allen drei Gruppen.

3.2.2. Geruchswahrnehmungsschwelle

Geruchswahrnehmungsschwelle – graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent

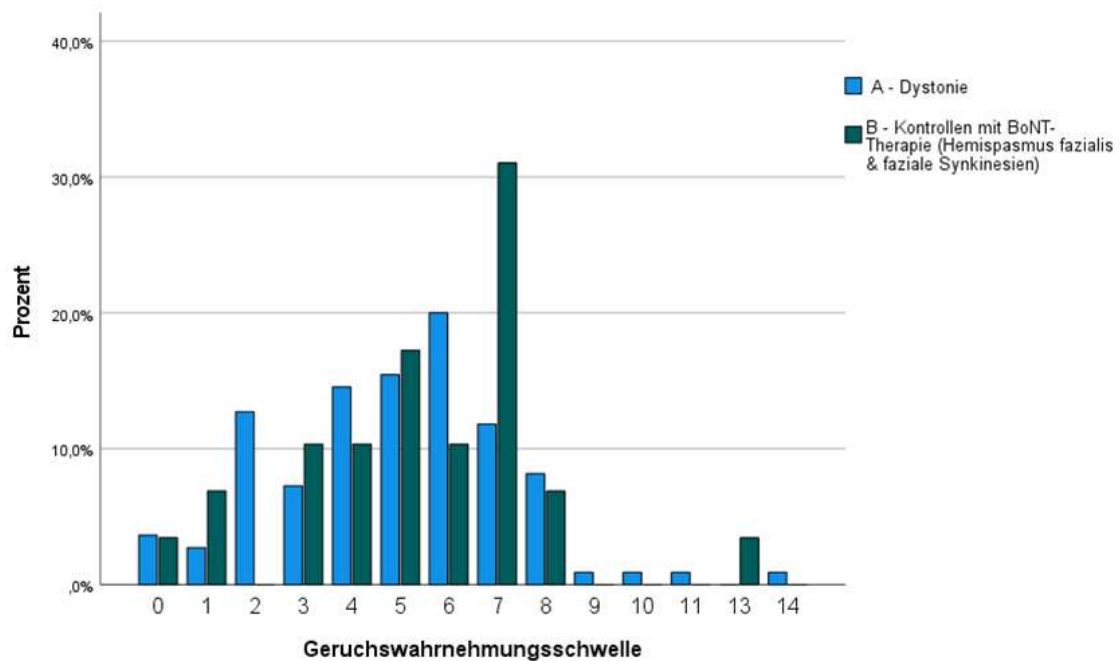


Abb.6: Geruchswahrnehmungsschwelle – graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent; 0 = keine Wahrnehmung von Gerüchen, 16 = Gerüche in höchster Verdünnung wahrgenommen

In der graphischen Darstellung war zu erkennen, dass der maximal erreichte Wert einer 14fachen Verdünnung des Geruches entspricht und von einem Patienten der Gruppe A wahrgenommen wurde. In der Verteilung fiel eine höhere Präsenz der Gruppe B im mittleren Wertebereich auf.

Geruchswahrnehmungsschwelle – Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe

- Mann-Whitney-U-Test:

| | Gruppen | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|-----------------------------|---------|-----|----------------|-----------|
| Geruchswahrnehmungsschwelle | A | 110 | 68,15 | 7496,00 |
| | B | 29 | 77,03 | 2234,00 |
| | Gesamt | 139 | | |

Tab.17.1: Geruchswahrnehmungsschwelle – Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test - Ränge: A = Patienten mit Dystonie, B = Kontrollgruppe mit BoNT-Therapie BoNT = Botulinum-Neurotoxin, N = Anzahl

Teststatistiken^a

| | Geruchswahrnehmungsschwelle |
|--------------------------|-----------------------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 1391,000 |
| Wilcoxon-W | 7496,000 |
| Z | -1,066 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,286 |
| Exakte Sig. (2-seitig) | ,289 |
| Exakte Sig. (1-seitig) | ,144 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,001 |

^a. Gruppenvariable: Gruppe A und B

Tab.17.2: Geruchswahrnehmungsschwelle – Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test - Statistik: BoNT = Botulinum-Neurotoxin, Z = Z-Wert, Asymp. Sig. = Asymptomatische Signifikanz, Sig. = Signifikanz

Bei den Ergebnissen der Geruchswahrnehmungsschwelle zwischen der Gruppe A und B zeigte sich kein signifikanter Unterschied, U = 1391,0, Z = -1,066, p = 0,289.

3.2.3. Geruchsdiskrimination

Geruchsdiskrimination – graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent

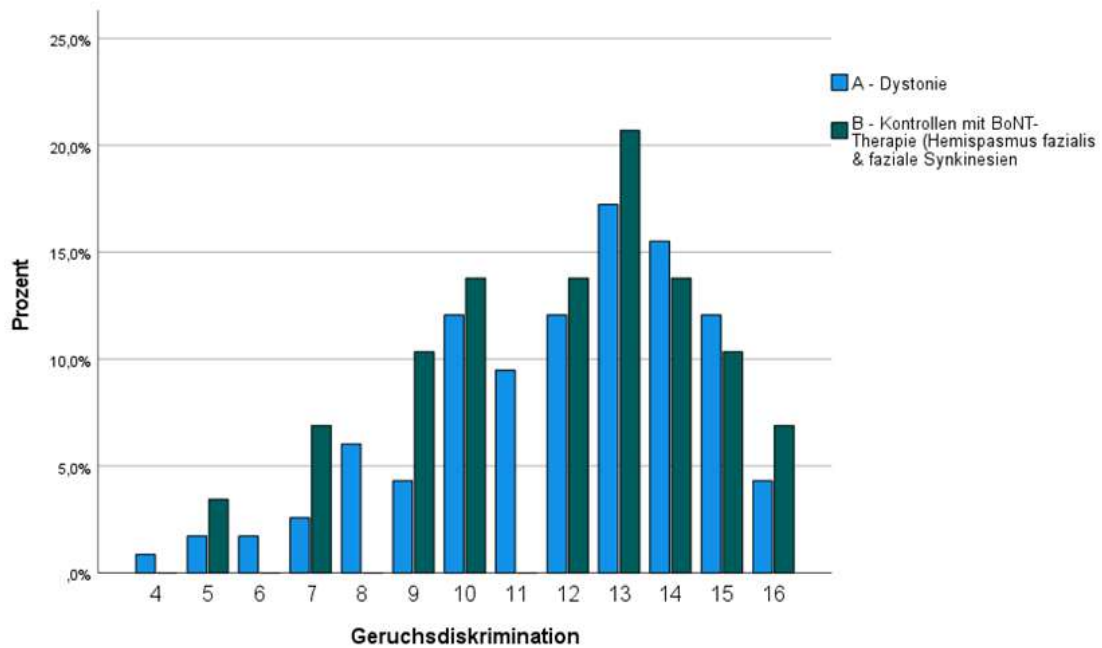


Abb.7: Geruchsdiskrimination – graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent; 0 = keine Unterscheidung von Gerüchen, 16 = alle Gerüche korrekt unterschieden

Graphisch war zu erkennen, dass in der Gruppe A mindestens in vier und in der Gruppe B mindestens in fünf von 16 Tripletts die Unterscheidung von gleichen und unterschiedlichen Gerüchen korrekt angegeben werden konnte. In beiden Gruppen gelang es mehr Patienten alle 16 Gerüche korrekt von anderen Gerüchen zu diskriminieren. In der Verteilung ähnelten sich die Kurven.

Geruchsdiskrimination – Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe

- Mann-Whitney-U-Test:

| | Gruppen | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|-----------------------|---------|-----|----------------|-----------|
| Geruchsdiskrimination | A | 116 | 72,94 | 8461,50 |
| | B | 29 | 73,22 | 2123,50 |
| | Gesamt | 145 | | |

Tab.18.1: Geruchsdiskrimination – Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test - Ränge: A = Patienten mit Dystonie, B = Kontrollgruppe mit BoNT-Therapie, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, N = Anzahl

Teststatistiken^a

| | Geruchsdiskrimination |
|--------------------------|-----------------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 1675,500 |
| Wilcoxon-W | 8461,500 |
| Z | -,032 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,974 |
| Exakte Sig. (2-seitig) | ,975 |
| Exakte Sig. (1-seitig) | ,488 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,001 |

^a. Gruppenvariable: Gruppe A und B

Tab.18.2: Geruchsdiskrimination – Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test - Statistik: BoNT = Botulinum-Neurotoxin, Z = Z-Wert, Asymp. Sig. = Asymptomatische Signifikanz, Sig. = Signifikanz

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Geruchsdiskrimination zwischen den Patienten der Gruppe A und B, U = 1675,5, Z -0,032, p = 0,975.

3.2.4. TDI-Wert

Die Summe der drei Tests für die Geruchswahrnehmungsschwelle, der Geruchsdiskrimination und Geruchsidentifikation wurde als TDI-Score (threshold-

discrimination-identification) zusammengefasst. Da bei der Gruppe C ausschließlich Daten zur Geruchsidentifikation vorlagen, konnte der TDI-Wert nicht berechnet werden.

TDI – graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent

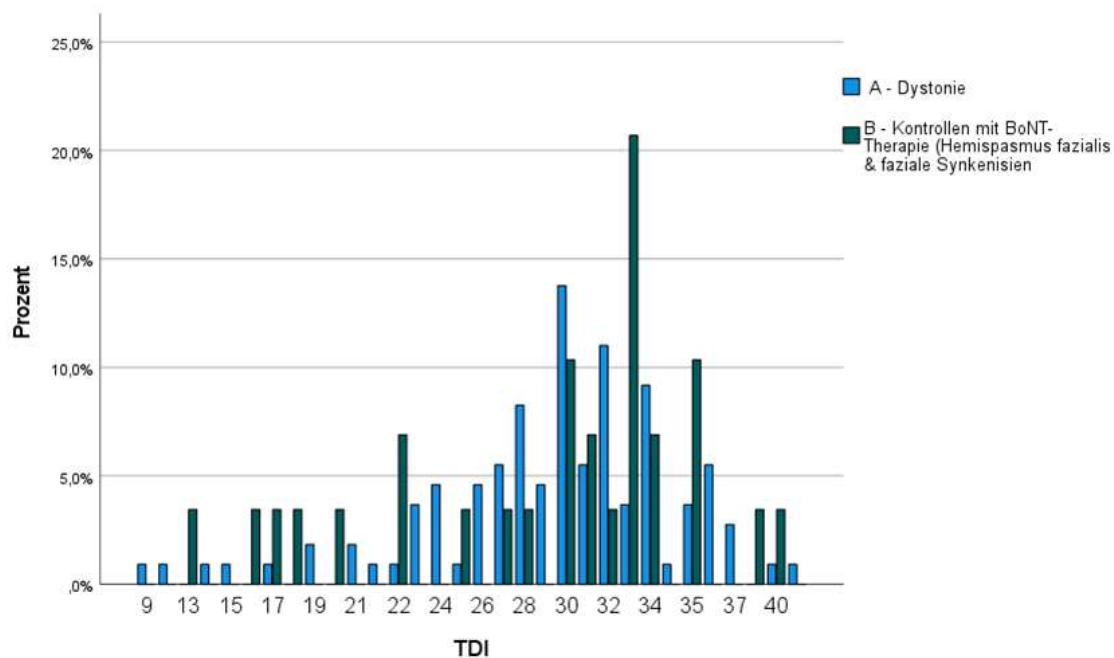


Abb.8: TDI – graphische Darstellung der Einzelwerte in Prozent; TDI = threshold-discrimination-identification, Minimum = 0, Maximum = 48

Graphisch war zu erkennen, dass von den Patienten TDI-Werte zwischen neun und maximal 40 erreicht wurden.

Die Verteilung in der Gruppe A hatte ihr Maximum bei einem TDI von 30, wohingegen bei Gruppe B das Maximum bei 34 lag und die Verteilung breitflächiger anmutete.

TDI - Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe

- Mann-Whitney-U-Test:

| | Gruppen | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|-----|---------|-----|----------------|-----------|
| TDI | A | 109 | 68,81 | 7500,50 |
| | B | 29 | 72,09 | 2090,50 |
| | Gesamt | 138 | | |

Tab.19.1: Altersunabhängiger TDI – Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test - Ränge: TDI = threshold-discrimination-identification, A = Patienten mit Dystonie, B = Kontrollgruppe mit BoNT-Therapie, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, N = Anzahl

Teststatistiken^a

| | TDI |
|--------------------------|-------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 1505,500 |
| Wilcoxon-W | 7500,500 |
| Z | -,393 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,694 |
| Exakte Sig. (2-seitig) | ,697 |
| Exakte Sig. (1-seitig) | ,348 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,001 |

^a Gruppenvariable: Gruppen

Tab.19.2: Altersunabhängiger TDI – Dystonie und BoNT-Kontrollgruppe - Mann-Whitney-U-Test - Statistik: BoNT = Botulinum-Neurotoxin, Z = Z-Wert, Asymp. Sig. = Asymptomatische Signifikanz, Sig. = Signifikanz

Es gab zwischen der Gruppe A und B keinen signifikanten TDI-Wert-Unterschied, U = 1505,5, Z = -0,393, p = 0,697.

3.2.4.1. Altersunabhängige Analyse des TDI-Wertes

Bei der Betrachtung nach dem altersunabhängigem TDI war prinzipiell bei jedem Patienten mit einem TDI-Wert unter 30 eine Riechstörung anzunehmen.

Riechstörungen nach dem altersunabhängigen TDI

| | Gruppen | | | |
|----------|---------|-------------------|--------|-------------------|
| | A | | B | |
| | Anzahl | Anzahl in Prozent | Anzahl | Anzahl in Prozent |
| TDI <30 | 46 | 42,2% | 10 | 34,5% |
| TDI >=30 | 63 | 57,8% | 19 | 65,5% |

Tab.20: Riechstörungen nach dem altersunabhängigen TDI; TDI = threshold-discrimination-identification, A = Patienten mit Dystonie, B = Kontrollgruppe mit BoNT-Therapie, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

Die Definition einer altersunabhängigen Riechstörung traf in der Gruppe A auf 42,2% und in der Gruppe B auf 34,5% der Patienten zu.

3.2.4.2. Altersabhängige Analyse des TDI-Wertes

Um die Möglichkeit einer Altersabhängigkeit der Hyposmie betrachten zu können, wurden die Patienten mit Dystonie und Hemispasmus fazialis sowie der Patient mit den fazialen Synkinesien innerhalb ihrer Altersgruppen aufgeteilt. Eine Hyposmie bestand unterhalb der altersabhängigen zehnten Perzentile. In der Auswertung wurden die Grenzwerte nach Hummel et al. genutzt.

Riechfunktion nach altersabhängigen TDI nach den Daten von Hummel et al.,

aufgeteilt nach Altersgruppe und Gruppe

| | | | Gruppen | |
|--------------|-------|--------------------------|----------|----------|
| | | | A | B |
| | | | Anzahl | Anzahl |
| Altersgruppe | <15 | <i>Pat. mit Anosmie</i> | 0 | 0 |
| | | <i>Pat. mit Hyposmie</i> | 0 | 0 |
| | | Pat. mit Normosmie | 0 | 0 |
| | 16-35 | <i>Pat. mit Anosmie</i> | 0 | 0 |
| | | <i>Pat. mit Hyposmie</i> | 0 | 0 |
| | | Pat. mit Normosmie | 3 | 0 |
| | 36-55 | <i>Pat. mit Anosmie</i> | 1 | 0 |
| | | <i>Pat. mit Hyposmie</i> | 6 | 0 |
| | | Pat. mit Normosmie | 35 | 7 |
| | >55 | <i>Pat. mit Anosmie</i> | 2 | 1 |
| | | <i>Pat. mit Hyposmie</i> | 1 | 3 |
| | | Pat. mit Normosmie | 62 | 18 |

Tab.21: Riechfunktion nach altersabhängigen TDI nach den Daten von Hummel et al., aufgeteilt nach Altersgruppe und Gruppe; A = Patienten mit Dystonie, B = Kontrollgruppe mit BoNT-Therapie, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

Zusammenfassend ließ sich nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes und auf Grundlage der Ausgangswerte nach Hummel et al. beobachten, dass in dem Datensatz 14 von 138 Patienten eine Riechstörung hatten. Davon hatten 10 Patienten eine Dystonie und 4 gehörten der der BoNT-Kontrollgruppe an.

Bei keinem Patienten unter 36 Jahren konnte eine Riechstörung dedektiert werden.

In der Gruppe von den 36 – 55-jährigen Teilnehmern waren in der Gruppe A ein Patient anomisch (ca. 2,4% der Patienten mit Dystonie dieser Altersgruppe) und fünf erfüllten die Kriterien einer Hyposmie (dies entsprach ca. 12% der Patienten mit Dystonie dieser Altersgruppe). In der Kontrollgruppe B erzielten alle sieben Patienten normosmische Ergebnisse.

Bei den Patienten über 55 Jahren waren zwei Teilnehmer der Gruppe A anosmisch und einer hyposmisch. In der Kontrollgruppe B war in der Altersgruppe über 55 Jahre ein Patient anosmisch und drei hatten eine hyposmische Riechstörung. Dies entsprach bei der Altersgruppe ca. 5 % der Gruppe A und 18% der Gruppe B.

3.3. Subgruppenanalysen

Um der Hypothese nachzugehen, ob bei allen Formen der Dystonie oder bei bestimmten Varianten eine Riechstörung auftritt, wurden die Gruppen weiter aufgeteilt. In der Gruppe A wurden die einzelnen Varianten der Dystonie und in Gruppe B die einzelnen Diagnosen ausgeschlüsselt und nach diesem Gesichtspunkt auf eine Riechstörung analysiert.

3.3.1. Nach TDI-Wert und Diagnose

Diagnosen und TDI - Kruskal-Wallis-Test:

Ränge

| | Diagnosen | N | Mittlerer Rang |
|-----|------------------------------------|-----|----------------|
| TDI | zervikale Dystonie | 68 | 67,91 |
| | Blepharospasmus | 17 | 69,21 |
| | Schreibkrampf | 1 | 78,50 |
| | segmentale Dystonie, Meige Syndrom | 9 | 78,00 |
| | weitere segmentale Dystonien | 13 | 66,15 |
| | multisegmentale Dystonie | 1 | 65,50 |
| | Hemispasmus facialis | 28 | 70,68 |
| | Fazialis synkinesien | 1 | 111,50 |
| | Gesamt | 138 | |

Tab.22.1: Diagnosen und TDI - Kruskal-Wallis-Test - Ränge: TDI = threshold-discrimination-identification, N = Anzahl

Teststatistiken^{a,b,c}

| | TDI |
|------------------|-------|
| Kruskal-Wallis-H | 1,804 |
| df | 7 |
| Asymp. Sig. | ,970 |

^a Kruskal-Wallis-Test

^b Gruppenvariable: Diagnosen

^c Einige oder alle exakten Statistiken können nicht berechnet werden, da nicht genügend Speicherplatz vorhanden ist.

Tab.22.2: Diagnosen und TDI - Kruskal-Wallis-Test – Statistik; TDI = threshold-discrimination-identification, df = degrees of freedom/Freiheitsgrad, Asymp. Sig. = Asymptomatische Signifikanz

Der Kruskal-Wallis-Test zeigte, dass es keinen signifikanten Unterschied bei den TDI-Werten der Patienten mit den Diagnosen CD, Blepharospasmus, Meige-Syndrom, andere segmentale Dystonien und Hemispasmus fazialis gab, Asymptomatische Signifikanz von 0,970.

Um noch detaillierter eine mögliche Subgruppe mit einer Riechstörung zu detektieren, wurden verschiedenen Konstellationen berechnet. Als Beispielberechnungen wurden zum einem die CD und zum anderen der Blepharospasmus im Vergleich zur Hauptdiagnose der Gruppe B, dem Hemispasmus fazialis, aufgeführt.

zervikale Dystonie vs. Hemispasmus fazialis - Mann-Whitney-U-Test:

Ränge

| | Diagnosen | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|-----|----------------------|----|----------------|-----------|
| TDI | zervikale Dystonie | 68 | 48,12 | 3272,00 |
| | Hemispasmus fazialis | 28 | 49,43 | 1384,00 |
| | Gesamt | 96 | | |

Tab.23.1: TDI – zervikale Dystonie vs. Hemispasmus fazialis - Mann-Whitney-U-Test - Ränge; TDI = threshold-discrimination-identification, N = Anzahl

Teststatistiken^a

| | TDI |
|--------------------------|-------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 926,000 |
| Wilcoxon-W | 3272,000 |
| Z | -,210 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,834 |
| Exakte Sig. (2-seitig) | ,836 |
| Exakte Sig. (1-seitig) | ,418 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,002 |

^a Gruppenvariable: Diagnosen

Tab.23.2: TDI – zervikale Dystonie vs. Hemispasmus fazialis - Mann-Whitney-U-Test - Statistik; TDI = threshold-discrimination-identification, Z = Z-Wert, Sig. = Signifikanz

Im direkten Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den TDI-Werten der Patienten mit einer CD und denen mit einem Hemispasmus fazialis, U = 926,00, Z = -0,210 , p = 0,836.

TDI – Blepharospasmus vs. Hemispasmus fazialis

- Mann-Whitney-U-Test:

Ränge

| | Diagnosen | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|-----|----------------------|----|----------------|-----------|
| TDI | Blepharospasmus | 17 | 22,59 | 384,00 |
| | Hemispasmus fazialis | 28 | 23,25 | 651,00 |
| | Gesamt | 45 | | |

Tab.24.1.: TDI – Blepharospasmus vs. Hemispasmus fazialis - Mann-Whitney-U-Test - Ränge: TDI = threshold-discrimination-identification, N = Patientenzahl

Teststatistiken^a

| | TDI |
|--------------------------|-------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 231,000 |
| Wilcoxon-W | 384,000 |
| Z | -,165 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,869 |
| Exakte Sig. (2-seitig) | ,875 |
| Exakte Sig. (1-seitig) | ,438 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,005 |

^a Gruppenvariable: Diagnosen

Tab.24.2: TDI - Blepharospasmus vs. Hemispasmus fazialis - Mann-Whitney-U-Test - Statistik: TDI = threshold-discrimination-identification, Z = Z-Wert, Sig. = Signifikanz

Zwischen den Patienten mit Blepharospasmus und Hemispasmus fazialis zeigte sich im TDI-Wert kein signifikanter Unterschied, $U = 231,00$, $Z = -0,165$, $p = 0,875$.

Die Ergebnisse für die weiteren untersuchten Dystonievarianten und -Lokalisationen (fokal, segmental) waren im Vergleich zu den Daten der Patienten mit einem Hemispasmus fazialis ebenfalls nicht signifikant und wurden auf Grund dessen nicht gesondert aufgeführt.

3.3.2. Nach der altersunabhängigem TDI-Grenze

altersunabhängiger TDI-Analyse – Aufteilung nach Riechstörung und Diagnose

| | | TDI < 30 | | TDI => 30 | |
|-----------|---------------------------------------|----------|-------------|-----------|-------------|
| | | Anzahl | Anzahl in % | Anzahl | Anzahl in % |
| Diagnosen | zervikale Dystonie | 32 | 47,1% | 36 | 52,9% |
| | Blepharospasmus | 6 | 35,3% | 11 | 64,7% |
| | Schreibkrampf | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| | segmentale Dystonie, Meige Syndrom | 2 | 22,2% | 7 | 77,8% |
| | weitere segmentale Dystonien | 6 | 46,2% | 7 | 53,8% |
| | multisegmentale Dystonie | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| | Hemispasmus facialis | 10 | 35,7% | 18 | 64,3% |
| | Fazialis synkinesien | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |

Tab.25: altersunabhängiger TDI-Analyse – Aufteilung nach Riechstörung und Diagnose;
TDI = threshold-discrimination-identification

Nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI-Wertes hatten 56 Patienten (40,6% aller eingeschlossenen Patienten) eine Riechstörung.

Die höchste Anzahl an Riechstörungen fanden sich bei der CD (47,1 %) sowie bei den nicht dem Meige-Syndrom entsprechenden segmentalen Dystonien (46,2 %).

Dystonievarianten – Geschlecht und Riechstörung nach altersunabhängigem TDI

| | | | Anzahl | A Hyp in % | A Hyp A in % |
|------------|----------|------------------------------------|--------|------------|--------------|
| Geschlecht | weiblich | zervikale Dystonie | 18 | 39% | 69% |
| | | Blepharospasmus | 3 | 7% | 60% |
| | | Schreibkrampf | 0 | - | - |
| | | segmentale Dystonie, Meige Syndrom | 0 | - | - |
| | | weitere segmentale Dystonien | 2 | 4% | 67% |
| | | multisegmentale Dystonie | 0 | - | - |
| | | | | | |
| | männlich | zervikale Dystonie | 14 | 30% | 30% |
| | | Blepharospasmus | 3 | 7% | 30% |
| | | Schreibkrampf | 0 | - | - |
| | | segmentale Dystonie, Meige Syndrom | 2 | 4% | 20% |
| | | weitere segmentale Dystonien | 4 | 9% | 36% |
| | | multisegmentale Dystonie | 0 | - | - |
| | | | | | |

Tab.26: Dystonievarianten – Geschlecht und Riechstörung nach altersunabhängigem TDI; Anteil in % A Hyp = Die Anzahl in % zeigt an, wie viel Prozent die Dystonievariante in Bezug auf alle hyposmischen Patienten mit Dystonie und aufgeteilt nach Geschlecht ausmacht, Anteil in % A Hyp A = Die Anzahl in % entspricht dem Prozentsatz der Riechstörung bezogen auf die der Gesamtanzahl der jeweiligen Dystonievariante und dem Geschlecht

Nach dem altersunabhängigem TDI hatten 46 Patienten der Gruppe A eine Riechstörung. Dies betraf 63,9% der männlichen und 28,4% der weiblichen Patienten.

Um eine Aussage über die Häufung einer Riechstörung bei bestimmten Varianten der Dystonie treffen zu können, wurden die Ergebnisse der 46 Patienten zusätzlich entsprechend aufgliedert.

Bei der CD hatten 18 männliche und 14 weibliche Patienten nach dem altersunabhängigen TDI eine Riechstörung. In Bezug auf den Gesamtdatensatz, der 26 männliche Teilnehmer mit einer CD beinhaltete, hatten 69% (N 18) der männlichen Patienten mit CD nach dem

altersunabhängigem TDI eine Riechstörung. Im direkten Vergleich dazu hatten 30% (N14 von 47) der weiblichen Patienten mit einer CD nach altersunabhängigen TDI-Kriterien eine Störung des Geruchsinnes.

In Bezug auf alle 46 Patienten der Gruppe A, die nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI eine Riechstörung hatten, machten die männlichen Patienten mit CD 39% und die weiblichen Teilnehmer mit CD 30% aus.

Im Durchschnitt waren die Patienten mit der CD und einer altersunabhängigen Riechstörung zum Zeitpunkt der Untersuchung 61 Jahre alt. Beim Auftreten der ersten Symptome waren sie im Durchschnitt 45 Jahre alt und damit um mindestens 5 Jahre jünger als die Patienten mit anderen Dystonievarianten und einer Riechstörung nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI.

Weder in der BoNT-Therapiedauer, dem Vorhandensein eines Tremors, in der Familienanamnese, den weiteren Erkrankungen, der Medikation noch in der Resonanz auf Levodopa oder Alkohol unterschieden sich die Patienten mit der Geruchsstörung von denen ohne.

Da bei den weiteren Dystonievarianten nur einzelne Patienten nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI eine Riechstörung aufwiesen, wurde auf die Darstellung der gesonderten Auswertungen verzichtet.

Gruppe B - Geschlecht und Riechstörung

nach altersunabhängigem TDI

| | Geschlecht | | | |
|----------|------------|-------------|----------|-------------|
| | weiblich | | männlich | |
| | Anzahl | Anzahl in % | Anzahl | Anzahl in % |
| Gruppe B | 16 | | 13 | |
| TDI < 30 | 5 | 31% | 5 | 39% |

Tab.27: Gruppe B - Geschlecht und Riechstörung nach altersunabhängigem TDI; TDI = threshold-discrimination-identification, B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

Insgesamt 35% (N = 10) der Patienten der Gruppe B erfüllten die altersunabhängigen Kriterien einer Riechstörung. Mit dem Focus auf das Geschlecht hatten somit 31% (fünf von 16) der weiblichen und 39% (fünf von 13) der männlichen Patienten der gesamten Gruppe B eine Riechstörung.

Alle Patienten der Gruppe B mit einer altersunabhängigen Riechstörung hatten die Diagnose des Hemispasmus facialis, waren über 60 Jahre alt und hatten keinen Tremor. Weder in der BoNT-Therapiedauer, in der Familienanamnese, Begleiterkrankungen, Medikation noch in der Resonanz auf Levodopa oder Alkohol zeigten sich höhergradige Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Geruchsstörung.

3.3.3. Nach der altersabhängigem TDI-Grenze

Patienten mit einer Riechstörung nach dem altersabhängigen TDI

| | Gruppen | |
|----------|---------|--------|
| | A | B |
| | Anzahl | Anzahl |
| Anosmie | 3 | 1 |
| Hyposmie | 7 | 3 |
| Summe | 10 | 4 |

Tab.28: Patienten mit einer Riechstörung nach dem altersabhängigen TDI; TDI = threshold-discrimination-identification, A = Patienten mit Dystonie, B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

In dem Datensatz hatten nach den Kriterien des altersabhängigem TDI-Wertes 14 von 138 Patienten eine Riechstörung. Davon hatten 10 Patienten eine Dystonie und vier gehörten der der BoNT-Kontrollgruppe an. Alle Patienten hatten eine primäre Ätiologie.

Von der gesamten Gruppe A mit einer altersabhängigen Riechstörung waren 30% (drei von 10) männlich. Die Patienten mit Dystonie und einer Riechstörungen nach den Kriterien des altersabhängigen TDI waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 39 und 77 Jahren alt. Der Altersdurchschnitt bei Beginn der Erkrankung betrug 42 Jahre.

Betrachtete man nur die Patienten mit Hyposmie, hatten alle sieben Patienten der Gruppe A die Diagnose einer CD. Von diesen acht waren 50% männlich. Der Altersdurchschnitt beim Auftreten der ersten Symptome betrug 40 Jahre.

In der Gruppe B waren 50% der Patienten weiblich und 50% männlich. Zum Untersuchungszeitpunkt war der jüngste Patient 60 und der Älteste 77 Jahre alt. Beim ersten Auftreten der Symptome waren die Patienten im Durchschnitt 65 Jahre alt.

Weder in Gruppe A noch in B zeigte sich eine relevante Häufung in Bezug auf die zusätzlich aufgenommenen Parameter. Weder die BONT-Therapiedauer, die Familienanamnese, Begleiterkrankungen, Medikation, das Vorhandensein eines Tremors noch die Resonanz auf Levodopa oder Alkohol waren gehäuft.

3.3.4. Patienten mit Anosmie

Die Grenze für die funktionelle Anosmie ist methodenübergreifend, sodass die Patienten sowohl nach altersunabhängigen als auch altersabhängigen Kriterien der Definition einer Riechstörung entsprachen.

Patienten mit Anosmie

| | | Diagnosen | | | | | | | |
|--------------------------------------|----------|--------------------|--------|------------------------------------|--------|------------------------------|--------|----------------------|--------|
| | | zervikale Dystonie | | segmentale Dystonie, Meige Syndrom | | weitere segmentale Dystonien | | Hemispasmus fazialis | |
| | | Pat. mit Anosmie | | Pat. mit Anosmie | | Pat. mit Anosmie | | Pat. mit Anosmie | |
| | | Wert | Anzahl | Wert | Anzahl | Wert | Anzahl | Wert | Anzahl |
| TDI | | 12 | | 9 | | 14 | | 13 | |
| Geruchsidentifikation | | 4 | | 5 | | 0 | | 5 | |
| Geruchswahrnehmungsschwelle | | 2 | | 0 | | 5 | | 1 | |
| Geruchsdiskrimination | | 6 | | 4 | | 9 | | 7 | |
| Geschlecht | männlich | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 |
| | weiblich | | 1 | | 1 | | 1 | | 0 |
| Alter bei Erkrankungsbeginn | | 34 | | 58 | | 56 | | 48 | |
| Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung | | 55 | | 63 | | 77 | | 60 | |

Tab.29: Patienten mit Anosmie; TDI = threshold-discrimination-identification

Jeweils ein Patient mit der Diagnose CD, Meige Syndrom, einer nicht dem Meige-Syndrom entsprechenden segmentalen Dystonie und Hemispasmus fazialis hatten entsprechend den TDI-Kriterien eine funktionelle Anosmie (N = 4). Die drei Patienten mit einer Variante der Dystonie waren weiblich, der Patient mit Hemispasmus fazialis war männlich. Alle Teilnehmer hatten eine Erkrankung primärer Ätiologie.

Einzelne Merkmale wie Alkohol- oder L-Dopa-Responsivität, Vorhandensein von Tremor, Anzahl der Therapiejahre mit BoNT noch die Familienanamnese waren bei keiner Dystonievariante auffallend gehäuft.

3.3.5. Nach einzelnen Geruchstestungen

Die Daten für die einzelnen Geruchstestungen (Testung der Geruchswahrnehmungsschwelle, Geruchsdiskrimination, sowie Geruchsidentifikation) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer der Dystonievarianten im Vergleich zu den Daten der Kontrollgruppen B und C.

Als Beispiel für die statistische Berechnung wurde die Rangbildung für die Geruchsidentifikation bei der CD im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppe aufgeführt.

Geruchsidentifikation – zervikale Dystonie vs. gesunde Kontrollgruppe
- Mann-Whitney-U-Test:

Ränge

| | Diagnosen | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|-----------------------|---------------------------|-----|----------------|-----------|
| Geruchsidentifikation | zervikale Dystonie | 73 | 85,66 | 6253,00 |
| | gesunde Kontrollprobanden | 105 | 92,17 | 9678,00 |
| | Gesamt | 178 | | |

Tab.30.1: Geruchsidentifikation – zervikale Dystonie vs. gesunde Kontrollgruppe
- Mann-Whitney-U-Test – Ränge; N = Anzahl

Teststatistiken^a

| | Geruchsidentifikation |
|------------------------|-----------------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 3552,000 |
| Wilcoxon-W | 6253,000 |
| Z | -,847 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,397 |

^a. Gruppenvariable: Diagnosen

Tab.30.2: Geruchsidentifikation – zervikale Dystonie vs. gesunde Kontrollgruppe
- Mann-Whitney-U-Test – Statistik: Z = Z-Wert, Sig. = Signifikanz

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Geruchsidentifikation zwischen den Patienten mit einer CD und den gesunden Teilnehmern der Gruppe C, Asymptotische Signifikanz 0,397.

3.3.6. Nach Ausprägung der Riechstörung

Mit der Frage nach einer signifikanten Unterscheidung in der Ausprägung der Riechstörung, wurden Patienten mit einer Riechstörung und einer Variante der Dystonie mit Patienten mit Hemispasmus facialis verglichen. Die Berechnungen erfolgen sowohl nach den altersunabhängigen und den altersabhängigen Kriterien für eine Riechstörung.

Hyposmie nach altersunabhängigem TDI – zervikale Dystonie vs.

Hemispasmus fazialis - Mann-Whitney-U-Test:

Ränge

| | Diagnosen | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|----------|----------------------|----|----------------|-----------|
| TDI < 30 | zervikale Dystonie | 32 | 23,78 | 761,00 |
| | Hemispasmus fazialis | 10 | 14,20 | 142,00 |
| | Gesamt | 42 | | |

Tab.31.1: Hyposmie nach altersunabhängigem TDI – zervikale Dystonie vs. Hemispasmus fazialis - Mann-Whitney-U-Test - Ränge; TDI = threshold-discrimination-identification, N = Anzahl

Teststatistiken^a

| | TDI |
|----------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 87,000 |
| Wilcoxon-W | 142,000 |
| Z | -2,164 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,030 |
| Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)] | ,031 ^b |
| Exakte Sig. (2-seitig) | ,029 |
| Exakte Sig. (1-seitig) | ,015 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,001 |

^a Gruppenvariable: Patienten mit einer

Hyposmie (TDI < 30) nach Diagnose

^b Nicht für Bindungen korrigiert.

Tab.31.2: Hyposmie nach altersunabhängigem TDI - zervikale Dystonie vs. Hemispasmus fazialis - Mann-Whitney-U-Test - Statistik; TDI = threshold-discrimination-identification, Z = Z-Wert, Sig. = Signifikanz

Im direkten Vergleich gab es zwischen den Patienten mit einer Hyposmie nach dem altersunabhängigem TDI mit dem Erkrankungsbild der CD ($M_{\text{Rang}} = 23,78$ und denen mit einem Hemispasmus fazialis ($M_{\text{Rang}} = 14,20$) einen signifikanten Unterschied, $U = 87,000$, $Z = -2,164$, $p = 0,029$, Pearson Korrelationskoeffizienten = $-0,33391$. Nach der

Interpretation nach Cohen war somit von einer mittleren / moderaten Korrelation auszugehen.

Hyposmie nach altersunabhängigem TDI – zervikale Dystonie vs.

Hemispasmus fazialis - Mann-Whitney-U-Test

| Hyposmie ab TDI < 30 | | Statistik | Standard Fehler |
|--|--|-------------|-----------------|
| zervikale Dystonie | Mittelwert | | 24,51 |
| | 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts | Untergrenze | 22,99 |
| | | Obergrenze | 26,03 |
| | 5% getrimmtes Mittel | | 24,90 |
| | Median | | 26,00 |
| | Varianz | | 17,721 |
| | Standard Abweichung | | 4,210 |
| | Minimum | | 12 |
| | Maximum | | 29 |
| | Spannweite | | 17 |
| | Interquartilbereich | | 5 |
| | Schiefe | -1,312 | ,414 |
| | Kurtosis | 1,648 | ,809 |
| | Hemispasmus fazialis | Mittelwert | |
| 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts | | Untergrenze | 17,26 |
| | | Obergrenze | 24,34 |
| 5% getrimmtes Mittel | | | 20,83 |
| Median | | | 21,25 |
| Varianz | | | 24,456 |
| Standard Abweichung | | | 4,945 |
| Minimum | | | 13 |
| Maximum | | | 28 |
| Spannweite | | | 15 |
| Interquartilbereich | | | 9 |
| Schiefe | | ,015 | ,687 |
| Kurtosis | | -1,040 | 1,334 |

Tab.31.3: Hyposmie nach altersunabhängigem TDI – zervikale Dystonie vs. Hemispasmus fazialis - Mann-Whitney-U-Test – deskriptive Daten; TDI = threshold-discrimination-identification

Es gab einen signifikanten Unterschied der Mediane der nach den Kriterien des altersunabhängigen pathologischen TDI-Werte zwischen den Patienten mit einer CD ($Mdn = 26$) und denen mit Hemispasmus facialis ($Mdn = 21,25$), $U = 1535995.00$, $Z = -12.763$, $p < .001$.

Die Berechnungen der anderen Kostellationen ergaben keine Signifikanz und wurden aufgrund dessen nicht einzeln aufgeführt.

3.4. Lineare Regressionsanalysen

Neben den demographischen Daten und den Tests des Geruchsinnes wurden krankheitsbezogene Daten wie z.B. das Alter bei Erkrankungsbeginn, die Erstsymptome, die Behandlungsdauer, ein zusätzlicher Tremor, Komorbiditäten, Einzelheiten zur Medikation, Verhalten auf Alkoholkonsum und die Familienanamnese auf das gleiche Erkrankungsbild der Patienten der Gruppe A und B erhoben.

Die Variablen Alter bei Untersuchung, das Alter bei Erkrankungsbeginn und wie viel Jahre die Patienten bereits mittels BoNT therapiert wurden, erfüllen die statistischen Voraussetzungen für multifaktorielle lineare Regressionsanalysen.

Als abhängige Variablen wurden die Geruchswahrnehmungsschwelle und der TDI genutzt. Für insgesamt 114 Patienten lagen alle Daten zur Analyse vor.

Geruchswahrnehmungsschwelle - Multiple lineare Regressionsanalyse:

| Modell | R | R-Quadrat | Korrigiertes R- Quadrat | Standardfehler des Schätzers |
|--------|-------------------|-----------|----------------------------|---------------------------------|
| 1 | ,272 ^a | ,074 | ,049 | 2,477 |

^a. Einflußvariablen : (Konstante), Alter bei Erkrankungsbeginn, BoNT

Therapiejahre, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

Tab.32.1: Geruchswahrnehmungsschwelle - Multiple lineare Regressionsanalyse -
Modell; R = Korrelationskoeffizient

Entsprechend des korrigierten Korrelationskoeffizient in Quadrat könnten nur 4,9% der Varianz der Geruchswahrnehmungsschwelle durch die drei ausgewählten unabhängigen Variablen (Alter bei Untersuchung, das Alter bei Erkrankungsbeginn und BoNT-Therapielänge) mit Hilfe der Regressanalyse erklärt werden.

Geruchswahrnehmungsschwelle - Multiple lineare Regressionsanalyse – ANOVA

ANOVA^a

| Modell | | Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F | Sig. |
|--------|--------------------------------|--------------|-----|---------------------|-------|-------------------|
| 1 | Regression | 53,887 | 3 | 17,962 | 2,927 | ,037 ^b |
| | Nicht standardisierte Residuen | 674,981 | 110 | 6,136 | | |
| | Gesamt | 728,868 | 113 | | | |

^a Abhängige Variable: Geruchswahrnehmungsschwelle

^b Einflußvariablen : (Konstante), Alter bei Erkrankungsbeginn, BoNT Therapiejahre, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

Tab.32.2: Geruchswahrnehmungsschwelle - Multiple lineare Regressionsanalyse - ANOVA; df = degrees of freedom/Freiheitsgrad, F = F-Wert, Sig. = Signifikanz

Geruchswahrnehmungsschwelle - Multiple lineare Regressionsanalyse – Koeffizienten

Koeffizienten^a

| Modell | | Nicht standardisierte Koeffizienten | | Standardisierte Koeffizienten | | 95,0% Konfidenzintervalle für B | | |
|--------|---|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------|--------|---------------------------------|------------------|-----------------|
| | | Regressions- koeffizient B | Std.- Fehler | Beta | T | Sig. | Unter- grenze | Ober- grenze |
| 1 | (Konstante) | 5,893 | 1,214 | | 4,856 | <,001 | 3,488 | 8,298 |
| | BoNT Therapiejahre | ,121 | ,043 | ,301 | 2,849 | ,005 | ,037 | ,206 |
| | Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung | -,052 | ,029 | -,241 | -1,757 | ,082 | -,110 | ,007 |
| | Alter bei Erkrankungsbeginn | ,027 | ,022 | ,175 | 1,258 | ,211 | -,016 | ,070 |

^a Abhängige Variable: Geruchswahrnehmungsschwelle

Tab.32.3: Geruchswahrnehmungsschwelle - Multiple lineare Regressionsanalyse – Koeffizienten; Std. = Standard, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, T = T-Wert, Sig. = Signifikanz

Die Geruchswahrnehmungsschwelle war statistisch grenzwertig signifikant besser, je länger der Patient mit BoNT-Therapie behandelt wurde ($p = 0,005$, Regressionskoeffizient $B = 0,121 \pm 0,043$).

Deskriptive Daten zur BoNT-Therapie

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | Std.- Abweichung |
|--------------------|-----|---------|---------|------------|---------------------|
| BoNT Therapiejahre | 124 | 0 | 23 | 8,81 | 6,307 |
| Gültige Werte | 124 | | | | |

Tab.33: Deskriptive Daten zur BoNT-Therapie; BoNT = Botulinum-Neurotoxin, N = Anzahl, Std. = Standard

Die mittlere Behandlungsdauer mittels BoNT-Therapie aus den Daten von 124 Patienten der Gruppen A und B war $8,8 \pm 6,3$ Jahre.

TDI - Multiple lineare Regressionsanalyse:

| Modell | R | R-Quadrat | Korrigiertes R- Quadrat | Standardfehler des Schätzers |
|--------|-------------------|-----------|----------------------------|---------------------------------|
| 1 | ,301 ^a | ,090 | ,066 | 5,898 |

^a Einflußvariablen : (Konstante), Alter bei Erkrankungsbeginn, BoNT

Therapiejahre, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

Tab.34.1: TDI - Multiple lineare Regressionsanalyse - Modell; R = Korrelationskoeffizient, TDI = threshold-discrimination-identification

Entsprechend des Korrigierten Korrelationskoeffizient in Quadrat könnten nur 6,6% der Varianz der TDI-Werte durch die drei ausgewählten unabhängigen Variablen mit der Regressanalyse erklärt werden.

TDI - Multiple lineare Regressionsanalyse - ANOVA

ANOVA^a

| Modell | | Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F | Sig. |
|--------|-----------------------------------|--------------|-----|------------------------|-------|-------------------|
| 1 | Regression | 380,185 | 3 | 126,728 | 3,643 | ,015 ^b |
| | Nicht standardisierte Residuen | 3826,641 | 110 | 34,788 | | |
| Gesamt | | 4206,826 | 113 | | | |

^a Abhängige Variable: TDI

^b Einflußvariablen : (Konstante), Alter bei Erkrankungsbeginn, BoNT Therapiejahre, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

Tab.34.2: TDI - Multiple lineare Regressionsanalyse - ANOVA; df = degrees of freedom/Freiheitsgrad, F = F-Wert, Sig. = Signifikanz, TDI = threshold-discrimination-identification

TDI - Multiple lineare Regressionsanalyse - Koeffizienten

Koeffizienten^a

| Modell | | Nicht standardisierte Koeffizienten | | Standardisierte Koeffizienten | T | Sig. | 95,0% Konfidenzintervalle für B | |
|--------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------------------------|--------|-------|---------------------------------|------------|
| | | Regressionskoeffizient B | Std.-Fehler | Beta | | | Untergrenze | Obergrenze |
| 1 | (Konstante) | 36,624 | 2,889 | | 12,675 | <,001 | 30,898 | 42,350 |
| | BoNT Therapiejahre | ,195 | ,101 | ,201 | 1,920 | ,057 | -,006 | ,396 |
| | Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung | -,187 | ,070 | -,365 | -2,679 | ,009 | -,326 | -,049 |
| | Alter bei Erkrankungsbeginn | ,048 | ,051 | ,130 | ,941 | ,349 | -,053 | ,150 |

^a Abhängige Variable: TDI

Tab.34.3: TDI - Multiple lineare Regressionsanalyse - Koeffizienten; Std. = Standard, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, T = T-Wert, Sig. = Signifikanz, TDI = threshold-discrimination-identification

Der TDI-Wert wurde durch das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung signifikant beeinflusst ($p = 0,009$, Regressionskoeffizient $B = -0,187 \pm 0,070$). Dies bedeutet, dass ein signifikant geringerer TDI-Wert erreicht wurde, je älter der Patient war.

3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch die demographische Analyse der Daten und Statistik zeigte sich, dass ein Geschlechterungleichgewicht in der Gruppe A und B bestand. In Gruppe A waren 69,2% und in Gruppe B 55,2% der Patienten weiblich.

Der Altersdurchschnitt aller 251 Patienten betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung $61,9 \pm 11,77$ Jahre. Zwischen der Gruppe A und C zeigte sich eine signifikante Altersdifferenz zum Zeitpunkt der Untersuchung. Die Patienten der Gruppe A waren im Durchschnitt 4,28 Jahre jünger als die in Gruppe C.

Die Daten zum Alter bei Erkrankungsbeginn und zur Dauer der BoNT-Therapie zeigten keinen signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppen.

In den Testungen und Berechnungen der Geruchsidentifikation, der Geruchswahrnehmungsschwelle, sowie der Geruchsdiskrimination zeigte sich weder zwischen den Gruppen noch in den Subgruppenanalysen ein signifikanter Unterschied.

In Bezug auf den TDI-Wert fanden sich zwischen Gruppe A und B und den Diagnosen/Dystonievarianten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Drei der Patienten aus Gruppe A und ein Patient aus Gruppe B erfüllten mit einem TDI-Wert von unter 15 die auswertungübergreifenden Kriterien für eine funktionelle Anosmie.

Riechstörungen nach TDI-Wert

| | <i>Anzahl altersunabhängiger Riechstörung</i> | <i>Anzahl altersabhängiger Riechstörung</i> |
|-----------------|---|---|
| <i>Gruppe A</i> | 46 | 10 |
| <i>Gruppe B</i> | 10 | 4 |
| <i>Gesamt</i> | 56 | 14 |

Tab.35: Riechstörungen nach TDI-Wert; TDI = threshold-discrimination-identification, A = Patienten mit Dystonie, B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

56 von 138 (40,6%) Patienten dieses Datensatzes mit unterschiedlichen Diagnosen erzielten einen TDI-Wert von unter 30 und erfüllten somit die altersunabhängigen Kriterien für eine Riechstörung. Aufgeteilt nach Gruppen hatten 42,2% (N46) der Gruppe A und 34,5% (N10) der Gruppe B eine altersunabhängigen Riechstörung.

In den Analysen der Gruppe A zeigte sich, dass sowohl bei bestimmten Dystonievarianten als auch beim männlichen Geschlecht häufiger pathologische TDI-Werte auftraten. Die Erkrankungen CD (47,1 %) und die segmentalen Dystonien, die nicht dem Meige-Syndrom

entsprechen (46,2%) stachen nach den altersunabhängigen TDI- Kriterien mit über 45% Riechstörungen heraus.

Wurden die Daten sowohl nach Dystonievariante als auch nach Geschlecht analysiert, zeigte sich, dass 69% (N 18) der männlichen Patienten mit der Dystonievariante der CD, 67% (N 2) der mit einer nicht dem Meige-Syndrom entsprechenden segmentalen Dystonie und 60% (N 3) mit Blepharospasmus im erhobenen Datensatz nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI der Definition einer Riechstörung entsprachen.

In Gruppe B hatten die Patienten eine altersunabhängige Störung des Geruchssinnes, die über 60 Jahre alt und an einem Hemispasmus fazialis erkrankt waren. Die männlichen Patienten der Gruppe B hatten nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI mit 38,5% (fünf von 13) häufiger eine Riechstörung als weibliche Patienten, der gleichen Diagnose. Nach den Kriterien der altersunabhängigen TDI-Grenze war der mediane TDI-Wert bei den hyposmischen Patienten mit einem Hemispasmus fazialis, im Vergleich zu den hyposmischen Patienten mit einer CD, signifikant niedriger ($p = 0,029$). Durch eine Interpretation nach Cohen war somit von einer mittleren/moderaten Korrelation auszugehen.

Weder in der BoNT-Therapiedauer, dem Vorhandensein von Tremor, in der Familienanamnese, den weiteren Erkrankungen, der Medikation noch in der Resonanz auf Levodopa oder Alkohol unterschieden sich die Patienten mit einer Geruchsstörung von den Patienten ohne Riechstörung.

Wurde der Datensatz nach den Kriterien des altersabhängigen TDI analysiert, erfüllten 14 von 138 Patienten die Kriterien für eine Riechstörung.

Insgesamt 10 der Patienten hatten eine Form der Dystonie und waren im Datensatz somit der Gruppe A zugeordnet. Acht dieser 10 Patienten hatten eine CD. Somit hatten 11,8% (acht von 68) der Patienten mit CD eine altersabhängige Riechstörung. Bezogen auf die gesamte Gruppe A und alle Altersgruppen, entsprachen 16,7% (sieben von 42) der weiblichen und 13,0% (drei von 23) der männlichen Patienten nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Werten der Definition einer Riechstörung.

Im Gegensatz dazu hatten nach den Kriterien des altersabhängigen TDI vier Patienten (14%) der Gruppe B eine Riechstörung.

Auffällig war, dass nach den Kriterien des altersabhängigen TDI in der Altersgruppe von 36-55 Jahren nur Patienten mit der Diagnose CD den Kriterien einer Riechstörung entsprachen und in Gruppe B alle sieben Patienten normosmische Ergebnisse erzielten. Bei sechs von 32 Teilnehmern bedeutete dies, dass ca. 19% der Patienten mit einer CD innerhalb dieser Altersgruppe eine Riechstörung auswiesen.

In der Altersgruppe über 55 Jahren hatten ca. 5 % (fünf von 65) der Patienten in der Gruppe A und ca. 14% (vier von 22) der Patienten in der Gruppe B eine Riechstörung. In dieser Altersgruppe war keine Variante der Dystonie statistisch besonders auffällig.

Durch multiple lineare Regressionsverfahren zeigte sich ein statistisch grenzwertiger signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Geruchswahrnehmungsschwelle und der Dauer der BoNT-Therapie. Zudem implizierten die analysierten Daten, dass der TDI-Wert durch das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung signifikant beeinflusst wurde.

4. Diskussion

4.1. Demographische Aspekte

Demographische Aspekte im Durchschnitt

| | <i>Anzahl</i> | <i>Altersdurchschnitt in Jahren</i> | <i>Anteil weiblicher Patienten</i> |
|-----------------|---------------|---|------------------------------------|
| <i>Gruppe A</i> | 117 | 59,7±12,74 | 69,2% |
| <i>Gruppe B</i> | 29 | 62,7±9,59 | 55,2% |
| <i>Gruppe C</i> | 104 | 64,1±10,75 | 49,5% |

Tab.36.: Demographische Aspekte im Durchschnitt; A = Patienten mit Dystonie, B = Kontrollgruppe mit BoNT-Therapie, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, C = gesunde Kontrollgruppe

Die erhobenen Daten der Gruppe A und B waren stark von der freiwilligen Bereitschaft der Patienten und dem vorselektierten Patientenkollektiv durch die Anbindung an die Botulinumneurotoxin (BoNT)-Sprechstunde bei neuromuskulären Erkrankungen am Universitätsklinikum Tübingen geprägt.

Besonders auffällig war eine Häufung (69,2%) der weiblichen Teilnehmer bei den Patienten der Gruppe A. Ob der höhere Anteil von weiblichen Teilnehmern, eine höhere Bereitschaft von Frauen für freiwillige Testungen widerspiegelt, bleibt spekulativ. Wahrscheinlicher ist, dass das häufigere Auftreten der CD bei Frauen und die Intention dieser Arbeit, einem Abbild der Realität nahe zu kommen, die Häufung der weiblichen Teilnehmer bedingt (Soland et al., 1996).

Die Patienten der Gruppe A waren im Durchschnitt 4,28 Jahre jünger als die der gesunden Kontrollgruppe C. Dieser Altersunterschied zum Zeitpunkt der Testungen war signifikant. Gleichzeitig waren 71,6 % und damit 180 Teilnehmer des gesamten Datensatzes zum Zeitpunkt der Untersuchung über 55 Jahre alt, was für ein insgesamt älteres Patientenkollektiv spricht.

4.1.1. Demographische Aspekte im Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur

Demographische Aspekte im Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur

| <i>Studie</i> | <i>Anzahl der Probanden mit Dystonie</i> | <i>Alters-durchschnitt in Jahren</i> | <i>Anteil weiblicher Probanden</i> | <i>Methode zur Erfassung des Geruchssinns</i> |
|---------------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| <i>Silveira-Moriyama et al., 2009</i> | 16 | 66,7±6,8 | 56% | UPSIT |
| <i>Vermula et al., 2013</i> | 16 | 45 | 62,5% | UPSIT |
| <i>Marek et al., 2018</i> | 58 | 62,2±11,8 | 66% | Sniffin Sticks |
| <i>Herr et al., 2020</i> | 40 | 61,8±10,9 | 58% | Sniffin Sticks |
| <i>Ergebnisse dieser Dissertation</i> | 117 | 59,7±12,74 | 69,2% | Sniffin-Sticks |

Tab.37: Demographische Aspekte im Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test

Die 16 Probanden aus der Studie von Vermula et al. erreichten mit durchschnittlich 45 Jahren ein jüngeres Alter. Dabei ist zu bedenken, dass die Studie von Vermula et al. drei Familien untersucht hat, wodurch der Altersdurchschnitt signifikant beeinflusst sein dürfte.

Trotz der hohen Quote von Patienten über 55 Jahren (71,6 %) war der Altersdurchschnitt der in dieser Arbeit untersuchten Teilnehmer mit Dystonie, mit 59,7±12,74 Jahren im Vergleich niedriger als in den Studien von Silveira-Moriyama et al., Marek et al. und Herr et al.

Mit 69,2% ist der Anteil von weiblichen Patienten dieser Studie in Vergleich zu vorherigen veröffentlichten Daten am höchsten.

Mit 117 Patienten hat diese Arbeit erstmals mehr als 100 Teilnehmer mit Dystonie bezüglich ihres Geruchssinnes geprüft.

Methodisch ist im Vergleich zu beachten, dass in den Studien von Silveira-Moriyama et al. und Vermula et al. der UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) verwendet wurde und somit eine Testbatterie zur isolierten Qualifizierung des Geruchsidentifikationssinnes verwendet wurde. Die Studien, die mittel Sniffin Sticks durchgeführt wurden, erhoben somit erstmals zusätzlich Daten zur Geruchswahrnehmungsschwelle und Geruchsdiskrimination. Die Detektion von Riechstörungen sei mittels Sniffin Sticks etwas höher als beim UPSIT (SIT-40) (Kohli et al., 2017). Insbesondere die Geruchswahrnehmungsschwelle kann in den Testungen bei einer Riechstörung vor den anderen Qualitäten auffällig sein (Kobal et al., 2000).

4.1.1.1. Demographische Aspekte im Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur bei der zervikalen Dystonie

Die Studien von Marek et al. und Herr et al. hatten sich ausschließlich auf die CD konzentriert. Die CD war mit 62,4% der Dystoniepatienten auch in dieser Arbeit die anzahlstärkste Dystonievariante.

Im Patientenkollektiv von Silveira-Moriyama et al. und Vermula et al. waren ebenfalls Patienten mit einer CD vertreten. Aus den Daten von Silveira-Moriyama et al. war der Altersdurchschnitt und der Anteil an weiblichen Patienten für die CD nicht isoliert zu entnehmen.

Demographische Aspekte im Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur

bei der zervikalen Dystonie

| <i>Studie</i> | <i>Anzahl der Probanden mit CD</i> | <i>Altersdurchschnitt in Jahren</i> | <i>Anteil weiblicher Probanden</i> | <i>Methode zur Erfassung des Geruchssinns</i> |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| <i>Silveira-Moriyama et al., 2009</i> | 12 | k.A. | k.A. | UPSIT |
| <i>Vermula et al., 2013</i> | 7 | 51 | 86% | UPSIT |
| <i>Marek et al., 2018</i> | 58 | 62,2±11,8 | 66% | Sniffin Sticks |
| <i>Herr et al., 2020</i> | 40 | 61,8±10,9 | 58% | Sniffin Sticks |
| <i>Ergebnisse dieser Dissertation</i> | 73 | 57,3±11,8 | 64% | Sniffin-Sticks |

Tab.38.: Demographische Aspekte im Vergleich zu mit Ergebnissen aus der Literatur bei der zervikalen Dystonie; CD = zervikale Dystonie k.A. = keine Angaben bekannt, UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test

Im Vergleich zu den hier aufgeführten Studien, ist in dieser Arbeit mit 73 Patienten das größte Patientenkollektiv mit einer CD untersucht worden.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit CD in dieser Studie war mit 57,3±11,8 geringfügig jünger als bei den Studien von Marek et al. und Herr et al. (62,2±11,8 und 61,8±10,9 Jahre). Die CD-Patienten bei Vermula et al. waren mit durchschnittlich 51 Jahren am jüngsten und größtenteils weiblich (86%), was womöglich darauf zurückzuführen ist, dass in dieser Studie Familien untersucht wurden (Vermula et al., 2013).

Mit 64% ähnelte der Anteil der weiblichen Patienten dieser Studie dem Anteil von Marek et al. (Marek et al., 2018).

Laut Hummel et al. deuten Daten der Allgemeinbevölkerung darauf hin, dass Frauen in der Altersgruppe zwischen 16 und 55 Jahren bei allen drei Komponenten der Geruchstestungen „besser abschneiden“ (Hummel et al., 2007). Dies sei innerhalb der untersuchten gesunden Gruppe aber nicht statistisch signifikant gewesen (Hummel et al., 2007; Doty 2019). Daher gilt es, die Auswirkungen des Geschlechtes auf die Riechfähigkeit im Rahmen verschiedener Erkrankungen zu eruieren. Diese Studie trägt dazu bei.

4.2. Ergebnisse der Geruchstestungen im Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur

Bei dem Vorhaben die Ergebnisse der Geruchstestungen bei Dystonie mit denen in der Literatur vergleichen zu wollen, traf man zum einem nur auf Wenige und zum anderen auf Daten, bei denen eine Normalverteilung angenommen werden konnte.

Detaillierte Daten über die einzelnen Geruchstestungen bei Patienten mit einer CD und der Kontrollgruppe waren zum Beispiel den Ergebnissen von Herr et al. von 2020 zu entnehmen.

Nach dem angenommen werden konnte, dass parametrische Tests stabil genug sind, um auch mit statistisch nicht normal verteilten Werten arbeiten zu können, wurden aus den Ergebnissen der Geruchstestungen dieser Arbeit Mittelwerte zum Vergleich mit den Werten aus der Literatur gebildet.

abgewandelte Ergebnisse der Geruchstestungen

mit Annahme einer Normalverteilung

| | <i>Gruppe A</i> | <i>CD- Patienten aus der Gruppe A</i> | <i>Gruppe B</i> | <i>Gruppe C</i> | <i>Signifikanz</i> |
|-----------------------|-----------------|---|-----------------|-----------------|--------------------|
| <i>Identifikation</i> | 12,47±2,72 | 13±3 | 11,69±3,43 | 13,14±1,97 | keine |
| <i>Diskrimination</i> | 12±3 | 12±3 | 12±3 | | keine |
| <i>Schwelle</i> | 4,94 ±2,4 | 5±2 | 5,4 ±2,6 | | keine |
| <i>TDI</i> | 29±6 | 29±6 | 29±7 | | keine |

Tab.39.: abgewandelte Ergebnisse der Geruchstestungen mit Annahme einer Normalverteilung, Mittelwerte der einzelnen Geruchstestungen, dem daraus errechneten TDI und der Signifikanz. Die p-Werte und die daraus resultierende Aussage über die Signifikanz wurden mittels zweiseitigem t-Test berechnet. Dargestellt wird der Mittelwert ± Standardabweichung. Gruppe A = Patienten mit Dystonie, CD = zervikale Dystonie, Gruppe B = BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, Gruppe C = gesunde Kontrollgruppe

Zum Zeitpunkt der Diskussion dieser Daten lagen keine anderen zugänglichen Daten über Patienten mit einer Dystonie vor, die nicht der CD entsprachen. Aufgrund dessen konnten die Daten aller Dystoniekontrollpatienten (Gruppe A) und die Patienten mit CD dieser Arbeit nur mit CD-Patienten anderer Studien verglichen werden.

4.2.1. Geruchsidentifikation

Bei den Ergebnissen der Geruchsidentifikation dieser Arbeit zeigte sich keine signifikante Abweichung zwischen den drei untersuchten Gruppen. Auffällig, aber nicht signifikant war, dass die Kontrollgruppe B in der Geruchsidentifikation im Vergleich zu der Gruppe A deutlich schlechtere Werte erzielte.

In der Arbeit von Herr et al. fanden sich mit $11,7 \pm 2,3$ signifikant schlechtere Geruchsidentifikationswerte der Patienten mit einer CD im Vergleich zur gewählten Kontrollgruppe (Herr et al., 2020).

abgewandelte Ergebnisse der Geruchsidentifikation

mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich

| | <i>CD-Patienten</i> | | <i>Kontrollgruppe</i> | |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| <i>Herr et al.</i> | 11,7 ± 2,3 | | 13,1 ± 1,3 | |
| | <i>Dystonie-Patienten</i> | <i>CD-Patienten</i> | <i>Kontrollgruppe B</i> | <i>Kontrollgruppe C</i> |
| <i>Ergebnisse dieser Dissertation</i> | 12,47±2,72 | 13±3 | 11,69±3,43 | 13,14±1,97 |

Tab.40: abgewandelte Ergebnisse der Geruchsidentifikation mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich. Dargestellt wird der Mittelwert ± Standardabweichung. CD = zervikale Dystonie, Gruppe B = BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin, Gruppe C = gesunde Kontrollgruppe

Unter der Annahme, dass parametrische Tests gegenüber Abweichung von der Normalverteilung stabil genug sind, um mit nicht normal verteilten Werten arbeiten zu können, ergab sich für die Geruchsidentifikation für die Gruppe A ein Mittelwert von $12,47 \pm 2,72$, für Gruppe B $11,69 \pm 3,43$ und für die Gruppe C $13,14 \pm 1,97$. Der Mittelwert der Patienten mit einer CD entsprach mit 13 ± 3 etwa dem der gesamten Gruppe A.

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten somit die signifikanten Unterschiede von den Studien von Herr et al. und Marek et al. weder für alle Dystoniepatienten noch für die mit einer CD reproduzieren. Dafür untermauerten sie die Ergebnisse von Silveira-Moriyama und Vermula et al., in denen ebenfalls kein Unterschied in der Geruchsidentifikation zwischen Patienten mit einer Dystonie und einer Kontrollgruppe nachgewiesen wurde.

Die Ähnlichkeit der Geruchsidentifikationsergebnisse der Patientengruppe mit CD von Herr et al. ($11,7 \pm 2,3$) und der Kontrollgruppe B dieser Arbeit ($11,69 \pm 3,43$) war auffallend. Bis auf ein ähnliches Alter (CD-Gruppe Herr et al. $61,8 \pm 10,9$ Jahre; Gruppe B dieser Studie $62,7 \pm 9,59$ Jahre) waren bei der Prüfung der Gemeinsamkeiten keine Überschneidungen auffällig.

4.2.2. Geruchsschwellenwahrnehmung

In den erhobenen und ausgewerteten Daten dieser Arbeit, konnte im Vergleich von 110 Patienten der Gruppe A, den daraus isoliert betrachteten 72 Patienten mit einer CD und den 29 der Kontrollgruppe B kein signifikanter Unterschied in der Geruchswahrnehmungsschwelle beobachtet werden.

abgewandelte Ergebnisse der Geruchswahrnehmungsschwelle

mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich

| | <i>CD-Patienten</i> | | <i>Kontrollgruppe</i> |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|
| <i>Herr et al.</i> | $5,8 \pm 2,4$ | | $8,0 \pm 3,2$ |
| | <i>Dystonie-Patienten</i> | <i>CD-Patienten</i> | <i>Kontrollgruppe B</i> |
| <i>Ergebnisse dieser Dissertation</i> | $4,94 \pm 2,4$ | 5 ± 2 | $5,4 \pm 2,6$ |

Tab.41: abgewandelte Ergebnisse der Geruchswahrnehmungsschwelle mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich. Dargestellt wird der Mittelwert \pm Standardabweichung. CD = zervikale Dystonie, Gruppe B = BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

Unter der Annahme einer Teststabilität wurden auch bei der Geruchswahrnehmungsschwelle Mittelwerte für die Gruppen dieser Arbeit berechnet. Dabei fiel auf, dass sowohl der Mittelwert für die Geruchswahrnehmungsschwelle der

Gruppe A mit $4,94 \pm 2,4$, der für Patienten mit einer CD mit 5 ± 2 aber auch der Mittelwert der Gruppe B mit $5,4 \pm 2,6$ auffällig niedrig ausfielen. Sie ähnelten den als pathologisch gewerteten Ergebnissen, die Herr et al. ($5,8 \pm 2,4$) für die Patienten mit CD erhoben hatte (Herr et al., 2020). Die in der Studie von Herr et al. verwendete Kontrollgruppe hatte mit $8,0 \pm 3,2$ eine deutlich besseren Geruchswahrnehmungsschwellendurchschnitt, als die in dieser Arbeit verwendete Kontrollgruppe B (Herr et al., 2020).

Die Daten dieser Arbeit lassen somit mehrere Einschätzungen zu.

Die Erste betrachtet isoliert die Gruppenunterschiede, die im Gegensatz zu den Daten von Marek et al. und Herr et al. keine signifikanten Unterschiede in der Geruchswahrnehmungsschwelle erheben konnte. Bei dieser Aussage lässt man außer Acht, dass die Ergebnisse der Geruchswahrnehmungsschwellentestung der Kontrollgruppe B mit $5,4 \pm 2,6$ ebenfalls deutlich unterhalb der Normwerte aus der Literatur lagen (z.B. für Frauen > 55 Jahren: $7,44 \pm 3,51$; Hummel et al., 2007).

Da die Geruchswahrnehmungsschwelle am stärksten durch das Alter beeinträchtigt wird und somit postuliert werden könnte, dass die Patienten dieser Studie älter waren als die zuvor untersuchten Patienten, wurden die demographischen Daten der Kontrollgruppen dieser Arbeit, der von Marek et al. und der von Herr et al. genauer betrachtet (Hummel et al., 2007). Die Kontrollgruppe B dieser Arbeit war im Durchschnitt $62,7 \pm 9,59$ Jahre alt. Dies entsprach ungefähr dem Alter der Kontrollgruppen von Marek et al. und Herr et al. Bei Marek et al. waren zwei Gruppen a 58 Teilnehmern im Durchschnitt $62,2 \pm 11,8$ Jahre alt und zeigten normwertige Ergebnisse in der Geruchswahrnehmungsschwelle (Marek et al., 2018). Bei Herr et al. bestand die Kontrollgruppe aus 43 Teilnehmern, war im Durchschnitt $62,6 \pm 12,2$ Jahre alt und hatte mit einem Mittelwert von $8,0 \pm 3,2$ ebenfalls eine normwertige Riechschwelle (Herr, 2022, Doktorarbeit). Zusammenfassend ließen sich weder die pathologischen Geruchsschwellenwerte der Gruppe A noch die der Kontrollgruppe B durch das Alter der Patienten erklären.

Auffällig blieb, dass die sieben Patienten der Gruppe B, die Geruchswahrnehmungsschwellenwerte < 5 erreichten, im Durchschnitt 67,7 Jahre alt und damit älter als der Gesamtdurchschnitt waren.

Alternativ könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass beide in dieser Arbeit gewählten Gruppen eine Störung der Geruchswahrnehmung hatten. Folgt man dieser Annahme, ist zu diskutieren, ob die Geruchsschwellenwerte der Gruppe A und/oder der Patienten mit einer CD im Vergleich zu einer eher dem Literaturstandard entsprechenden Kontrollgruppe, mit einem Durchschnittsergebnis von $8,0 \pm 3,2$, ebenfalls signifikant niedriger wären und somit der Theorie einer Riechstörung aller Patienten mit einer Dystonie untermauern könnten (Herr, 2022, Doktorarbeit).

Ein gemeinsamer Nenner beider in dieser Arbeit untersuchten Gruppen war, dass die Patienten mit BoNT behandelt wurden. Sowohl in dieser als auch in der Studie von Marek et al. hat sich die Dauer der BoNT-Behandlung nicht als Prädiktor für eine Riechstörung herausgestellt (Marek et al., 2018). Die multiple lineare Regressionsanalyse dieser Arbeit wies entgegen den Überlegungen sogar statistisch grenzwertig darauf hin, dass die BoNT-Therapie mit einer besseren Geruchswahrnehmungsschwelle einhergehen könnte. Bei geringem korrigiertem Bestimmtheitsmaß (4,9%) und nur grenzwertig signifikanter Statistik wurde in Zusammenschau von einer zufälligen statistischen Korrelation ohne Kausalität ausgegangen.

4.2.3. Geruchsdiskriminierung

Weder die Ergebnisse dieser noch andere Studien haben Hinweise darauf gezeigt, dass die Dystonie oder eine der Dystonievarianten einen negativen Einfluss auf die Geruchsdiskrimination haben könnte.

abgewandelte Ergebnisse der Geruchsdiskrimination
mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich

| | <i>CD-Patienten</i> | | <i>Kontrollgruppe</i> |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|
| <i>Herr et al.</i> | 12,0 ± 2,5 | | 12,9 ± 1,8 |
| | <i>Dystonie-Patienten</i> | <i>CD-Patienten</i> | <i>Kontrollgruppe B</i> |
| <i>Ergebnisse dieser Dissertation</i> | 12±3 | 12±3 | 12±3 |

Tab.42: abgewandelte Ergebnisse der Geruchsdiskrimination mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich. Dargestellt wird der Mittelwert ± Standardabweichung. CD = zervikale Dystonie, Gruppe B = BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

4.2.4. TDI-Wert

Obwohl keine Normalverteilung der TDI-Daten für die Gruppe A und die gesondert betrachtete Subgruppe der Patienten mit CD bestand, wurden in der Annahme einer statistischen Stabilität TDI-Mittelwerte zur Vergleichbarkeit mit den Daten aus der Literatur berechnet.

abgewandelte Ergebnisse der TDI

mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich

| | <i>CD-Patienten</i> | | <i>Kontrollgruppe</i> |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|
| <i>Herr et al.</i> | 29,5 ± 5,7 | | 33,9 ± 4,9 |
| | <i>Dystonie-Patienten</i> | <i>CD-Patienten</i> | <i>Kontrollgruppe B</i> |
| <i>Ergebnisse dieser Dissertation</i> | 29±6 | 29±6 | 29±7 |

Tab.43: abgewandelte Ergebnisse der TDI mit Annahme einer Normalverteilung im Vergleich. Dargestellt wird der Mittelwert ± Standardabweichung. TDI = threshold-discrimination-identification-Score, CD = zervikale Dystonie, Gruppe B = BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

Der TDI-Mittelwert war, trotz vorheriger leichter Abweichungen in den einzelnen Geruchstestungen, mit 29 ± 6 bei der Gruppe A und den Patienten mit einer CD identisch. Zudem ähnelte der TDI-Mittelwert dieser Arbeit (29 ± 6) dem der CD-Patienten von Herr et al. ($29,5 \pm 5,7$) (Herr, 2022, Doktorarbeit).

Die Gruppe B dieser Arbeit erreichte mit einem TDI-Mittelwert von 29 ± 7 einen ähnlichen Geruchssinn wie die Gruppe A. Die von Herr et al. genutzte Kontrollgruppe stach mit einem TDI-Mittelwert von $33,9 \pm 4,9$ als deutlich besser heraus.

4.2.4.1. Anosmie

In dem in dieser Arbeit ausgewerteten Datensatz hatten insgesamt vier von 138 Patienten eine funktionelle Anosmie, was einem Prozentsatz von 2,9 entspricht. In keiner Gruppe, Subgruppe und bei keiner Diagnose zeigte sich eine signifikante Häufung einer Anosmie.

Nur einer der vier Patienten war von der Dystonievariante der CD betroffen, sodass das Ergebnis von Herr, bei denen 29% der Patienten mit einer CD eine funktionelle Anosmie aufgewiesen hatten, nicht reproduziert werden konnte (Herr, 2022, Doktorarbeit).

4.2.4.2. Altersunabhängiger TDI

Nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI hatten 42,2% der Gruppe A und 34,5% der Gruppe B eine Riechstörung. In den Geruchstestungen der Normalbevölkerung haben ca. 20% der Allgemeinbevölkerung eine Riechstörung (Kronenbuerger et al., 2022). Dem entsprechend zeigte sich in beiden untersuchten Gruppen (22,2% Differenz bei Gruppe A und 14,5% Differenz bei Gruppe B) ein deutlich höherer Prozentsatz an Riechstörungen, als er in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten wäre.

Unterteilte man die Gruppe A je nach Lokalisation und Verhalten der Dystonie in Varianten, war das Auftreten einer Störung des Geruchssinnes nicht gleich verteilt. Bei der Teilnehmerstärksten Dystonievariante dieser Studie, der CD, trat mit 47,1 % nach den

Kriterien des altersunabhängigen TDI eine Riechstörung am häufigsten auf. Das Ergebnis ähnelte somit den Daten der Studien von Marek et al. (50% Hyposmie) und Herr et al. (52,5% Hyposmie) (Marek et al., 2018; Herr et al., 2020).

Eine altersunabhängige Riechstörung ergab sich bei 46,2% der Patienten, die unter einer nicht dem Meige-Syndrom entsprechenden segmentalen Dystonie litten, bei 35,3% der an einem Blepharospasmus Erkrankten und bei 22,2% der Patienten mit einem Meige-Syndrom.

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung war das Auftreten einer Riechstörung in dieser Studie somit bei Patienten mit einer CD, einer nicht dem Meige-Syndrom entsprechenden segmentalen Dystonie und bei denen mit einem Blepharospasmus ebenfalls auffällig erhöht.

Betrachtete man die Patienten mit einer altersunabhängigen Riechstörung zusätzlich unter Aspekt ihres Geschlechtes, fiel auf, dass männliche Patienten dreier Dystonievarianten häufiger ein vermindertes Riechvermögen vorwiesen. Die Dystonievarianten waren identisch mit denen, die bereits in der Gesamtheit der Patienten durch eine häufigere Riechstörung auffielen (CD, eine nicht einem Meige-Syndrom entsprechenden segmentale Dystonie und Blepharospasmus). Prozentual hatten 69% (N 18) der männlichen Patienten mit der Dystonievariante der CD, 67% (N 2) der mit einer nicht dem Meige-Syndrom entsprechenden segmentalen Dystonie und 60% (N 3) mit Blepharospasmus in dem erhobenen Datensatz nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI eine Riechstörung. Insbesondere bei den männlichen Patienten mit einer nicht dem Meige-Syndrom entsprechenden segmentalen Dystonie und denen mit einem Blepharospasmus war zu beachten, dass der Anteil der männlichen Patienten dieser Studie so gering war, dass die hohen Prozentzahlen zwei und drei männlichen Patienten mit einer altersunabhängigen Riechstörung entsprachen.

Anhand der im Rahmen dieser Studie erhobenen Einzelbefunde könnte man spekulieren, dass sich eine Störung des Geruchsinnes bei Frauen mit einer Dystonie, im Gegensatz zu

Männern, geringer ausgeprägt zeigen könnte. Inwieweit dies aber der Fall ist, müsste in größeren Studien geklärt werden.

Auf Grundlage der Annahmen, dass Riechstörung mit höherem Alter und bei männlichem Geschlecht häufiger auftreten, kann die Überlegung angestellt werden, dass das Risiko der Störungen des Geruchssinns auf Grund des jungen Altersdurchschnitts und der hohen Anzahl an weiblichen Patienten der Gruppe A dieser Arbeit unterschätzt wurde. Der höhere Anteil an weiblichen Patienten, insbesondere bei Dystonievarianten, die statistisch häufiger bei Männern auftreten, könnten die die Ergebnisse der Geruchstestungen dieser Arbeit falsch negativ beeinflusst haben.

Im Vergleich zur der in dieser Studie genutzten Kontrollgruppe B sprachen die statistischen Berechnungen nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI-Wertes in keiner Konstellation für ein signifikant häufigeres Auftreten einer Riechstörung.

Übereinstimmend zu den Überlegungen bei der Geruchwahrnehmungsschwelle ist zu diskutieren, ob die Daten der gesamten Gruppe A oder einzelner Dystonievarianten im Vergleich zu einer anderen Kontrollgruppe, die den Geruchssinn der Allgemeinbevölkerung repräsentieren würde, indes signifikant pathologisch wären.

Die Theorie, dass ein Hauptpatientenanteil der Gruppe B eine über den Normanteil der Allgemeinbevölkerung hinausgehende Riechstörung hat, könnte durch die Berechnungen über das Ausmaß der Riechstörung gestützt werden. Im Vergleich zu den hyposmischen Patienten mit einer CD war der TDI-Wert bei den Patienten mit einem Hemispasmus facialis signifikant niedriger.

Nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI-Wertes hatten 34,5% der Kontrollgruppe B eine Riechstörung. Dieser Prozentsatz beruhte auf zehn von 29 Patienten. Diese zehn Patienten waren im Durchschnitt 71 Jahre alt und somit 8,3 Jahre älter als der Gruppendurchschnitt ($62,7 \pm 9,59$) der Gruppe B. Auf Grundlage dessen könnte alternativ diskutiert werden, dass das hohe Alter und die geringe Patientenzahl gemeinsam einen überdimensionierten Einfluss auf das Gesamtergebnis der Geruchstestungen der Kontrollgruppe hatten.

Das Argument der geringen Gruppengröße und somit fehlender Kompensation einzelner abweichender Ergebnisse konnte ebenso auf die Dystonievarianten der segmentalen Dystonie, die nicht dem Meige-Syndrom entsprach, sowie den Blepharospasmus angewandt werden. Jeweils sechs Patienten hatten einen TDI-Wert unter 30, was bei einer Teilnehmeranzahl von 13 (bei der segmentalen Dystonie, die nicht dem Meige-Syndrom entsprach) und 17 (beim Blepharospasmus) einen hohen Prozentwert ausmachte. Betrachtete man die vorliegenden Daten der jeweils sechs Patienten, die nach den Kriterien des altersunabhängigen TDI-Wertes eine Riechstörung hatten, war der Altersdurchschnitt bei den Patienten mit einer segmentalen Dystonie, die nicht dem Meige-Syndrom entsprach bei 70 und beim Blepharospasmus 72 Jahre. Andere auffällige Abweichungen von den Patienten mit einer Normosmie nach den altersunabhängigen Kriterien fanden sich nicht.

In den linearen Regressionsanalysen dieser Arbeit, sowie in den Ergebnissen von Marek et al. und Hummel et al. zeigte sich, dass das Alter einen signifikant negativen Einfluss auf die Geruchsfähigkeit hat (Marek et al., 2018; Hummel et al., 2007). Ein Zusammenhang zwischen einer besseren Riechfunktion bei Frauen zwischen dem 16 und 55 Lebensjahr fand sich bereits bei Hummel et al. (2007) und Doty et al. (2019). Die Daten des altersunabhängigen TDI dieser Studie ergaben passend auffällige, aber nicht signifikant höhere Werte, für eine häufigere Riechstörung bei männlichen Patienten.

In Konklusion unterstützen die in dieser Studie erhobenen Daten den Einflussfaktor des Alters und des Geschlechtes auf den Geruchssinn. Entsprechend resultierte hieraus die Fragestellung, ob die Kriterien für den Geruchssinn alters- und geschlechtsübergreifend als identisch angenommen werden sollten. Folgend ließen die Daten an der Zuverlässigkeit der Aussagekraft des altersunabhängigen TDI zweifeln.

71,6 % des gesamten Datensatzes dieser Arbeit (dies entspricht 180 Patienten) waren zum Zeitpunkt der Untersuchung über 55 Jahre alt, was einen deutlichen Einfluss auf die Geruchswahrnehmung vermuten lässt, die nach dem altersunabhängigen TDI nicht berücksichtigt wurde.

Auf Grundlage dieser unterschiedlichen Datenlängen stellte sich die Frage, warum die bisher veröffentlichten Studien mit der expliziten Frage nach Zusammenhängen zwischen der Erkrankung Dystonie und Riechstörungen auf den altersunabhängigen TDI zurückgegriffen haben, obwohl der Altersdurchschnitt der Patienten mit Dystonie sogar höher war als in dieser Studie (Marek et al., 2018; Herr et al., 2020).

4.2.4.3. altersabhängiger TDI

Riechstörungen nach den Kriterien des altersabhängigen TDI

| | <i>Anzahl der Patienten mit einer Riechstörung (in %)</i> | |
|-----------------|---|--|
| <i>Gruppe A</i> | 10 (9,2%) | Anosmie: 3 (2,8%) Hyposmie: 7 (6,4%) |
| <i>Gruppe B</i> | 4 (14%) | Anosmie: 1 (3,4%) Hyposmie: 3 (10,3%) |

Tab.44: Riechstörungen nach den Kriterien des altersabhängigen TDI; TDI = threshold-discrimination-identification, A = Patienten mit Dystonie, B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

Nach den Kriterien des altersabhängigen TDI auf Grundlage der Daten von nach Hummel et al. (2007) hatten 14 Patienten dieses Datensatzes eine Riechstörung. Prozentual betrachtet hatten somit ca. 10 % des gesamten Datensatzes mit unterschiedlichen Diagnosen nach den Kriterien des altersabhängigen TDI eine Riechstörung (Hummel et al., 2007). Durch die Hinzunahme der Kriterien Alter und Geschlecht wurde somit bei 42 Patienten die vorherige Annahme einer Riechstörung nach altersunabhängigen TDI-Kriterien, revidiert.

Der hier erhobene Datensatz beinhaltet keine Patienten, die bei der Testung jünger als 21 Jahre waren, sodass über die von Hummel et al. geprägte Altersgruppe von 0–15-Jährigen keine Aussage getroffen werden konnte (Hummel et al., 2007).

altersabhängiger TDI-Grenzwert für die Hyposmie bei 16-35 Jährigen

| | | TDI-Grenze für weibliche Patienten zw. 16-35 Jahren | | | TDI-Grenze für männliche Patienten zw. 16-35 Jahren | | |
|-----------|------------------------------------|---|--------|--------|---|--------|--------|
| | | <15 | <30,3 | >30,3 | <15 | <29,5 | >29,5 |
| | | Anzahl | Anzahl | Anzahl | Anzahl | Anzahl | Anzahl |
| Diagnosen | zervikale Dystonie | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | Blepharospasmus | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Schreibkrampf | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | segmentale Dystonie, Meige Syndrom | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | weitere segmentale Dystonien | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | multisegmentale Dystonie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Hemispasmus facialis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Fazialis synkinesien | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Tab.45: altersabhängiger TDI-Grenzwert für die Hyposmie bei 16–35-Jährigen; TDI = threshold-discrimination-identification

Bei der Altersgruppe zwischen dem 16. bis 35. Lebensjahr war der TDI-Cut-Off-Wert bei beiden Geschlechtern circa 30 und entsprach damit der Grenze, die nach den Kriterien der altersunabhängigen TDI-Auswertung für alle Altersgruppen gedacht war, um eine Riechstörung zu diagnostizieren (Hummel et al., 2007). Im erhobenen und ausgewerteten Datensatz hatte keiner der drei Patienten in der Altersgruppe zwischen 16 und 35 Jahren einen TDI-Wert kleiner 30. Somit waren nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes alle Teilnehmer zwischen 16 und 36 Jahren normosmisch.

altersabhängiger TDI-Grenzwert für die Hyposmie bei 36-55Jährigen

| | | TDI-Grenze für weibliche Patienten zw. 36-55 Jahren | | | TDI-Grenze für männliche Patienten zw. 36-55 Jahren | | |
|-----------|--|--|--------|--------|--|--------|--------|
| | | <15 | <28,75 | >28,75 | <15 | <24,95 | >24,95 |
| | | Anzahl | Anzahl | Anzahl | Anzahl | Anzahl | Anzahl |
| Diagnosen | zervikale Dystonie | 1 | 4 | 15 | 0 | 2 | 9 |
| | Blepharospasmus | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Schreibkrampf | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | segmentale Dystonie, Meige Syndrom | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | weitere segmentale Dystonien | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| | multisegmentale Dystonie | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | Hemispasmus facialis Fazialis synkinesien | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 2 |
| | Fazialis synkinesien | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Tab.46: altersabhängiger TDI-Grenzwert für die Hyposmie bei 36–55-Jährigen; TDI = threshold-discrimination-identification

49 Patienten waren zum Zeitpunkt der Testungen zwischen 36 und 55 Jahre alt. Nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes hatten sieben Patienten zwischen dem 36. und 55. Lebensjahr eine Riechstörung (Hummel et al., 2007). Aufgeteilt nach Gruppen hatten 14,3 % der Patienten zwischen 36 bis 55 Jahren der Gruppe A nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes eine Riechstörung. Die sieben Patienten der Gruppe B waren normosmisch.

Alle sieben Patienten der Gruppe A, die einen TDI-Wert unterhalb der zehnten Perzentile ihrer Altersgruppe erreicht hatten, litten an CD. Somit ergab sich nach den Kriterien der altersabhängigen TDI-Wertes dieser Altersgruppe ein Anteil von 21,9% (sieben von 32) Riechstörungen bei Patienten mit CD. Einer der sieben Patienten galt als „funktionell anosmisch“. Eine auffällige Differenz der Geschlechter fand sich nicht. Die Ergebnisse der Patienten mit CD waren somit im Vergleich zu den anderen Dystonievarianten oder dem

Hemispasmus facialis deutlich herausstechend, entsprachen aber ca. dem Prozentsatz der Riechstörungen der Allgemeinbevölkerung von 20% (Kronenbueger et al., 2022).

altersabhängiger TDI-Grenzwert für die Hyposmie bei über 55Jährigen

| | | TDI-Grenze für weibliche Patienten > 55 Jahren | | | TDI-Grenze für männliche Patienten > 55 Jahren | | |
|-----------|------------------------------------|--|--------|--------|--|--------|--------|
| | | <15 | <19,05 | >19,05 | <15 | <19,95 | >19,95 |
| | | Anzahl | Anzahl | Anzahl | Anzahl | Anzahl | Anzahl |
| Diagnosen | zervikale Dystonie | 0 | 0 | 22 | 0 | 1 | 12 |
| | Blepharospasmus | 0 | 0 | 12 | 0 | 0 | 4 |
| | Schreibkrampf | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | segmentale Dystonie, Meige Syndrom | 1 | 0 | 8 | 0 | 0 | 1 |
| | weitere segmentale Dystonien | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| | multisegmentale Dystonie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Hemispasmus facialis | 0 | 2 | 9 | 1 | 1 | 9 |
| | Fazialis synkinesien | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tab.47: altersabhängiger TDI-Grenzwert für die Hyposmie bei > 55-Jährigen; TDI = threshold-discrimination-identification

Im TDI-Wert-Datensatz waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 87 Patienten der Gruppen A und B über 55 Jahre alt und entsprechen somit der vierten Altersgruppe von Hummel et al. (Hummel et al., 2007).

Nach den Kriterien der altersangepassten TDI-Wertes hatten drei Patienten aus Gruppe A und vier aus Gruppe B dieser Altersgruppe eine Riechstörung. In Gruppe A hatte ein männlicher Patient eine CD und zwei weibliche Patienten eine segmentale Dystonie. In Gruppe B hatten alle Patienten mit einer Riechstörung die Diagnose Hemispasmus facialis und waren zu 50% männlich. Nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes für die

Altersgruppe über 55 Jahren waren die Daten dieser Arbeit nicht hinweisend für eine über dem Allgemeindurchschnitt liegende Riechstörung.

Zusammengefasst hatte keine Gruppe und keine Erkrankungsvariante nach dem altersabhängigen TDI eine signifikante Riechstörung. Auffällig blieb, dass die meisten Patienten mit einer Störung des Geruchsinnes an einer CD leiden. Insbesondere in der Altersgruppe von 36-55 Jahren hatten nur Patienten mit einer CD eine Störung des Geruchsinnes. Gleichzeitig waren die Patienten mit der CD die Größte in dieser Studie eingeschlossenen Patientengruppe. Kein Geschlecht war auffällig häufiger betroffen. Mit 11,8% (acht von 68) Patienten mit CD und einer altersabhängigen Riechstörung konnte von einem Normwert ausgegangen werden.

4.3. Diskussion der Auswertungsmethoden

Je nach angewandter Auswertungsmethode zeigte sich eine unterschiedliche Prävalenz für eine Riechstörung.

Um dies zu verdeutlichen, lag beispielsweise bei Patienten aus der Altersgruppe über 55 Jahren, ohne Berücksichtigung des Alters, bereits ab einem TDI-Wert kleiner 30 eine Störung des Geruchsinns vor. Nach der alters- und geschlechtsspezifischen Definition, wäre eine Riechstörung unterhalb der 10 Perzentile der Ergebnisse der Normalbevölkerung der gleichen Altersgruppe anzunehmen. Bei gleichaltrigen weiblichen Patienten wäre dies nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes und auf Grundlage der Daten von Hummel et al. ab einem TDI-Wert kleiner 19 der Fall (Hummel et al., 2007). Die Diskrepanz von 11 TDI-Punkten zwischen den Cut-off-Werten ohne Beachtung weiterer Faktoren (TDI-Wert < 30 entspricht einer Riechstörung) und bei Anpassung an Alter und Geschlecht (z.B. > 55 Jahre: TDI-Wert < 19 entspricht einer Riechstörung) erklärt, dass nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes, in dieser Arbeit weder bei der Gesamtheit der Gruppe A oder den einzelnen Dystonievarianten signifikante Werte für eine Riechstörung sprachen, obwohl die Ergebnisse bei der Auswertung entsprechend der Kriterien des altersunabhängigen TDI-Wertes teils hoch waren.

Betrachtete man die bereits veröffentlichten Studien, wurde hier der nicht altersangepasste TDI-Wert genutzt (Marek et al., 2018; Herr et al., 2020).

Passend zum durchschnittlichen Manifestationsalter von Dystonie (40-55 Jahren) war die gesamte Gruppe A zum Zeitpunkt der Untersuchung mit $59,7 \pm 12,74$ im Durchschnitt 2,1 bis 2,5 Jahre jünger als die Patientengruppen zuvor (Sheehy et al., 1982; O'Riordan et al., 2004; Marek et al., 2018; Herr et al., 2020). Das Durchschnittsalter der Patienten mit CD war mit $57,3 \pm 11,8$ Jahren 4,5 bis 4,9 Jahre jünger als bei Marek et al. ($62,2 \pm 11,8$) und Herr et al. ($61,8 \pm 10,9$). Dementsprechend könnte der studienbelegte signifikant negative Einfluss des Alters auf den Geruchssinn bei allen Daten, die nach der altersunabhängigen Methode ausgewertet wurden, einen übermäßigen Einfluss haben und Daten verfälschen. Eine erneute Auswertung der Rohdaten der anderen Studien wäre hinsichtlich der altersangepassten TDI-Scores interessant, um zu eruieren, ob sich darin auch signifikante Hinweise auf eine Riechstörung bei der CD zeigen würden.

Erschwerend für eine einheitliche Auswertung nach der Definition der altersabhängigen Riechstörung (unterhalb der 10 Perzentile der Ergebnisse der Normalbevölkerung) lagen zwei unterschiedliche Datensätze zur Abbildung des altersabgestuften Geruchsinnes der Normalbevölkerung vor.

TDI-Grenzen nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes

nach Kobal et al. und Hummel et al. im Vergleich

| <i>Gruppierung nach Alter in Jahren</i> | <i>TDI-Grenzwert nach Kobal et al.</i> | <i>TDI-Grenzwert nach Hummel et al.</i> | |
|---|--|---|-----------------|
| | | <i>weiblich</i> | <i>männlich</i> |
| < 15 | 24,5 | 24,90 | 23,80 |
| 16 – 36 | 30,3 | 30,50 | 29,50 |
| 36 – 55 | 28,8 | 28,75 | 24,95 |
| >55 | 27,5 | 19,05 | 19,75 |

Tab.48: TDI-Grenzen nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes nach Kobal et al. und Hummel et al. im Vergleich; TDI = threshold-discrimination-identification (Kobal et al., 2000 und Hummel et al., 2007)

Die TDI-Grenzen als Definition für eine Riechstörung bei den weiblichen Probanden aus den Daten von Hummel et al. waren im Vergleich zu den geschlechtsunspezifischen Grenzwerten von Kobal et al. konsequent niedriger. Insbesondere bei den Grenzwerten der über 55-Jährigen ergab sich eine Diskrepanz von neun TDI-Punkten zwischen den Daten. Die Ausgangsdaten der Gruppe über 55 Jahren von Kobal et al. beruhen auf 30 gesunden Teilnehmern, während die Werte von Hummel et al. auf der Grundlage von 282 Gesunden berechnet wurden (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007). Deswegen wurden für die Auswertung dieser Arbeit die Ausgangswerte von Hummel et al. genutzt.

Würde man die Daten von Kobal et al. als Auswertungsgrundlage dieser Studie nutzen, hätten weitere 21 Patienten eine altersabhängige Riechstörung.

Riechstörungen nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes
auf Grundlage der Daten von Hummel et al. UND Kobal et al.

| | | | Grunddaten | | | |
|------------------|--|--------------------------|-------------------|--------|------------------|----------|
| | | | nach Hummel et al | | nach Kobal et al | |
| | | | Gruppen | | Gruppen | |
| | | | A | B | A | B |
| | | | Anzahl | Anzahl | Anzahl | Anzahl |
| Altersgruppe <15 | | <i>Pat. mit Anosmie</i> | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | <i>Pat. mit Hyposmie</i> | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Pat. mit Normosmie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16-35 | | <i>Pat. mit Anosmie</i> | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | <i>Pat. mit Hyposmie</i> | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Pat. mit Normosmie | 3 | 0 | 3 | 0 |
| 36-55 | | <i>Pat. mit Anosmie</i> | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | <i>Pat. mit Hyposmie</i> | 6 | 0 | 9 | 0 |
| | | Pat. mit Normosmie | 35 | 7 | 31 | 7 |
| >55 | | <i>Pat. mit Anosmie</i> | 2 | 1 | 2 | 1 |
| | | <i>Pat. mit Hyposmie</i> | 1 | 3 | 16 | 7 |
| | | Pat. mit Normosmie | 62 | 18 | 47 | 14 |

Tab.49: Riechstörungen nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes auf Grundlage der Daten von Hummel et al. UND Kobal et al. - entsprechend der Altersgruppe; TDI = threshold-discrimination-identification, A = Patienten mit Dystonie, B = Patienten der BoNT-Kontrollgruppe, BoNT = Botulinum-Neurotoxin

Sowohl Gruppe A (25,9%) als auch Gruppe B (27,6%) hätten im Vergleich zur Normalbevölkerung (ca. 20%) eine leicht erhöhte Prävalenz für Riechstörungen.

4.4. Einfluss der BoNT-Therapie auf den Geruchssinn

Die mittlere Behandlungsdauer entsprach mit $8,8 \pm 6,3$ Jahren ($N = 124$) ungefähr den Daten von Marek et al. ($N = 56$, mittlere Behandlungsdauer $9,0 \pm 7,7$ Jahre) (Marek et al., 2018). Neben der bereits in 4.2.2. erwähnten, am ehesten zufälligen statischen Korrelation zwischen einem besseren Wert in der Geruchswahrnehmung und einer längeren BoNT-Therapie, fanden sich keine weitere Korrelation zwischen der Behandlungsdauer und den weiteren Geruchstestungen.

4.5. Einschränkungen der Aussagekraft dieser Studie

Die Patientenzahl der jeweiligen Gruppen sowie der Diagnosen/Varianten innerhalb der Gruppen waren sehr unterschiedlich. Hieraus resultiert zum einem, dass bestimmte Diagnosen oder Untergruppen stark unterrepräsentiert waren und zum anderen, dass die statistischen Auswertungen erschwert und somit eventuell vorhandene Effekte nicht nachgewiesen wurden oder fehleranfälliger waren (Fehler zweiter Art).

Für die ursprünglich als einzige Kontrollgruppe gedachte Gruppe B mit Patienten mit den Diagnosen Hemispasmus facialis und faziale Synkinesien konnten nur 29 Teilnehmer rekrutiert werden. Durch die geringe Anzahl konnte keine Normalverteilung angenommen werden. Ebenso waren Ausreißer im Vergleich zur Gruppe A mit 117 Patienten überrepräsentiert.

Die Patientenzahl der jeweiligen Dystonievarianten waren teilweise auf nur einen Patienten beschränkt (Schreibkrampf und multisegmentale Dystonie) oder so gering, dass die Auswertung nicht repräsentativ sein kann (17 Blepharospasmus, 14 segmentale Dystonie exklusive des Meige Syndroms und 11 Meige-Syndrom). Aufgrund der geringen Patientenzahlen waren die Daten sehr anfällig für Fehler der zweiten Art.

Ebenso waren potenzielle Korrelationen zwischen dem Geruchssinn und möglichen in den Fragebögen erhobenen Beeinflussungsfaktoren aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht adäquat zu ermitteln.

Die Kontrollgruppe C wurde aufgrund der ähnlichen Gruppengröße ausgewählt. Für diese Gruppe lagen nur Daten des Sniffin Sticks Geruchsidentifikationstestes vor. Hierdurch konnte weder die Geruchswahrnehmungsschwelle sowie -diskrimination verglichen noch ein TDI-Wert errechnet und entsprechend der Kriterien eingeordnet werden. In der Verteilung des Geschlechtes und des Alters gab es zwischen Gruppe A und C deutlich bis signifikante Unterschiede, die im direkten Vergleich Auffälligkeiten in der Geruchstestung verschleiern könnten.

Die Rekrutierung aller Teilnehmer und die anschließende Geruchstestung erfolgte unverblindet. Prinzipiell könnten die Ergebnisse somit durch den Untersucher beeinflusst worden sein. Durch das Nutzen der Sniffin Sticks wurde ein etabliertes Medium mit geringer Manipulationsanfälligkeit gewählt, sodass der Einfluss auf die Ergebnisse der Geruchstestungen als gering eingeschätzt wurde.

4.6. Hypothesenauswertung und Schlussfolgerungen

Die zu Beginn formulierte Hypothese, dass eine signifikante Häufung von Riechstörungen bei CD reproduziert werden kann, konnte nicht bestätigt werden. Nach der geschlechts- und altersunabhängigen TDI-Auswertung, hatten zwar 47,1 % der Patienten mit einer CD dieser Studien eine Riechstörung. Im Vergleich zu der gewählten Kontrollgruppe war das Ergebnis aber nicht signifikant.

Der Prozentsatz der Riechstörung nach den altersunabhängigen Kriterien bei Patienten mit CD (47,1%) ähnelte den Daten der vorherigen Studien (50-52%) (Marek et al., 2018; Herr et al., 2020). Dass das Ergebnis trotz der Ähnlichkeit nicht signifikant war, könnte an der nicht der Allgemeinbevölkerung entsprechende Kontrollgruppe B liegen.

Die zweite Hypothese, dass das häufigere Auftreten einer Riechstörung bei CD auch nach den Kriterien des altersabhängigen TDI-Wertes signifikant ist, konnte ebenfalls nicht belegt werden. Nach dieser Auswertung lag die Prävalenz einer Riechstörung etwa auf dem Niveau der Allgemeinbevölkerung.

Auch die dritte Hypothese, dass bei anderen Dystonievarianten wie dem Blepharospasmus, dem Schreibkrampf, dem Meige-Syndrom, anderen segmentalen Dystonien oder der multifokalen Dystonie eine Riechstörung signifikant häufiger auftritt, konnte durch keine der gewählten Auswertungsmethoden gestützt werden.

Soweit bei geringerer Gruppengröße beurteilbar, schienen nach der Auswertung des altersunabhängigen TDI-Wertes auch die Dystonievarianten der nicht dem Meige-Syndrom entsprechenden segmentalen Dystonie und dem Blepharospasmus ähnlich der CD, schlechtere TDI-Werte zu generieren. Somit könnte auf Grundlage der altersunabhängigen TDI-Auswertung zusammenfassend gemutmaßt werden, dass Patienten mit CD, Blepharospasmus und nicht dem Meige-Syndrom entsprechenden segmentalen Dystonie im Vergleich zu einer anderen Kontrollgruppe, eine signifikante Riechstörung hätte aufweisen können.

Nach den alters- und geschlechtsspezifischen Auswertungskriterien des TDI-Wertes auf Grundlage der Normwerte von Hummel et al., hatte keine der untersuchten Gruppen oder Varianten eine außerhalb der Norm liegende Riechstörungsrate ($\leq 20\%$).

Die signifikante Beeinträchtigung des Geruchsinnes aufgrund des fortgeschrittenen Alters konnte anhand der Daten dieser Studie erneut belegt werden. Der Einfluss des Geschlechtes war ähnlich wie bei den Normwerten von Hummel et al. auffallend, aber nicht signifikant (Hummel et al., 2007). Daher ist die klinische Relevanz einer nicht dem Alter angepassten Auswertung von Testungen des Geruchssinnes kritisch zu hinterfragen. Nach die favorisierte altersgruppen- und geschlechtsangepassten Auswertung nach den Normwerten von Hummel et al. war nicht von einer krankheitsspezifischen Riechstörung bei Dystonie auszugehen.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es zu evaluieren, ob Patienten, die an einer Dystonie erkrankt sind, häufiger an einer Riechstörung leiden als die Allgemeinbevölkerung. Die Frage ist vor allem vor dem Hintergrund interessant, da dieselben zerebralen Strukturen (Basalganglien, Kleinhirn, Teile des Thalamus und des sensomotorischen Kortex) für die Verarbeitung olfaktorischer Reize und pathophysiologisch für die Entstehung einer Dystonie verantwortlich sind. Dieser potenzielle Zusammenhang soll insbesondere deshalb ergründet werden, da für andere Basalganglienerkrankungen wie das idiopathische Parkinson Syndrom und die Lewy-Body-Demenz eine evidente Riechstörung ein klinisch wichtiges nicht-motorisches Symptom ist.

In dieser Arbeit wurde im Speziellen eruiert, ob alle Patienten, die an einer Dystonie litten, oder nur solche, die an einer spezifischen Variante (zervikale Dystonie, Blepharospasmus, Schreibkrampf, Meige-Syndrom, andere segmentale Dystonien, multifokale Dystonien) erkrankt waren, eine erhöhte Prävalenz für eine Riechstörung aufwiesen.

Hierfür wurden im Rahmen einer kontrollierten, prospektiven Studie 133 Patienten rekrutiert. 117 Patienten waren an einer Variante der Dystonie erkrankt, weshalb sie zum einem als Gruppe A zusammengefasst und zum anderen je nach Variante nochmals einzeln ausgewertet wurden. 73 Patienten hatten eine zervikale Dystonie, 17 einen Blepharospasmus, 11 ein Meige Syndrom, 14 eine andere segmentale Dystonie, sowie jeweils ein Patient einen Schreibkrampf und einer eine multifokale Dystonie. Als Kontrollgruppe B konnten 28 Patienten mit Hemispasmus facialis und ein weiterer Patient mit fazialen Synkinesien eingeschlossen werden.

Bei allen 133 Patienten wurde eine Testung der Geruchsidentifikation, Geruchswahrnehmungsschwelle sowie Geruchsdiskrimination anhand von Sniffin Sticks durchgeführt. Bei 109 Teilnehmern konnte daraus der TDI-Score (threshold-discrimination-identification) errechnet und ausgewertet werden.

Dazu wurden 105 gesunde Kontrollpersonen aus der Datenbank der Bewegungsambulanz, Abteilung molekulare Neurologie, des Uniklinikums Erlangen als zusätzliche Kontrollgruppe C zur Beurteilung der Geruchsidentifikation einbezogen.

Zwischen allen drei Geruchstestungen zeigten sich weder zwischen den Gruppen- noch Subgruppenanalysen der einzelnen Dystonievarianten signifikante Unterschiede.

Bei Auswertung der Daten nach den alters- und geschlechtsunabhängigen TDI-Scores, hatten 42,2% aller Patienten mit Dystonie eine Riechstörung. Entsprechend den vorherigen Studien zeigten 47,1 % der Patienten mit zervikaler Dystonie nach der altersunabhängigen TDI-Auswertung eine Störung des Geruchsinns (Marek et al., 2018; Herr et al., 2020). Auch segmentale Dystonien, die nicht dem Meige-Syndrom entsprachen, hatten in 46,2% eine altersunabhängige Riechstörung. Die gewählte Kontrollgruppe B wies nach den gleichen Auswertungskriterien ebenfalls in 34,5% eine Riechstörung auf, sodass die erhöhte Prävalenz für Riechstörungen bei der Gesamtheit der Dystoniepatienten in dieser Arbeit nicht signifikant erhöht war. Gleiches galt bei der Beurteilung der jeweiligen Dystonievariante, wie beispielsweise der zervikalen Dystonie im Vergleich zum Hemispasmus facialis.

Es fiel auf, dass vor allem männliche Patienten nach den Kriterien des altersunabhängigen TDIs gehäuft eine Geruchstörung auswiesen.

Weder in der BoNT-Therapiedauer, dem Vorhandensein von Tremor, in der Familienanamnese, den Begleiterkrankungen, der Medikation noch der Responsivität auf Alkohol unterschieden sich die Patienten mit einer Geruchsstörung von den Patienten ohne Riechstörung.

Wurde der Datensatz nach den Kriterien des alters- und geschlechtsabhängigen TDI-Scores auf Grundlage der Daten von Hummel et al. analysiert, erfüllten 14 von 138 Patienten die Kriterien für eine Riechstörung. Zehn hatten eine Dystonie, acht davon eine zervikale Dystonie. Somit hatten 9% der Gruppe mit Dystonie, und im Speziellen 11,8% der Patienten mit zervikaler Dystonie eine altersabhängige Riechstörung. Dies entsprach ca. der Prävalenz von Riechstörungen in der Allgemeinbevölkerung.

Nach der alters- und geschlechtsspezifischen Auswertung war die Störung des Geruchsinnes bei keinem der Geschlechter häufiger.

In keiner Gruppe, Subgruppe oder Diagnose zeigte sich eine signifikante Häufung einer Anosmie.

Die signifikante Beeinträchtigung des Riechens aufgrund des fortgeschrittenen Alters konnte in dieser Studie erneut belegt werden.

Zusammenfassend zeigte sich, je nach angewandter Auswertungsmethode, eine unterschiedliche Prävalenz für eine Riechstörung bei Patienten mit Dystonie. Nach der in dieser Arbeit bevorzugten Auswertungsmethode der altersgruppen- und geschlechtsangepassten Normwerte von Hummel et al. ist von keiner krankheitsspezifischen Riechstörung bei Dystonie auszugehen.

6. Literaturverzeichnis

- Ahlskog, J. E., Waring, S. C., Petersen, R. C., Esteban-Santillan, C., Craig, U. K., O'Brien, P. C., Plevak, M. F. and Kurland, L. T. (1998) 'Olfactory dysfunction in Guamanian ALS, parkinsonism, and dementia', *Neurology*, 51(6), pp. 1672-7.
- Albanese, A., Barnes, M. P., Bhatia, K. P., Fernandez-Alvarez, E., Filippini, G., Gasser, T., Krauss, J. K., Newton, A., Rektor, I., Savoirdo, M. and Valls-Solè, J. (2006) 'A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force', *Eur J Neurol*, 13(5), pp. 433-44.
- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S. B., DeLong, M. R., Fahn, S., Fung, V. S., Hallett, M., Jankovic, J., Jinnah, H. A., Klein, C., Lang, A. E., Mink, J. W. and Teller, J. K. (2013) 'Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update', *Mov Disord*, 28(7), pp. 863-73.
- Albanese, A., Di Giovanni, M. and Lalli, S. (2019) 'Dystonia: diagnosis and management', *Eur J Neurol*, 26(1), pp. 5-17.
- Albers, M. W., Tabert, M. H. and Devanand, D. P. (2006) 'Olfactory dysfunction as a predictor of neurodegenerative disease', *Curr Neurol Neurosci Rep*, 6(5), pp. 379-86.
- Alberts, T., Antipova, V., Holzmann, C., Hawlitschka, A., Schmitt, O., Kurth, J., Stenzel, J., Lindner, T., Krause, B. J., Wree, A. and Witt, M. (2022) 'Olfactory Bulb D(2)/D(3) Receptor Availability after Intrastratial Botulinum Neurotoxin-A Injection in a Unilateral 6-OHDA Rat Model of Parkinson's Disease', *Toxins (Basel)*, 14(2).
- Andreas Hufschmidt, C. H. L., Sebastian Rauer (2013) *Neurologie compact*. 6. überarbeitete und erweiterte Auflage edn. Deutschland: Georg Thieme Verlag KG, p. 950.
- Antonini, A., Yegin, A., Preda, C., Bergmann, L., Poewe, W., investigators, G. s. and coordinators (2015) 'Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes', *Parkinsonism Relat Disord*, 21(3), pp. 231-5.
- Antonini, A., Yegin, A., Preda, C., Bergmann, L., Poewe, W., investigators, G. s. and coordinators (2016) 'Corrigendum to "Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes" [Parkinsonism Relat. Disord. 21(3) (2015) 231-235]', *Parkinsonism Relat Disord*, 31, pp. 162.
- Applegate, L. M. and Louis, E. D. (2005) 'Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder', *Parkinsonism Relat Disord*, 11(6), pp. 399-402.
- Atanasova, B., Graux, J., El Hage, W., Hommet, C., Camus, V. and Belzung, C. (2008) 'Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders', *Neurosci Biobehav Rev*, 32(7), pp. 1315-25.
- Atanasova, B., Graux, J., El Hage, W., Hommet, C., Camus, V. and Belzung, C. (2008) 'Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders', *Neurosci Biobehav Rev*, 32(7), pp. 1315-25.
- Balint, B. and Bhatia, K. P. (2014) 'Dystonia: an update on phenomenology, classification,

- pathogenesis and treatment', *Curr Opin Neurol*, 27(4), pp. 468-76.
- Balint, B., Mencacci, N. E., Valente, E. M., Pisani, A., Rothwell, J., Jankovic, J., Vidailhet, M. and Bhatia, K. P. (2018) 'Dystonia', *Nat Rev Dis Primers*, 4(1), pp. 25.
- Batla, A. (2018) 'Dystonia: A review', *Neurol India*, 66(Supplement), pp. S48-s58.
- Belluscio, L., Gold, G. H., Nemes, A. and Axel, R. (1998) 'Mice deficient in G(olf) are anosmic', *Neuron*, 20(1), pp. 69-81.
- Benito-León, J., Louis, E. D. and Bermejo-Pareja, F. (2009) 'Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(4), pp. 423-5.
- Bohnen, N. I., Müller, M. L., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. A., Albin, R. L. and Frey, K. A. (2010) 'Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease', *Brain*, 133(Pt 6), pp. 1747-54.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N. and Braak, E. (2003) 'Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease', *Neurobiol Aging*, 24(2), pp. 197-211.
- Braga-Neto, P., Felicio, A. C., Pedroso, J. L., Dutra, L. A., Bertolucci, P. H., Gabbai, A. A. and Barsottini, O. G. (2011) 'Clinical correlates of olfactory dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3', *Parkinsonism Relat Disord*, 17(5), pp. 353-6.
- Brown, A. M., van der Heijden, M. E., Jinnah, H. A. and Sillitoe, R. V. (2022) 'Cerebellar Dysfunction as a Source of Dystonic Phenotypes in Mice', *Cerebellum*.
- Brown, E. G., Bledsoe, I. O., Luthra, N. S., Miocinovic, S., Starr, P. A. and Ostrem, J. L. (2020) 'Cerebellar Deep Brain Stimulation for Acquired Hemidystonia', *Mov Disord Clin Pract*, 7(2), pp. 188-193.
- Buck, L. and Axel, R. (1991) 'A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition', *Cell*, 65(1), pp. 175-87.
- Busenbark, K. L., Huber, S. J., Greer, G., Pahwa, R. and Koller, W. C. (1992) 'Olfactory function in essential tremor', *Neurology*, 42(8), pp. 1631-2.
- Bushdid, C., Magnasco, M. O., Vosshall, L. B. and Keller, A. (2014) 'Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli', *Science*, 343(6177), pp. 1370-2.
- Calderon, D. P., Fremont, R., Kraenzlin, F. and Khodakhah, K. (2011) 'The neural substrates of rapid-onset Dystonia-Parkinsonism', *Nat Neurosci*, 14(3), pp. 357-65.
- Caleo, M., Spinelli, M., Colosimo, F., Matak, I., Rossetto, O., Lackovic, Z. and Restani, L. (2018) 'Transynaptic Action of Botulinum Neurotoxin Type A at Central Cholinergic Boutons', *J Neurosci*, 38(48), pp. 10329-10337.
- Camargo, C. H. F., Jobbins, V. A., Serpa, R. A., Berbetz, F. A., Sabatini, J. S. and Teive, H. A. G. (2018) 'Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson's disease', *Clin Neurol Neurosurg*, 173, pp. 120-123.
- Campabadal, A., Uribe, C., Segura, B., Baggio, H. C., Abos, A., Garcia-Diaz, A. I., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y., Bargallo, N. and Junque, C. (2017) 'Brain correlates of progressive olfactory loss in Parkinson's disease', *Parkinsonism Relat Disord*, 41, pp. 44-50.
- Charlesworth, G. and Bhatia, K. P. (2013) 'Primary and secondary dystonic syndromes: an update', *Curr Opin Neurol*, 26(4), pp. 406-12.
- Coenen, M. A., Eggink, H., Tijssen, M. A. and Spikman, J. M. (2018) 'Cognition in childhood dystonia: a systematic review', *Dev Med Child Neurol*, 60(3), pp. 244-255.

- Deuschl, G., Bain, P. and Brin, M. (1998) 'Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee', *Mov Disord*, 13 Suppl 3, pp. 2-23.
- Deuschl, G., Wenzelburger, R., Löffler, K., Raethjen, J. and Stolze, H. (2000) 'Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor', *Brain*, 123 (Pt 8), pp. 1568-80.
- Doty, R. L. (2007) 'Office procedures for quantitative assessment of olfactory function', *Am J Rhinol*, 21(4), pp. 460-73.
- Doty, R. L. (2017) 'Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate?', *Lancet Neurol*, 16(6), pp. 478-488.
- Doty, R. L. (2019) 'Epidemiology of smell and taste dysfunction', *Handb Clin Neurol*, 164, pp. 3-13.
- Doty, R. L., Deems, D. A. and Stellar, S. (1988) 'Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration', *Neurology*, 38(8), pp. 1237-44.
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P. and Dann, M. S. (1984) 'University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic', *Laryngoscope*, 94(2 Pt 1), pp. 176-8.
- Doty, R. L., Singh, A., Tetrud, J. and Langston, J. W. (1992) 'Lack of major olfactory dysfunction in MPTP-induced parkinsonism', *Ann Neurol*, 32(1), pp. 97-100.
- Driver-Dunckley, E., Adler, C. H., Hentz, J. G., Dugger, B. N., Shill, H. A., Caviness, J. N., Sabbagh, M. N. and Beach, T. G. (2014) 'Olfactory dysfunction in incidental Lewy body disease and Parkinson's disease', *Parkinsonism Relat Disord*, 20(11), pp. 1260-2.
- Evidente, V. G., Esteban, R. P., Hernandez, J. L., Natividad, F. F., Advincula, J., Gwinn-Hardy, K., Hardy, J., Singleton, A. and Singleton, A. (2004) 'Smell testing is abnormal in 'lubag' or X-linked dystonia-parkinsonism: a pilot study', *Parkinsonism Relat Disord*, 10(7), pp. 407-10.
- Ferraris, A., Ialongo, T., Passali, G. C., Pellicchia, M. T., Brusa, L., Laruffa, M., Guidubaldi, A., Paludetti, G., Albanese, A., Barone, P., Dallapiccola, B., Valente, E. M. and Bentivoglio, A. R. (2009) 'Olfactory dysfunction in Parkinsonism caused by PINK1 mutations', *Mov Disord*, 24(16), pp. 2350-7.
- Foguem, C., Lemdani, M. and Huart, C. (2020) 'Nasal chemosensory tests: biomarker between dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia', *Rhinology*, 58(6), pp. 605-609.
- Frye, R. E., Schwartz, B. S. and Doty, R. L. (1990) 'Dose-Related Effects of Cigarette Smoking on Olfactory Function', *JAMA*, 263(9), pp. 1233-1236.
- Gerbası, M. E., Nambiar, S., Reed, S., Hennegan, K., Hadker, N., Eldar-Lissai, A. and Cosentino, S. (2022) 'Essential tremor patients experience significant burden beyond tremor: A systematic literature review', *Front Neurol*, 13, pp. 891446.
- Ghilardi, M. F., Carbon, M., Silvestri, G., Dhawan, V., Tagliati, M., Bressman, S., Ghez, C. and Eidelberg, D. (2003) 'Impaired sequence learning in carriers of the DYT1 dystonia mutation', *Ann Neurol*, 54(1), pp. 102-9.
- Gigante, A. F., Pellicciari, R., Iliceto, G., Liuzzi, D., Mancino, P. V., Custodero, G. E., Guido, M., Livrea, P. and Defazio, G. (2017) 'Rest tremor in Parkinson's disease: Body distribution and time of appearance', *J Neurol Sci*, 375, pp. 215-219.
- Glezer, I., Bruni-Cardoso, A., Schechtman, D. and Malnic, B. (2021) 'Viral infection and

- smell loss: The case of COVID-19', *J Neurochem*, 157(4), pp. 930-943.
- Graziadei, P. P. and Monti Graziadei, A. G. (1983) 'Regeneration in the olfactory system of vertebrates', *Am J Otolaryngol*, 4(4), pp. 228-33.
- Guo, X., Gao, G., Wang, X., Li, L., Li, W., Liang, Q. and Zhang, H. (2008) 'Effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on olfactory function in Parkinson's disease patients', *Stereotact Funct Neurosurg*, 86(4), pp. 237-44.
- Haberly, L. B. (2001) 'Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry', *Chem Senses*, 26(5), pp. 551-76.
- Haehner, A., Hummel, T., Hummel, C., Sommer, U., Junghanns, S. and Reichmann, H. (2007) 'Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease', *Mov Disord*, 22(6), pp. 839-42.
- Haehner, A., Hummel, T. and Reichmann, H. (2011) 'Olfactory loss in Parkinson's disease', *Parkinsons Dis*, 2011, pp. 450939.
- Hahn, C. G., Han, L. Y., Rawson, N. E., Mirza, N., Borgmann-Winter, K., Lenox, R. H. and Arnold, S. E. (2005) 'In vivo and in vitro neurogenesis in human olfactory epithelium', *J Comp Neurol*, 483(2), pp. 154-63.
- Halliday, G. M., Del Tredici, K. and Braak, H. (2006) 'Critical appraisal of brain pathology staging related to presymptomatic and symptomatic cases of sporadic Parkinson's disease', *J Neural Transm Suppl*, (70), pp. 99-103.
- Harding, A. J., Stimson, E., Henderson, J. M. and Halliday, G. M. (2002) 'Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease', *Brain*, 125(Pt 11), pp. 2431-45.
- Hassell, T. J. W. and Charles, D. (2020) 'Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia with Botulinum Toxins', *Toxins (Basel)*, 12(4).
- Hassell, T. J. W. and Charles, D. (2020) 'Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia with Botulinum Toxins', *Toxins (Basel)*, 12(4).
- Hedera, P., Phibbs, F. T., Fang, J. Y., Cooper, M. K., Charles, P. D. and Davis, T. L. (2010) 'Clustering of dystonia in some pedigrees with autosomal dominant essential tremor suggests the existence of a distinct subtype of essential tremor', *BMC Neurol*, 10, pp. 66.
- Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C. and Postuma, R. B. (2019) 'Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease', *Mov Disord*, 34(10), pp. 1464-1470.
- Herr, T. (2022) Riechen und Schmecken bei der zervikalen Dystonie. Universität Greifswald [Online] Available at: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:gbv:9-opus-61699> (Accessed: 29.04.2022).
- Herr, T., Hummel, T., Vollmer, M., Willert, C., Veit, B., Gamain, J., Fleischmann, R., Lehnert, B., Mueller, J. U., Stenner, A. and Kronenbuerger, M. (2020) 'Smell and taste in cervical dystonia', *J Neural Transm (Vienna)*, 127(3), pp. 347-354.
- Hess, C. W. and Saunders-Pullman, R. (2006) 'Movement disorders and alcohol misuse', *Addict Biol*, 11(2), pp. 117-25.
- Höglinger, G. U., Rizk, P., Muriel, M. P., Duyckaerts, C., Oertel, W. H., Caille, I. and Hirsch, E. C. (2004) 'Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease', *Nat Neurosci*, 7(7), pp. 726-35.

- Hoyles, K. and Sharma, J. C. (2013) 'Olfactory loss as a supporting feature in the diagnosis of Parkinson's disease: a pragmatic approach', *J Neurol*, 260(12), pp. 2951-8.
- Hudry, J., Thobois, S., Broussolle, E., Adeleine, P. and Royet, J. P. (2003) 'Evidence for deficiencies in perceptual and semantic olfactory processes in Parkinson's disease', *Chem Senses*, 28(6), pp. 537-43.
- Huisman, E., Uylings, H. B. and Hoogland, P. V. (2004) 'A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease', *Mov Disord*, 19(6), pp. 687-92.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H. and Mackay-Sim, A. (2007) 'Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects', *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264(3), pp. 237-43.
- Hummel, T., Landis, B. N. and Hüttenbrink, K. B. (2011) 'Smell and taste disorders', *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 10, pp. Doc04.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E. and Kobal, G. (1997) 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold', *Chem Senses*, 22(1), pp. 39-52.
- Igarashi, K. M., Ieki, N., An, M., Yamaguchi, Y., Nagayama, S., Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Tanifuji, M., Sakano, H., Chen, W. R. and Mori, K. (2012) 'Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex', *J Neurosci*, 32(23), pp. 7970-85.
- Ip C. W. et al., (2021) *Dystonie, S1-Leitlinie, 2021*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Available at: www.dgn.org/leitlinien (Accessed: 2021).
- Jellinger, K. A. (2008) 'A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain', *Acta Neuropathol*, 116(1), pp. 1-16.
- Jones, D. T. and Reed, R. R. (1989) 'Golf: an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction', *Science*, 244(4906), pp. 790-5.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Seeber, H., Pauli, E. and Hummel, T. (2000) 'Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds', *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 257(4), pp. 205-11.
- Kohli, P., Naik, A. N., Harruff, E. E., Nguyen, S. A., Schlosser, R. J. and Soler, Z. M. (2017) 'The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis', *Laryngoscope*, 127(2), pp. 309-320.
- Kohli, P., Naik, A. N., Harruff, E. E., Nguyen, S. A., Schlosser, R. J. and Soler, Z. M. (2017) 'The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis', *Laryngoscope*, 127(2), pp. 309-320.
- Krismer, F., Pinter, B., Mueller, C., Mahlknecht, P., Nocker, M., Reiter, E., Djamshidian-Tehrani, A., Boesch, S. M., Wenning, G. K., Scherfler, C., Poewe, W. and Seppi, K. (2017) 'Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism', *Parkinsonism Relat Disord*, 35, pp. 36-41.
- Kronenbuerger, M. and Pilgramm, M. (2022) 'Olfactory Training', StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

- Kruger, S., Haehner, A., Thiem, C. and Hummel, T. (2008) 'Neuroleptic-induced parkinsonism is associated with olfactory dysfunction', *J Neurol*, 255(10), pp. 1574-9.
- Kuyper, D. J., Parra, V., Aerts, S., Okun, M. S. and Kluger, B. M. (2011) 'Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review', *Mov Disord*, 26(7), pp. 1206-17.
- Lange, L. M., Gonzalez-Latapi, P., Rajalingam, R., Tijssen, M. A. J., Ebrahimi-Fakhari, D., Gabbert, C., Ganos, C., Ghosh, R., Kumar, K. R., Lang, A. E., Rossi, M., van der Veen, S., van de Warrenburg, B., Warner, T., Lohmann, K., Klein, C. and Marras, C. (2022) 'Nomenclature of Genetic Movement Disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force - An Update', *Mov Disord*, 37(5), pp. 905-935.
- Lapid, H. and Hummel, T. (2013) 'Recording odor-evoked response potentials at the human olfactory epithelium', *Chem Senses*, 38(1), pp. 3-17.
- Lauterbach, E. C., Freeman, A. and Vogel, R. L. (2004) 'Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease', *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16(1), pp. 29-36.
- LeDoux, M. S. and Brady, K. A. (2003) 'Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system', *Mov Disord*, 18(1), pp. 60-9.
- Leisman, G. and Melillo, R. (2013) 'The basal ganglia: motor and cognitive relationships in a clinical neurobehavioral context', *Rev Neurosci*, 24(1), pp. 9-25.
- Liu, M., Chen, C., Gao, K., Gao, F., Qin, C., Yuan, Q., Zhang, H., Zhuang, L. and Wang, P. (2022) 'Neuronal network-based biomimetic chip for long-term detection of olfactory dysfunction model in early-stage Alzheimer's disease', *Biosens Bioelectron*, 216, pp. 114619.
- Loens, S., Verrel, J., Herrmann, V. M., Kienzle, A., Tzvi, E., Weissbach, A., Junker, J., Münchau, A. and Bäumer, T. (2021) 'Motor learning deficits in cervical dystonia point to defective basal ganglia circuitry', *Sci Rep*, 11(1), pp. 7332.
- Louis, E. D. (2009) 'Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders?', *Arch Neurol*, 66(10), pp. 1202-8.
- Louis, E. D. (2010) 'Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry', *Lancet Neurol*, 9(6), pp. 613-22.
- Louis, E. D., Bromley, S. M., Jurewicz, E. C. and Watner, D. (2002) 'Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity', *Neurology*, 59(10), pp. 1631-3.
- Louis, E. D. and McCreary, M. (2021) 'How Common is Essential Tremor? Update on the Worldwide Prevalence of Essential Tremor', *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 11, pp. 28.
- Mackay-Sim, A., Johnston, A. N., Owen, C. and Burne, T. H. (2006) 'Olfactory ability in the healthy population: reassessing presbyosmia', *Chem Senses*, 31(8), pp. 763-71.
- Marek, M., Linnepe, S., Klein, C., Hummel, T. and Paus, S. (2018) 'High prevalence of olfactory dysfunction in cervical dystonia', *Parkinsonism Relat Disord*, 53, pp. 33-36.
- Markopoulou, K., Larsen, K. W., Wszolek, E. K., Denson, M. A., Lang, A. E., Pfeiffer, R. F. and Wszolek, Z. K. (1997) 'Olfactory dysfunction in familial parkinsonism', *Neurology*, 49(5), pp. 1262-7.
- Marxreiter, F., Storch, A. and Winkler, J. (2016) '[Cellular replacement strategies and adult neurogenesis in idiopathic Parkinson's disease]', *Nervenarzt*, 87(8), pp. 805-13.

- Mazzocchio, R. and Caleo, M. (2015) 'More than at the neuromuscular synapse: actions of botulinum neurotoxin A in the central nervous system', *Neuroscientist*, 21(1), pp. 44-61.
- McKinnon, J., Evidente, V., Driver-Dunckley, E., Premkumar, A., Hentz, J., Shill, H., Sabbagh, M., Caviness, J., Connor, D. and Adler, C. (2010) 'Olfaction in the elderly: a cross-sectional analysis comparing Parkinson's disease with controls and other disorders', *Int J Neurosci*, 120(1), pp. 36-9.
- Medina, A., Nilles, C., Martino, D., Pelletier, C. and Pringsheim, T. (2022) 'The Prevalence of Idiopathic or Inherited Isolated Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Mov Disord Clin Pract*, 9(7), pp. 860-868.
- Meige, H. (1910) 'Les convulsions de la face. Une forme clinique de convulsion faciale. Bilaterale et mediane (1)', *Rev Neurol*, 21, pp. 437-443.
- Menelaou, G., Persson, J. and Olofsson, J. K. (2022) 'Hippocampal subfield volumes and olfactory performance: Emerging longitudinal associations over a 5-year interval', *Neuropsychologia*, 176, pp. 108353.
- Meshulam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N. and Doty, R. L. (1998) 'Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases', *Arch Neurol*, 55(1), pp. 84-90.
- Moessnang, C., Frank, G., Bogdahn, U., Winkler, J., Greenlee, M. W. and Klucken, J. (2011) 'Altered activation patterns within the olfactory network in Parkinson's disease', *Cereb Cortex*, 21(6), pp. 1246-53.
- Morrison, E. E. and Costanzo, R. M. (1990) 'Morphology of the human olfactory epithelium', *J Comp Neurol*, 297(1), pp. 1-13.
- Morrison, E. E. and Costanzo, R. M. (1992) 'Morphology of olfactory epithelium in humans and other vertebrates', *Microsc Res Tech*, 23(1), pp. 49-61.
- Moscovich, M., Munhoz, R. P., Moro, A., Raskin, S., McFarland, K., Ashizawa, T., Teive, H. A. G. and Silveira-Moriyama, L. (2019) 'Olfactory Function in SCA10', *Cerebellum*, 18(1), pp. 85-90.
- Müller, U. (2009) 'The monogenic primary dystonias', *Brain*, 132(Pt 8), pp. 2005-25.
- Negrey, J. D., Dobbins, D. L., Howard, T. D., Borgmann-Winter, K. E., Hahn, C. G., Kalinin, S., Feinstein, D. L., Craft, S., Shively, C. A. and Register, T. C. (2022) 'Transcriptional profiles in olfactory pathway-associated brain regions of African green monkeys: Associations with age and Alzheimer's disease neuropathology', *Alzheimers Dement (N Y)*, 8(1), pp. e12358.
- Nemade, D., Subramanian, T. and Shivkumar, V. (2021) 'An Update on Medical and Surgical Treatments of Parkinson's Disease', *Aging Dis*, 12(4), pp. 1021-1035.
- Norris, S. A., Jinnah, H. A., Espay, A. J., Klein, C., Brüggemann, N., Barbano, R. L., Malaty, I. A., Rodriguez, R. L., Vidailhet, M., Roze, E., Reich, S. G., Berman, B. D., LeDoux, M. S., Richardson, S. P., Agarwal, P., Mari, Z., Ondo, W. G., Shih, L. C., Fox, S. H., Berardelli, A., Testa, C. M., Cheng, F. C., Truong, D., Nahab, F. B., Xie, T., Hallett, M., Rosen, A. R., Wright, L. J. and Perlmuter, J. S. (2016) 'Clinical and demographic characteristics related to onset site and spread of cervical dystonia', *Mov Disord*, 31(12), pp. 1874-1882.
- Ohloff, G. (1994) *Scent and fragrances. The fascination of odors and their chemical perspectives*. Springer-Verlag.

- O'Riordan, S., Raymond, D., Lynch, T., Saunders-Pullman, R., Bressman, S. B., Daly, L. and Hutchinson, M. (2004) 'Age at onset as a factor in determining the phenotype of primary torsion dystonia', *Neurology*, 63(8), pp. 1423-6.
- Paracka, L., Wegner, F., Blahak, C., Abdallat, M., Saryyeva, A., Dressler, D., Karst, M. and Krauss, J. K. (2017) 'Sensory Alterations in Patients with Isolated Idiopathic Dystonia: An Exploratory Quantitative Sensory Testing Analysis', *Front Neurol*, 8, pp. 553.
- Pashkovski, S. L., Iurilli, G., Brann, D., Chicharro, D., Drummey, K., Franks, K. M., Panzeri, S. and Datta, S. R. (2020) 'Structure and flexibility in cortical representations of odour space', *Nature*, 583(7815), pp. 253-258.
- Patel, R. M. and Pinto, J. M. (2014) 'Olfaction: anatomy, physiology, and disease', *Clin Anat*, 27(1), pp. 54-60.
- Peball, M., Krismer, F., Knaus, H. G., Djamshidian, A., Werkmann, M., Carbone, F., Ellmerer, P., Heim, B., Marini, K., Valent, D., Goebel, G., Ulmer, H., Stockner, H., Wenning, G. K., Stolz, R., Krejcy, K., Poewe, W., Seppi, K. and Collaborators of the Parkinson's Disease Working Group, I. (2020) 'Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone', *Ann Neurol*.
- Peball, M., Werkmann, M., Ellmerer, P., Stolz, R., Valent, D., Knaus, H. G., Ulmer, H., Djamshidian, A., Poewe, W. and Seppi, K. (2019) 'Nabilone for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled, double-blind, parallel-group, enriched enrolment randomized withdrawal study (The NMS-Nab Study)', *J Neural Transm (Vienna)*, 126(8), pp. 1061-1072.
- Poewe, W. (2008) 'Non-motor symptoms in Parkinson's disease', *Eur J Neurol*, 15 Suppl 1, pp. 14-20.
- Prashanth, R., Roy, S. D., Mandal, P. K. and Ghosh, S. (2014) 'Parkinson's disease detection using olfactory loss and REM sleep disorder features', *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014, pp. 5764-7.
- Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-B. Hüttenbrink (Köln), P. D. m. T. H. D., Prof. Dr. med M. and (Köln), D. (2016) *Riech- und Schmeckstörungen, AWMF Leitlinie 0 17/0 50* (Accessed).
- Puschmann, A. and Wszolek, Z. K. (2011) 'Diagnosis and treatment of common forms of tremor', *Semin Neurol*, 31(1), pp. 65-77.
- Puschmann, A. and Wszolek, Z. K. (2011) 'Diagnosis and treatment of common forms of tremor', *Semin Neurol*, 31(1), pp. 65-77.
- Rascol, O., Fitzer-Attas, C. J., Hauser, R., Jankovic, J., Lang, A., Langston, J. W., Melamed, E., Poewe, W., Stocchi, F., Tolosa, E., Eyal, E., Weiss, Y. M. and Olanow, C. W. (2011) 'A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes', *Lancet Neurol*, 10(5), pp. 415-23.
- Ray Chaudhuri, K., Antonini, A., Robieson, W. Z., Sanchez-Solino, O., Bergmann, L., Poewe, W. and co-investigators, G. s. (2019) 'Burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease patients predicts improvement in quality of life during treatment with levodopa-carbidopa intestinal gel', *Eur J Neurol*, 26(4), pp. 581-e43.
- Ray, S., Pal, P. K. and Yadav, R. (2020) 'Non-Motor Symptoms in Cervical Dystonia: A Review', *Ann Indian Acad Neurol*, 23(4), pp. 449-457.

- Rinne, J., Säkö, E., Paljärvi, L., Mölsä, P. and Rinne, U. (1986) 'Brain dopamine D-2 receptors in senile dementia', *Journal of neural transmission*, 65(1), pp. 51-62.
- Rodriguez-Violante, M., Gonzalez-Latapi, P., Camacho-Ordonez, A., Martinez-Ramirez, D., Morales-Briceno, H. and Cervantes-Arriaga, A. (2014) 'Low specificity and sensitivity of smell identification testing for the diagnosis of Parkinson's disease', *Arg Neuropsiquiatr*, 72(1), pp. 33-7.
- Roncoroni, L. P., Weiss, D., Hieber, L., Sturm, J., Börtlein, A., Mayr, I., Appy, M., Kühnler, B., Buchthal, J., Dippon, C., Arnold, G. and Wächter, T. (2020) 'Health-Related Quality of Life Outcomes from Botulinum Toxin Treatment in Spasticity', *Toxins (Basel)*, 12(5).
- Salles, A. G., da Costa, E. F., Ferreira, M. C., do Nascimento Remigio, A. F., Moraes, L. B. and Gemperli, R. (2015) 'Epidemiologic Overview of Synkinesis in 353 Patients with Longstanding Facial Paralysis under Treatment with Botulinum Toxin for 11 Years', *Plast Reconstr Surg*, 136(6), pp. 1289-1298.
- Schoenbaum, G. and Eichenbaum, H. (1995) 'Information coding in the rodent prefrontal cortex. I. Single-neuron activity in orbitofrontal cortex compared with that in pyriform cortex', *J Neurophysiol*, 74(2), pp. 733-50.
- Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Perez-Lloret, S., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Hametner, E. M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C. G. and Sampaio, C. (2011) 'The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease', *Mov Disord*, 26 Suppl 3, pp. S42-80.
- Seubert, J., Laukka, E. J., Rizzuto, D., Hummel, T., Fratiglioni, L., Bäckman, L. and Larsson, M. (2017) 'Prevalence and Correlates of Olfactory Dysfunction in Old Age: A Population-Based Study', *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 72(8), pp. 1072-1079.
- Shah, M., Muhammed, N., Findley, L. J. and Hawkes, C. H. (2008) 'Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor', *Parkinsonism Relat Disord*, 14(7), pp. 563-8.
- Sheehy, M. P. and Marsden, C. D. (1982) 'Writers' cramp-a focal dystonia', *Brain*, 105 (Pt 3), pp. 461-80.
- Shill, H. A., Zhang, N., Driver-Dunckley, E., Mehta, S., Adler, C. H. and Beach, T. G. (2021) 'Olfaction in Neuropathologically Defined Progressive Supranuclear Palsy', *Mov Disord*, 36(7), pp. 1700-1704.
- Shokri, T., Patel, S., Ziai, K., Harounian, J. and Lighthall, J. G. (2021) 'Facial synkinesis: A distressing sequela of facial palsy', *Ear Nose Throat J*, pp. 1455613211054627.
- Silveira-Moriyama, L., Schwingenschuh, P., O'Donnell, A., Schneider, S. A., Mir, P., Carrillo, F., Terranova, C., Petrie, A., Grosset, D. G., Quinn, N. P., Bhatia, K. P. and Lees, A. J. (2009) 'Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs)', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(7), pp. 744-8.
- Simpson, J., Yates, C., Gordon, A. and St Clair, D. (1984) 'Olfactory tubercle choline acetyltransferase activity in Alzheimer-type dementia, Down's syndrome and Huntington's chorea', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 47(10), pp. 1138.
- Singer, C., Sanchez-Ramos, J. and Weiner, W. J. (1994) 'Gait abnormality in essential tremor', *Mov Disord*, 9(2), pp. 193-6.
- Smith, T. D. and Bhatnagar, K. P. (2019) 'Anatomy of the olfactory system', *Handb Clin*

- Neurol*, 164, pp. 17-28.
- Soland, V. L., Bhatia, K. P. and Marsden, C. D. (1996) 'Sex prevalence of focal dystonias', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60(2), pp. 204-5.
- Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S. M. and Bonfils, P. (2011) 'Olfactory system and emotion: common substrates', *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 128(1), pp. 18-23.
- Sprenger, F. and Poewe, W. (2013) 'Management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease', *CNS Drugs*, 27(4), pp. 259-72.
- Stamelou, M., Edwards, M. J., Hallett, M. and Bhatia, K. P. (2012) 'The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications', *Brain*, 135(Pt 6), pp. 1668-81.
- Sugiyama, K., Matsuda, T., Kondo, H., Mitsuya, S., Hashiba, M., Murakami, S. and Baba, S. (2002) 'Postoperative olfaction in chronic sinusitis: smokers versus nonsmokers', *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 111(11), pp. 1054-8.
- Tarakad A, Jankovic J. Essential Tremor and Parkinson's Disease: Exploring the Relationship. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2019 Jan 9;8:589. doi: 10.7916/D8MD0GVR. PMID: 30643667; PMCID: PMC6329774.
- Teo, J. T., van de Warrenburg, B. P., Schneider, S. A., Rothwell, J. C. and Bhatia, K. P. (2009) 'Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in primary focal dystonia', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(1), pp. 80-3.
- Tolosa, E. S. and Klawans, H. L. (1979) 'Meiges disease: a clinical form of facial convulsion, bilateral and medial', *Arch Neurol*, 36(10), pp. 635-7.
- Trepel, M. (2015) *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*. 6. Auflage edn. Deutschland: Elsevier GmbH, ISBN 978-3-437-41287-5, p. 213.
- Tyślerowicz, M., Kiedrzyńska, W., Adamkiewicz, B., Jost, W. H. and Sławek, J. (2020) 'Cervical dystonia - improving the effectiveness of botulinum toxin therapy', *Neurol Neurochir Pol*, 54(3), pp. 232-242.
- Vemula, S. R., Puschmann, A., Xiao, J., Zhao, Y., Rudzińska, M., Frei, K. P., Truong, D. D., Wszolek, Z. K. and LeDoux, M. S. (2013) 'Role of Gα(olf) in familial and sporadic adult-onset primary dystonia', *Hum Mol Genet*, 22(12), pp. 2510-9.
- Vennemann, M. M., Hummel, T. and Berger, K. (2008) 'The association between smoking and smell and taste impairment in the general population', *J Neurol*, 255(8), pp. 1121-6.
- Weiss, D., Hieber, L., Sturm, J., Börtlein, A., Buchthal, J., Dippon, C., Arnold, G. and Wächter, T. (2018) 'Health-related quality of life outcomes from botulinumtoxin treatment in blepharospasm', *Clin Neurol Neurosurg*, 172, pp. 130-133.
- Weiss, D., Hieber, L., Sturm, J., Börtlein, A., Mayr, I., Appy, M., Kühnler, B., Buchthal, J., Dippon, C., Arnold, G. and Wächter, T. (2017) 'Botulinumtoxin Improves both Generic and Disease-Specific Quality of Life in Cervical Dystonia', *Front Neurol*, 8, pp. 561.
- Weiss, D., Sturm, J., Hieber, L., Börtlein, A., Mayr, I., Appy, M., Kühnler, B., Buchthal, J., Dippon, C., Arnold, G. and Wächter, T. (2017) 'Health-related quality of life outcomes from botulinum toxin treatment in hemifacial spasm', *Ther Adv Neurol Disord*, 10(4), pp. 211-216.
- Westermann, B., Wattendorf, E., Schwerdtfeger, U., Husner, A., Fuhr, P., Gratzl, O.,

- Hummel, T., Bilecen, D. and Welge-Lüssen, A. (2008) 'Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(1), pp. 19-24.
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Tang, Y. and Bennett, D. A. (2007) 'The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(1), pp. 30-5.
- Wolfensberger, M., Schnieper, I. and Welge-Lüssen, A. (2000) 'Sniffin'Sticks: a new olfactory test battery', *Acta Otolaryngol*, 120(2), pp. 303-6.
- Yoo, H. S., Jeon, S., Chung, S. J., Yun, M., Lee, P. H., Sohn, Y. H., Evans, A. C. and Ye, B. S. (2018) 'Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease- and Lewy body-related cognitive impairment', *Alzheimers Dement*, 14(10), pp. 1243-1252.
- Yoo, H. S., Lee, S., Jeong, S. H., Ye, B. S., Sohn, Y. H., Yun, M. and Lee, P. H. (2021) 'Clinical and Dopamine Depletion Patterns in Hyposmia- and Dysautonomia-Dominant Parkinson's Disease', *J Parkinsons Dis*, 11(4), pp. 1703-1713.
- Yousem, D. M., Williams, S. C., Howard, R. O., Andrew, C., Simmons, A., Allin, M., Geckle, R. J., Suskind, D., Bullmore, E. T., Brammer, M. J. and Doty, R. L. (1997) 'Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data', *Radiology*, 204(3), pp. 833-8.
- Zalyalova, Z. A. (2020) '[Hemifacial spasm]', *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 120(8), pp. 140-147.
- Zeuner, K. E. and Deuschl, G. (2012) 'An update on tremors', *Curr Opin Neurol*, 25(4), pp. 475-82.
- Zeuner, K. E. and Deuschl, G. (2012) 'An update on tremors', *Curr Opin Neurol*, 25(4), pp. 475-82.
- Zou, D. J., Chesler, A. and Firestein, S. (2009) 'How the olfactory bulb got its glomeruli: a just so story?', *Nat Rev Neurosci*, 10(8), pp. 611-8.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Daten der Gruppe A und B dieser Arbeit wurde in der Neurologischen Klinik, Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Tobias Wächter erhoben. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Tobias Wächter.

Sämtliche Untersuchungen der Gruppe A und B wurden (nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. Tobias Wächter) von Leonard Hieber und mir durchgeführt.

Unter der Betreuung von Prof. Dr. Daniel Weiß und Prof. Dr. med. Tobias Wächter wurden die Daten ausgewertet und diese Dissertation verfasst.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach vorheriger Anleitung von Priv.-Doz. Dr. med. Franz Marxreiter.

Ich versichere das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Erlangen, der 19.02.24

.....

J. Sturm

8. Liste der Veröffentlichungen

- Weiss D, Sturm J, Hieber L, Börtlein A, Mayr I, Appy M, Kühnler B, Buchthal J, Dippon C, Arnold G, Wächter T. Health-related quality of life outcomes from botulinumtoxin treatment in hemifacial spasm. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Apr
- Weiss D, Hieber L, Sturm J, Börtlein A, Mayr I, Appy M, Kühnler B, Buchthal J, Dippon C, Arnold G, Wächter T. Botulinumtoxin Improves both Generic and Disease-Specific Quality of Life in Cervical Dystonia. *Front Neurol*. 2017 Oct
- Weiss D, Hieber L, Sturm J, Börtlein A, Buchthal J, Dippon C, Arnold G, Wächter T. Health-related quality of life outcomes from botulinumtoxin treatment in blepharospasm. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018
- Roncoroni LP, Weiss D, Hieber L, Sturm J, Börtlein A, Mayr I, Appy M, Kühnler B, Buchthal J, Dippon C, Arnold G, Wächter T. Health-Related Quality of Life Outcomes from Botulinum Toxin Treatment in Spasticity. *Toxins (Basel)*. 2020 May

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Tobias Wächter, der das Projekt, aus dem diese Dissertation hervorgegangen ist, konzipiert und geleitet hat sowie mich zu jedem Zeitpunkt des Prozesses bekräftigt, korrigiert und geleitet hat.

Gleichermaßen danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Daniel Weiß für die Betreuung und durchgehende Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertation.

Ich danke Leonard Hieber für das gemeinsame Erheben der Daten und das Vertrauen diese auszuwerten.

Ohne die Ermutigung, Hilfe und das Überlassen der Daten der gesunden Kontrollprobanden der Gruppe C durch Priv.-Doz. Dr. med. Franz Marxreiter, gäbe es diese Arbeit nicht.

Ein großer Dank geht zudem an meinen Ehemann Stephen Sturm sowie an Dr. med. Chen Liang, Sophie Genschow und meine Eltern. Ebenso bedanke ich mich für den anhaltenden moralischen Zuspruch aus meinem weiteren Familien- Freundes- und Bekanntenkreis.