

Geruchssinnstörungen und Parkinson – die SniffPD-Studie

Überprüfung der Eignung des Sniffin’Sticks-Riechtests in der Diagnostik des M. Parkinson

Es gilt nunmehr als gesichert, dass Geruchssinnstörungen den motorischen Störungen des Parkinson einige Jahre vorausgehen. Weiters ist die Wahrscheinlichkeit, einen M. Parkinson (MP) zu bekommen, erhöht, wenn eine Geruchssinnstörung vorliegt. Die vorliegende multizentrische, klinische Studie stellte sich die Aufgabe, herauszufinden, ob mittels eines einfachen, ökonomisch günstigen und schnell von jedermann anwendbaren Geruchstests eine valide Aussage über das Vorliegen einer Alpha-Synukleopathie möglich ist.

Geruchssinnstörungen im Alter häufiger

Die Alpha-Synukleopathien (idiopathischer M. Parkinson und Multisystematrophie) gehen mit einer Geruchssinnstörung einher, die bei den Nicht-Alpha-Synukleopathien mit ähnlichem klinischem Erscheinungsbild (progressive supranukleäre Parese, kortikobasale Degeneration und vaskuläre extrapyramidale Störungen) nicht beobachtbar sind. Die Unterscheidung wird dadurch verkompliziert, dass Geruchssinnstörungen bei fortschreitendem Alter häufiger vorkommen.

Im Routinebetrieb der letzten Jahre hat sich gezeigt, dass die Art der Verwechslung bei Parkinson-PatientInnen typisch ist: Es werden bestimmte Gerüche häufig mit bestimmten anderen verwechselt. Die Geruchssinnstörung ist den Betroffenen meist nicht bewusst.

Da es also bei MP gewisse Hinweise auf selektive Geruchsdefizite gibt, sollte versucht werden, über einen qualitativen Ansatz, also über Geruchserkennungsmuster, die Treffsicherheit von MP-diagnostischen Riechtests zu verbessern.

Material und Methode

Im Großraum Wien schlossen sich 10 Neurologinnen und Neurologen aus dem niedergelassenen Bereich zu einer Studiengruppe* zusammen.

Insgesamt wurden 276 PatientInnen in die Studie eingeschlossen. Die Aufteilung auf die 3 Kohorten war wie folgt:

- ▶ **Kohorte MP:** PatientInnen mit gesichertem Morbus Parkinson (diagnostiziert anhand der UK-Brain-Bank-Kriterien, z. T. auch mit Dopamintransporter-SPECT) n = 122 (diese Kohorte gliederte sich, was Subtypen betrifft, auf in 3,5 % Akinese, 39,8 % Akinese-Rigor, 28,3 % Äquivalenz, 7,1 % Rigor und 21,2 % Tremor).
- ▶ **Kohorte CD:** PatientInnen mit zerebralen Durchblutungsstörungen ohne Parkinsonismus (Z. n. Insult oder Mikroangiopathie), n = 61
- ▶ **Kohorte POMP:** ProbandInnen ohne Morbus Parkinson und auch ohne andere neurologische Erkrankungen, n = 93

Der handelsübliche Sniffin’-Sticks-Riechtest in der Ausführung Screening 12 (Burghart Medizintechnik, Wedel, Deutschland) kam zur Anwendung. Es ist ein einfach und ökonomisch anwendbares Instrument zur Geruchsschnelldiagnostik.

Ergebnisse

Der Abschluss der Studie konnte als prüfplangemäß eingestuft werden, obwohl in der Kohorte

POMP nur 78 % der angestrebten Einschlusszahl (n = 120) erreicht wurden. Die für die Diagnostik von MP relevante Kombination der (Kontroll-)Kohorten CD und POMP (Kohorte CD+POMP: n = 154) beinhaltete 86 % der angestrebten Einschlusszahl (n = 180).

In Abweichung zu den primären Festlegungen wurde eine Gegenüberstellung aller 3 Kohorten (MP, CD, POMP) nur in Form einer Nebenanalyse deskriptiv vorgenommen, währenddessen wurden die Kohorten MP und CD+POMP zusätzlich auch statistisch verglichen. Der Grund lag in den relativ günstigen Ergebnissen der Überprüfung des diagnostischen Stellenwerts der Erkennung von MP-PatientInnen mittels des Sniffin'-Sticks-Riechtest in der Ausführung Screening 12. Damit verlagerte sich der Schwerpunkt begleitender Analysen auf die Gegenüberstellung von PatientInnen mit MP und PatientInnen ohne MP. Außerdem nivellierten sich durch diese Vorgangsweise einzelne bei der Aufteilung auf 3 Kohorten festgestellte Baseline-Ungleichheiten (z. B. gegenüber MP höheres Alter bei CD und niedrigeres Alter bei POMP).

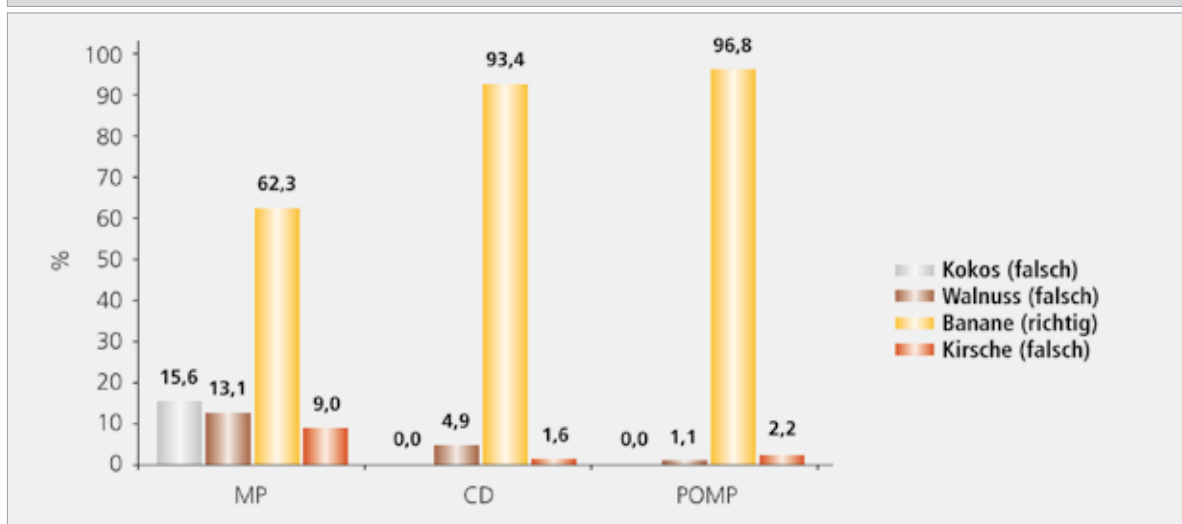
Die leichte und rasche Anwendbarkeit und Sicherheit wurde von allen durchführenden NeurologInnen positiv bewertet.

Die 12 verschiedenen Gerüche wurden sehr unterschiedlich wahrgenommen. Während Orange von Betroffenen (78,7 %) und nicht Betroffenen (80,3 % und 97,8 %) fast immer erkannt wurde, lag die Trennschärfe bei Fisch wesentlich höher. POMP (93,5 %) und CD (86,2 %) erkannten Fisch fast immer, während 42,6 % der MP-PatientInnen den Geruch falsch als Käse, Brot oder Schinken bezeichneten. Ähnlich deutlich fiel das Ergebnis für Ananas aus, 86 % der Gesunden lagen richtig und nur 36,9 % der Parkinson-Betroffenen.

Pfefferminz und Gewürznelke sind als intensive Gerüche und möglicherweise auch als Trigeminal-Reizstoffe aktiver und wurden zu einem hohen Prozentsatz richtig erkannt, wobei bei Pfefferminz in der Parkinson-Gruppe die Verwechslung mit Fichte bei 16,4 % auftrat, in der Kontrollgruppe nur bei 5 %.

Reihenfolge: Praktisch bewährt sich das Vorgehen nach folgender Reihenfolge: Stick 1 (Orange) wird von fast allen ProbandInnen richtig

Abb. 1 **Stick 5 (Banane) – Einstufung des Geruchs als ...**



erkannt. Wird es nicht richtig erkannt, gibt das einen ersten Hinweis auf eine eventuelle Leitungsstörung, also eine Störung im Bereich der Luftwege zum Riechepithel.

Ähnlich verhält es sich mit Stick 2 (Schuhleder), hier gibt die Variante „Rauch“ einen Hinweis auf Parkinson. Wird Zimt mit Honig oder Vanille verwechselt, ist das ein Hinweis auf die Parkinson-Gruppe. Pfefferminz wird von gesunden ProbandInnen fast immer richtig eingestuft. Banane (Abb. 1) schätzen ProbandInnen ohne Parkinson praktisch immer richtig ein, Parkinson-PatientInnen nur zu 62,3 %. Die Verwechslung ist hier Kokos vor Walnuss und Kirsche, was bei gesunden ProbandInnen praktisch nicht vorkommt.

Die Verwechslung von Zitrone mit Grapefruit ist naturgemäß auch bei ProbandInnen ohne Parkinson groß, jedoch geben diese nicht so häufig Apfel und Pfirsich als Geruchswahrnehmung an. Obwohl Lakritze als schwieriger Geruch eingestuft wird, kann er von der Kontrollgruppe doch in über 80 % richtig angegeben werden, während es bei MP nur 40 % sind.

Ähnlich verhält es sich bei Kaffee, der in der Kon-

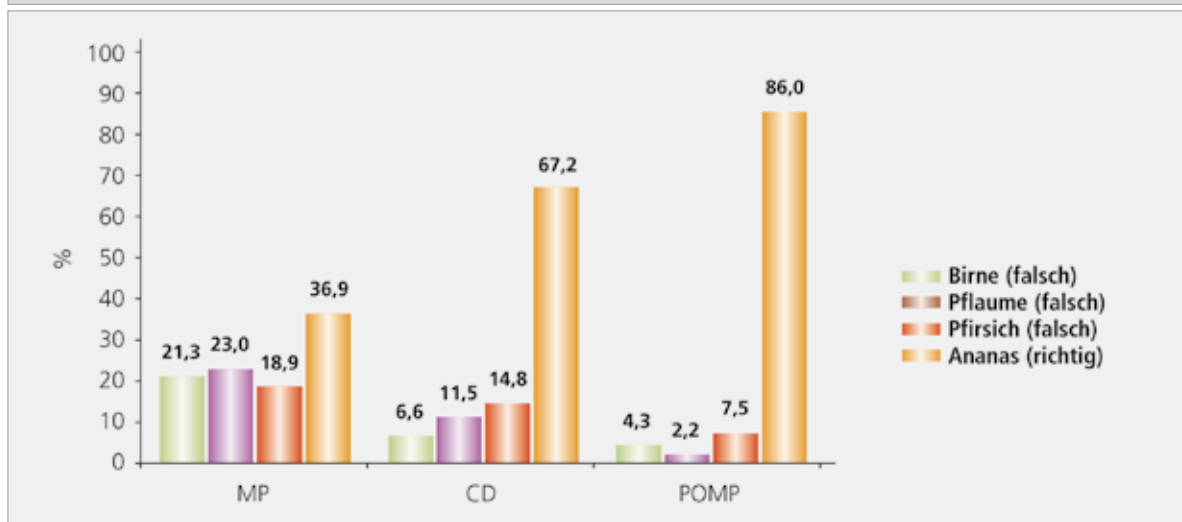
trollgruppe zu über 90 % richtig erkannt wird, während 26,3 % der Parkinson-PatientInnen den Geruch mit Zigaretten- oder Kerzenrauch verwechseln. Gewürznelke ist recht unspezifisch, aber Ananas (Abb. 2) liefert eine wichtige Abgrenzung. 86 % der Gesunden liegen richtig, aber nur 36,9 % der Parkinson-Betroffenen.

Auch bei Rosen ist der Prozentsatz der richtigen Angaben bei Gesunden sehr hoch und liegt bei MP nur bei 59 %. Fisch ist sehr unangenehm für normale Nasen: Bei MP ist zwar die Dauer des Schnüffeln länger, die Angaben sind nur bei 57,4 % richtig im Vergleich zu 86,2 bzw. 93,5 in der Kontrollgruppe.

Modell für MP-Diagnose: Bei der Überprüfung einer Eignung der Kombination von einzelnen Item-Ergebnissen als MP-Diagnose-Tool lieferte die logistische Regression (Vorwärtsselektion nach Wald) ein Modell mit folgender Treffsicherheit:

- Sensitivität: 70,2 %
(95%-KI: 61,3–78,2 %)
- Spezifität: 84,2 %
(95%-KI: 77,4–89,6 %)

Abb. 2 Stick 10 (Ananas) – Einstufung des Geruchs als ...



In dieses Modell wurden folgende Riechtest-Items aufgenommen:

- Stick 03 Item 4 = Zimt
(korrekte Geruchsvariante)
- Stick 05 Item 3 = Banane
(korrekte Geruchsvariante)
- Stick 07 Item 1 = Lakritze
(korrekte Geruchsvariante)
- Stick 08 Item 4 = Kerzenrauch
(falsche Geruchsvariante)
- Stick 10 Item 4 = Ananas
(korrekte Geruchsvariante)
- Stick 11 Item 3 = Rosen
(korrekte Geruchsvariante)

Um den Stellenwert des Item-spezifischen Modells als MP-Diagnose-Tool zu dokumentieren, wurde dieses einem Ansatz, der die Anzahl an korrekt erkannten Geruchsvarianten für die Identifizierung von MP verwendet, gegenübergestellt. Für das letztgenannte Diagnose-Tool ergaben sich aus dessen ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic Curve: grafische Darstellung der Wertepaare von Spezifität und Sensitivität eines diagnostischen Tests für alle möglichen Cut-off-Punkte innerhalb des Messbereiches) folgende ausgewählte Alternativmodelle für eine MP-Erkennung:

- Modell 1: Einstufung als MP bei nicht mehr als 7 korrekt erkannten Geruchsvarianten:
Sensitivität = 55,7 %,
Spezifität = 89,0 %
- Modell 2: Einstufung als MP bei nicht mehr als 8 korrekt erkannten Geruchsvarianten:
Sensitivität = 67,2 %,
Spezifität = 85,1 %
- Modell 3: Einstufung als MP bei nicht mehr als 9 korrekt erkannten Geruchsvarianten:
Sensitivität = 78,7 %,
Spezifität = 76,6 %

- Modell 4: Einstufung als MP bei nicht mehr als 10 korrekt erkannten Geruchsvarianten:
Sensitivität = 88,5 %,
Spezifität = 60,4 %

Diskussion

Das Studienhauptziel, einen Item-spezifischen Ansatz zur Erkennung von MP herauszuarbeiten (mit der Option, daraus ein MP-Früherkennungsinstrument zu entwickeln), kann anhand der Eckdaten des mittels logistischer Regression entwickelten Modells (Heranziehung von 6 Items, Sensitivität = 70,2 %, Spezifität = 84,2 %) als erreicht gelten.

Die anhand von Trefferquoten berechneten besten Alternativmodelle (Modelle 2 und 3) sind, was die MP-Erkennung angeht, in der Größenordnung des Item-spezifischen Modells angesiedelt.

Der Trefferquotenansatz bietet kein nennenswertes Potenzial für weitere Verbesserungen der Treffsicherheit (relativ hoher „Preis“ für eine relevant über die Kennwerte des Item-spezifischen Modells hinausgehende Erhöhung von Spezifität oder Sensitivität durch Cut-off-Verschiebungen – siehe Alternativmodelle 1 und 4: Erhöhung der Spezifität auf 89 %, Verringerung der Sensitivität auf 56 %; Erhöhung der Sensitivität auf 89 % Verringerung der Spezifität auf 60 %). Dies liegt gut im gleichen Rahmen wie bei anderen Untersuchungen mit ähnlichem Ansatz.

Auch eine Kombination von Trefferquoten-Modellen mit dem Item-spezifischen Modell bringt trotz leichter modellspezifischer Unterschiede bei der Identifizierung von MP-PatientInnen (Indikator für die generelle Sinnhaftigkeit eines Kombinationsversuchs) keine ersichtlichen Vorteile (keine Erhöhung der Spezifität ohne nahezu gleich große Senkung der Sensitivität und umgekehrt).

Limitationen: Zusätzlich bestehen die folgenden allgemeinen Limitationen bei der Inter-

pretation der vorliegenden Studienergebnisse:

a) Es ist (zumindest derzeit) keine Analyse verfügbar, die aussagt, ob die Treffsicherheit der untersuchten Modelle (Trefferquoten- und Item-spezifisch) bei allen MP-PatientInnen relativ gleichartig besteht, oder ob vielleicht gewisse Subgruppen verstärkt für die insgesamt charakteristischen Geruchserkennungsdefizite verantwortlich sind.

b) Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich im Kontrollpersonenkollektiv Individuen mit MP im klinisch unerkannten Frühstadium befunden haben, für das ebenfalls bereits eine Geruchsstörung vermutet wird.

c) Die Studienergebnisse, die nur bei klinisch manifestiertem MP gewonnen werden konnten, geben keine Auskunft darüber, ob die identifizierten Diagnoseinstrumente auch bei subklinischem MP-Frühstadium „greifen“.

Die Akzeptanz des Sniffin'-Sticks-Riechtests ist als gut einzustufen, der einzige Kritikpunkt am Device per se betraf die Geruchssorte „Lakritze“,

allerdings auch nur mit marginaler Intensität und mutmaßlich fehlender Notwendigkeit von Konsequenzen. Sicherheits- oder Handhabungsmängel sind nicht beschrieben.

Resümee

Zusammenfassend lässt sich postulieren, dass die Identifizierung von MP durch Geruchserkennungsmuster (Riechtest-Item-spezifisch) möglich ist und zumindest genauso treffsicher verläuft wie durch die Inzidenz an korrekten Geruchserkennungen (Trefferquoten-spezifisch). Die Beschäftigung mit dem Schnelltest lässt sich rasch erlernen und ist einfach im Rahmen der neurologischen Untersuchung durchführen. In Zukunft wird es noch wichtiger sein, M. Parkinson früh oder präklinisch zu erkennen, weshalb Biomarker und einfache Screening-Methoden etabliert werden müssen.

*Redaktion: Prim. Dr. Dieter Volc,
Neurologische Abteilung, Confraternität Wien*

*** SniffPD-Studienteam:**

Die Studie wurde in folgenden Ordinationen durchgeführt: Helene Eckelhart, Notburga Fast, Monika Reichenauer, Andrea Taut, Caroline Thun-Hohenstein, Claudia Wiegand, Charles Allen, Günther Possnigg, Albert Wuschitz und Dieter Volc

Organisatorische Betreuung: Nicole Halasek, Karina Ludwig, Alexandra Dunkler

Statistik: Wolfgang Schimetta, Werner Pölz (*Johannes-Kepler-Universität Linz*)