

파킨슨병과 다계통 위축증 환자들에서 후각기능 및 후각기능과 심장 ^{123}I -MIBG섭취율과의 연관성

아주대학교 의과대학 신경과학, 이비인후과학교실^a

여승현 신동훈 김현준^a 이필휴

Olfactory Function and Its Correlation with Cardiac ^{123}I -MIBG in Patients with Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy

Seung Hyeon Yeo, M.D., Dong Hoon Shin, M.D., Hyun Joon Kim, M.D.^a, Phil Hyu Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology and Otolaryngology^a, Ajou University School of Medicine, Suwon, South Korea

Background: Olfactory dysfunction is common in patients with Parkinson's disease (PD) and may precede the development of parkinsonian motor symptoms. Cardiac sympathetic denervation, which can be visualized by a cardiac (123I)-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan, is common in patients with PD. In this study, we evaluated olfactory functions in patients with IPD and MSA, and investigated an association between olfaction and cardiac ^{123}I -MIBG uptake in these patients.

Methods: We prospectively enrolled 26 patients with PD, 19 patients with MSA, and 18 healthy controls. Olfactory function was evaluated with a 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT) and Butanol threshold. ^{123}I -MIBG (111 mBq) was injected intravenously into each subject, and cardiac uptake was imaged 3 hours later. The regions of interest were the whole heart and the mediastinum of the front image, and the ratio of ^{123}I -MIBG uptake in the heart to that in the mediastinum (H/M ratio) was calculated. The clinical stages of parkinsonism were assessed according to the classification of Hoehn and Yahr (H & Y) and the Unified PD Rating Scale (UPDRS).

Results: The mean CC-SIT score in patients with PD was 4.4 ± 2.2 , which was significantly lower than that in patients with MSA (6.7 ± 2.0) or in controls (7.3 ± 2.6). There was a significant positive correlation between cardiac ^{123}I -MIBG uptake and the CC-SIT score in patients with PD ($r = 0.56$, $p = 0.003$). Neither the CC-SIT score nor cardiac ^{123}I -MIBG uptake were significantly correlated with the disease duration, the H&Y stage or motor UPDRS score. In the patients with MSA, the CC-SIT and cardiac ^{123}I -MIBG uptake did not show a significant correlation with age ($r = 0.01$ and $r = 0.11$, each $p > 0.05$), and they were not significantly correlated with each other ($r = 0.01$, $p > 0.05$).

Conclusions: Our data suggest that the functional loss of the olfactory and cardiac sympathetic systems is closely coupled in PD.

J Korean Neurol Assoc 25(1):38-43, 2007

Key Words: Olfaction Disorders, Parkinson Disease, 3-Iodobenzylguanidine, Multiple System Atrophy

서 론

1970년대 처음 파킨슨병(Parkinson's disease, 이하 PD)에서 후각 장애가 보고된¹ 이후 후각 장애는 PD 환자의 약 70-90%에서 관찰되는 것으로 알려져 있으며,²⁻⁴ 이의 빈도는 강직과 서동에 이어 두 번째로 흔히 관찰되는 신경학적 증상이다. PD에서 관찰되는 후각 장애는 대부분이 냄새 인지(odor identification)에 대한 연구이며 이 외에도 냄새 인식(odor detection) 및 냄새 식별(odor discrimination)의 장애도 보고

Received July 6, 2006 Accepted October 9, 2006

* Phil Hyu Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Ajou University College of Medicine,
Woncheon-dong San 5, Yeongtong-gu, Suwon-si 442-749, Korea
Tel: +82-31-219-5174 Fax: +82-31-219-5178
E-mail: phisland@chol.com

되고 있다.⁵⁻⁹ 이러한 후각 장애의 병태생리에 대해서는 아직까지 뚜렷이 규명되지는 않았지만, 후각 장애는 후각구(olfactory bulb)와 앞후각핵(anterior olfactory nucleus)의 루이소체 침착 및 신경원 소실과 연관되어 있을 것으로 생각된다.^{10,11} PD에서의 후각 장애는 병의 이환 시기, 항파킨슨 약제의 사용 및 운동장애 정도와 무관한 것으로 알려져 있어, 이러한 후각 장애는 PD의 병리적 소견이 진행되는 초기에 나타나는 것으로 추정된다.² 몇몇의 보고에 의하면 가족력을 지닌 무증상의 가족성 PD 환자의 후각기능이 정상대조군에 비하여 현저하게 감소되어 있으며 Ponsen 등은 전향적 연구를 통하여 특발성 후각기능의 저하는 PD의 전임상적 증상이라고 하였다.¹²⁻¹⁴

¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)는 노르에피네프린의 유사체로 대부분이 교감신경말단의 신경 접합 전 아드레날린성 수용체에 수용(uptake)되어 신경 접합 소낭 내에 들어가고 신경자극이 오면 신경말단으로 분비된다. 분비된 후에 노르에피네프린은 MAO (monoamine oxidase)나 COMT (catechol-O-methyltransferase) 같은 효소에 의해 분해되나 ¹²³I-MIBG는 이들의 영향을 받지 않으므로 파괴되지 않고 그대로 남아서 교감신경의 파괴나 부전을 비침습적인 방법으로 영상화할 수 있게 해준다.^{15,16} 따라서 ¹²³I-MIBG 섭취 정도는 심장의 신경접합 후 교감신경의 손상여부를 반영하며 PD에서 ¹²³I-MIBG 섭취는 현저히 감소되는 것으로 알려져 있다.^{17,18}

흑질-선조체 경로를 통한 운동성 체계 외에 후각기능과 심장의 신경접합 후 교감신경의 기능은 PD에서 광범위하게 손상되는 대표적인 비운동성 체계에 속한다. 이러한 비운동성 체계는 PD와 다른 파킨슨 증후군에서 손상되는 정도가 서로 달라 이들 질환의 감별에 유용하다.^{18,19}

본 연구는 PD 및 다계통 위축증(Multiple system atrophy, 이하 MSA) 환자들에서 비운동성 체계들간의 연관성을 알아보고자 이들 환자들을 대상으로 후각기능과 심장의 신경접합 후 교감신경의 기능 평가 및 이들의 연관성에 대하여 알아보았다.

대상과 방법

1. 대상

본 연구는 전향적으로 아주대 병원 신경과를 방문한 26의 PD, 19명의 MSA환자 및 18명의 정상대조군 환자를 대상으로 하였다. PD와 MSA의 진단은 각각 United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnosis Criteria 및 the consensus criteria for clinical diagnosis of probable MSA의 기준에 따랐다.^{20,21} MSA 환자는 15명이

MSA-C, 4명이 MSA-P의 양상이었으며, 모든 MSA 환자에서 MRI상 소뇌 혹은 선조체의 위축이 관찰되었다. 대조군은 심장 질환이나 말초신경병증의 병력이 없으며 신경학적 증상이 없는 사람을 대상으로 하였다. 신경병증, 심장질환 혹은 심한 두부 손상의 병력이 있는 환자는 본 연구에서 제외하였다. 또한 이비인후과적 이상 소견이 있거나, 흡연자, MMSE <24의 환자들도 본 연구에서 제외하였다. 질환의 단계와 증상의 정도를 Hoehn and Yahr (H & Y) stage, motor unified PD rating scale (UPDRS)로 측정하였다.^{22,23}

2. 후각 평가

후각 검사는 대개 특정한 냄새를 인지(identification)할 수 있는 가를 측정하고 후각의 역치(threshold)를 측정하며 냄새와 냄새를 식별(discrimination)할 수 있는 가를 측정한다. 이 연구에서는 앞의 두 가지를 측정하였다.

1) 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT)

미국 내 여러 민족에게 익숙하다고 생각되는 12가지의 micro-encapsulated odorants를 발라놓은 종이를 굽어 4가지 보기 중에서 고르는 방법이며 정답수가 9개 이상시 정상, 4-8개는 후각 저하, 4개 미만은 후각 상실로 정의된다.^{24,25} 영문으로 되어있는 보기는 한국화하여 시행하였다. 이 검사는 식별(identification) 검사이며 선별 검사(screening)로도 이용할 수 있으나 거짓을 구분할 수 없는 단점이 있기 때문에 Schneider test를 함께 실시하여 이를 보완하였다. 암모니아 가스와 같은 커피의 냄새를 맡게 하면 꾀병(malingering)은 둘 다 부인하고 기질적 후각장애는 커피 향은 맡지 못하나 암모니아 가스에서는 약한 화끈한 느낌(burning sense)를 감지한다.²⁶

2) Butanol threshold test

Butanol의 농도를 11단계로 서로 다르게 하여 각각의 냄새를 인지하도록 하였고 냄새를 인지하기 시작하는 역치를 구하였다. 0점에서 10점까지 분포하며 강한 냄새에서 인지할수록 낮은 값을 갖는 검사이다. 7점 이상은 정상, 2-6점은 후각 저하, 1점 이하는 후각 소실을 의미한다. 26 검사는 각각의 콧구멍에서 시행되었으며 양쪽의 평균값을 구하였다.

Table 1. Clinical characteristics of patients with PD and MSA

	Control	PD	MSA	P
n	18	26	19	
Sex (female)	10	13	6	NS
Age	57.11±12.98	64.42±10.78	54.05±6.27	0.001 [†]
Duration (months)	-	46.27±44.89	43.58±16.11	NS
Motor UPDRS	-	21.69±7.81	54.21±17.63	<0.001*
H & Y stage	-	2.27±0.53	3.13±0.70	<0.001*
H/M ratio, delayed	-	1.27±0.15	1.77±0.34	<0.001*

PD; Parkinson's disease, MSA; multiple system atrophy, H/M ratio; the heart-to-mediastinum ratio, *: comparison between PD and MSA by Mann-Whitney test, [†]: Kruskal-Wallis, NS; not significant

3. Cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy

Siemens multispect III 그리고 low energy high resolution parallel hole collimator를 사용하여 단일광자방출진산화 단층촬영(이하 SPECT) 영상을 얻었다. I-123 metaiodobenzylguanidine을 3~4 mCi씩 정맥주사한 후 3시간에 SPECT영상을 얻었으며 SPECT는 Butterworth filter를 이용해 심장을 횡축면으로 재구성한 영상과 이것을 다시 재배치하여 심장의 장축, 단축, 횡축 단면상을 얻었다. 각각 기관의 섭취 정도는 anterior planar image에서 관심영역(region of interest ROI)를 이용하여 결정하였다. 정상각형의 9×9 pixel ROI를 상부중격동에 위치시키고 좌심실에 ROI를 위치시킨 후 각각 심장과 중격동에서 선택한 ROI 면적 전체로부터의 활동계수를 얻은 후

그 측정치를 면적으로 나누어 심장 대 중격동의 비율을 구함으로써 H/M (heart-to-mediastinum) 비율을 계산하였다.²⁵

4. 자료의 분석

이환 기간, Motor UPDRS, H&Y stage, cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy 등의 연속변수의 값은 PD, MSA 두 환자군 사이에서 Mann-Whitney 검사로 검증하였고, 나이, 성별, 후각 평가는 정상 대조군까지 포함하여 세 군 사이에서 Kruskal-Wallis 검사로 검증하였다. 또한 후각 평가와 다른 factor들을 상관 관계분석으로 검증하였다.

결 과

각 군별 환자들의 평균 나이는 PD가 64±10세, MSA가 54±6세 및 대조군이 57±12세로 MSA 환자들의 평균 나이는 PD군에 비하여 낮았다. 각 군별 여성의 비율은 대조군이 66%, PD군이 50%, MSA군이 40%로 의미있는 차이는 없었다. PD군과 MSA군의 평균 이환 기간은 각각 46±44개월 및 43±16개월로 차이가 없었다. PD 군과 MSA 군의 평균 H & Y stage는 2.1±1.0 및 3.1±0.7였으며 이들 군의 평균 motor UPDRS는 각각 21.7±7.8점 및 54.2±17.6점으로 MSA 환자군이 PD군에 비하여 신경학적 결손의 정도가 심하였다.

Schneider test에서 암모니아에 대한 검사는 모두 정상 소견을 보였고, 커피향검사에 있어 냄새를 인지한 수는 PD에서 24명, MSA에서 19명, 대조군에서 17명으로 PD에서 인지하지 못하는 수가 2명으로 높았다. 각 군에서 평균 CC-SIT 점수는 정상 대조군이 7.3±2.6, MSA 환자군이 6.7±2.0, PD 환자군이 4.4±2.2로 PD 환자군이 정상 대조군 및 MSA 환자군에 비하여 유의하게 후각인지능력이 저하되어 있었다(Fig. 1).

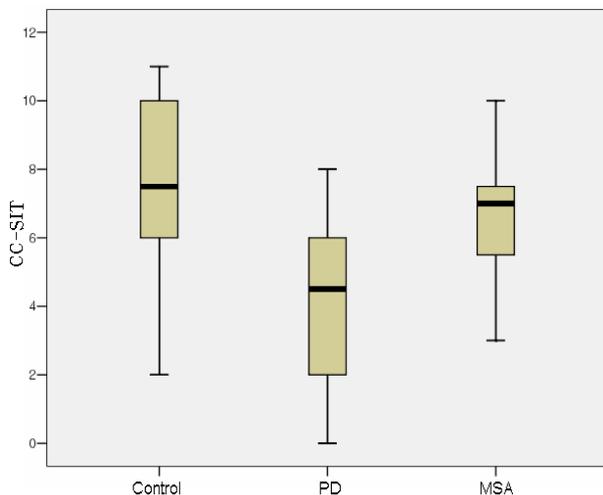


Figure 1. The mean cross cultural smell identification test (CC-SIT) score in controls and in patients with Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA). Thick horizontal line indicates the mean value.

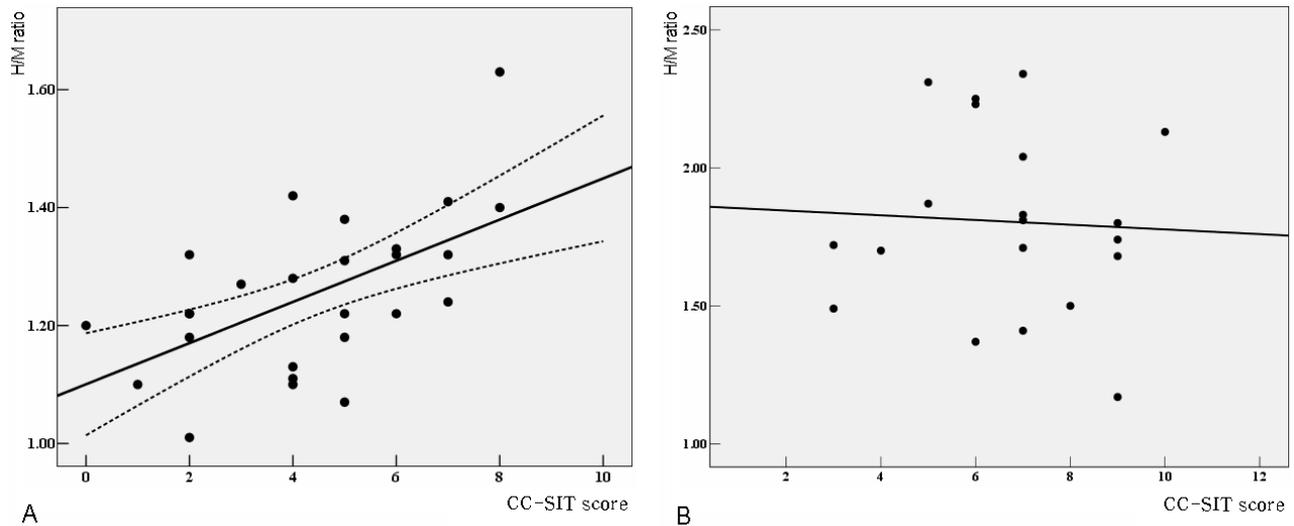


Figure 2. Relationship between Cross-Cultural Smell Identification test scores and the heart-to-mediastinum ratio for cardiac ¹²³I-MIBG uptake in (A) patients with Parkinson’s disease (PD) and in (B) those with multiple system atrophy. The Spearman correlation coefficients are highly significant in patients with PD ($p = 0.003$), showing that cardiac sympathetic dysfunction is correlated with olfactory identification impairment.

Butanol threshold test상 각 군에서의 평균 후각 역치는 정상 대조군이 3.7 ± 3.1 , MSA 환자군이 2.3 ± 2.5 , PD 환자군이 2.1 ± 2.6 로 PD에서 낮은 후각 역치를 보였지만 통계적으로 유의하지 않았다. Butanol threshold test상 평균 점수가 1 이하인 후각상실은 PD 환자에서 52%로서 정상 대조군의 22%보다 높은 경향을 보였다($p=0.064$). MSA 환자군의 후각상실은 37%로서 정상대조군과 차이가 없었다.

PD 환자군에서 CC-SIT와 질병 이환 기간, H & Y stage 및 motor UPDRS 간의 상관관계 분석상 r 값은 각각 -0.246 , -0.155 및 -0.05 로서 의미 있는 연관성은 없었다. MSA 환자군에서도 이들의 r 값이 각각 -0.29 , -0.16 , 및 -0.03 으로 의미있는 상관관계가 없었다. Butanol threshold와 질병 이환 기간, H & Y stage 및 motor UPDRS 간의 상관관계 분석상에도 PD 및 MSA 환자군 모두 이들의 의미있는 연관관계는 없었다.

심장 ¹²³I-MIBG scintigraphy 검사상 평균 H/M ratio는 PD 환자군에서는 1.27 ± 0.15 였고 MSA 환자군에서는 1.77 ± 0.34 로 PD 환자군에서 의미있게 감소되어 있었다($p < 0.001$).

PD 환자군에서는 CC-SIT 점수와 심장 ¹²³I-MIBG 섭취율은 환자들의 나이와 각각 통계학적으로 의미있는 역상관관계를 보였다($r = 0.39$, $p = 0.048$ 및 $r = 0.62$, $p = 0.001$). 그러나, CC-SIT 점수와 심장 ¹²³I-MIBG 섭취율은 PD의 이환 기간 및 H & Y stage와는 의미있는 연관관계가 없었다. PD 환자군에서 CC-SIT 점수는 심장 ¹²³I-MIBG 섭취율과 통계적으로 의미

있는 상관관계를 보였으며($r = 0.56$, $p = 0.003$; Fig. 2-A), 이의 유의성은 나이를 보정한 후의 상관관계 분석에서는 유지되었다($r = 0.47$, $p = 0.014$). MSA 환자군에서는 CC-SIT 점수와 심장 ¹²³I-MIBG 섭취율은 환자들의 나이와 의미있는 상관관계가 관찰되지 않았으며, CC-SIT 점수와 심장 ¹²³I-MIBG 섭취율 사이에도 의미 있는 상관관계가 없었다 (Fig. 2-B).

Butanol threshold와 심장 ¹²³I-MIBG 섭취율의 상관관계 분석상 PD와 MSA 환자군 모두에서 의미있는 연관성은 관찰되지 않았다.

고찰

PD 환자의 70~90%에서 관찰되는 후각 기능의 저하는 연령의 증가, 알츠하이머병을 포함한 인지기능 장애, 호흡기 감염, 흡연 등의 여러 원인에 의해서도 초래될 수 있어 PD의 진단에 있어 진단적 가치가 등한시되어 왔다. 하지만 최근의 보고들에 의하면 파킨슨 증상을 유발하는 다양한 파킨슨 증후군(parkinsonian plus syndrome)에서 후각 장애의 정도는 PD와 루이체성 치매(dementia with Lewy body)에서 가장 심하며 진행성 핵상 마비와 피질기저핵 변성에서는 후각 장애의 정도가 미비하며 MSA는 중간 정도의 후각 기능의 저하를 보인다.^{19,26} 이러한 양상은 PD 진단에 있어 후각기능 저하의 객관적 기준치와 이의 민감도 및 특이도에 대한 연구는 없으나, 후각 기능의 저

하는 PD 진단의 객관적인 지표로 기능할 가능성이 있음을 시사한다. 즉, PD로 의심되는 환자에서 후각기능의 정상 소견은 PD 진단에 대한 재검토가 필요로 할 것이다.¹⁹

본 연구에서 CC-SIT 및 Butanol threshold test를 통한 후각 기능 저하의 정도는 PD 환자군에서 후각 인지능력의 저하가 가장 심하였으며 후각상실의 비율이 가장 높았다. MSA 환자군에서는 후각 인지능력 저하 정도 및 후각상실의 비율이 정상 대조군에 비하여 높은 경향을 보였으나, PD 환자군보다는 후각 장애의 정도가 경미하였다. 이러한 결과는 외국 문헌들의 결과들과 비교적 일치하는 것으로 비록 본 연구의 대상 수가 적지만, CC-SIT 평가가 한국인 PD 및 MSA 환자들의 후각기능 평가에 유용한 수단이 될 수 있을 것으로 생각된다.^{19,27-29}

PD 환자군에서 CC-SIT 및 Butanol threshold test상의 후각기능의 저하 정도는 PD의 이환 기간, H & Y stage 및 motor UPDRS와 상관관계가 없었다. 이러한 후각기능과 PD의 운동성 증상간의 연관성 결핍은 이전의 연구 결과들과 일치하는 소견으로서, 이는 PD 환자들에서 후각기능의 저하가 PD의 운동성 증상이 나타나기 전에 이미 시작되기 때문이다.² 실제로 Braak's neuropathologic staging system에 따르면 후각구(olfactory bulb)와 전후각핵(anterior olfactory nucleus)의 루이소체 침착은 흑질의 변성에 선행되어 나타난다.³⁰ 즉, 후각 체계는 PD에서 병리학적 진행과정의 시발부위 중 하나일 가능성이 있다. 후각기능 이상과 마찬가지로 심장의 교감신경 기능 이상도 PD의 임상적 진행 정도 및 이환 기간과 연관성이 없다고 보고되고 있다.^{31,32} 실제로 PD 환자들에서 심장의 교감신경계에 대한 병리학적 침범은 PD의 초기 단계에 나타나는 것으로 알려져 있다. Iwanaga 등은 증상 전 단계의 PD인 비증상 루이체 질환(incidental Lewy body disease)의 모든 환자에서 cardiac plexus에 루이소체 혹은 루이 섬유체(Lewy neuritis)가 발견된다고 보고하였다.³³ 또한 Spiegel 등은 매우 초기단계의 PD 환자에서도 심장내 교감신경의 변성이 진행된다고 보고하였다.³²

PET 혹은 SPECT을 이용한 기능성 영상을 이용하여 PD 환자군의 흑질 변성에 의한 운동성 증상과 후각기능이나 심장의 교감신경 기능 등의 비운동성 증상들간의 상호 연관관계에 대한 몇몇 연구들은 있었으나, PD 환자군에서 비운동성 체계들의 상호 연관관계에 대한 연구는 없었다. 이러한 연구는 PD에서 비운동성 체계들의 병태생리적 변화과정을 이해할 수 있으며, PD의 조기 진단에 유용한 지표로서 작용할 수 있을 것이다. 본 연구는 비운동성 체계 중 후각 기능 이상과 심장의 교감신경 기능 이상은 긴밀히 연관되어 있으며 PD의 운동성 증상의 정도

와는 무관하다는 것을 보여준다. 이는 흑질의 변성에 의한 도파민성 체계의 기능이상과는 무관하게, 비운동성 체계들은 PD의 진행 과정에 서로 밀접히 연관되어 있을 가능성을 제시해 준다.

최근 Kovacs 등의 연구에 의하면 MSA에서의 후각기능 저하는 후각구의 신경교 봉입체(glial cytoplasmic inclusion)과 연관이 있다고 하였다.³⁴ PD 환자와 달리, MSA 환자군에서 교감신경기능 저하는 주로 전교감 신경절의 원심성 신경의 병변에 기인하기 때문에 교감신경 기능 이상은 심장 MIBG uptake에 반영되지 않는다. 이러한 이유로 인하여 본 연구의 MSA 환자군에서 심장 교감신경계 기능과 후각기능 사이의 연관관계가 없는 것으로 생각된다.

본 연구를 토대로 PD의 발생 및 진행과정에서 후각기능의 비운동성 체계의 침범을 명확히 하고 PD의 조기 발견을 위한 지표로 활용되기 위해서는 매우 초기 단계의 PD 환자들을 대상으로 한 대규모 후각기능 평가 연구가 지속되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chron Dis* 1975;28:493-497.
2. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988;38:1237-1244.
3. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *QJM* 1999;92:473-480.
4. Double KL, Rowe DB, Hayes M, Chan DK, Blacke J, Corbett A, et al. Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Arch Neurol* 2003; 60:545-549.
5. Ward CD, Hess WA, Calne DB. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1983;33:943-946.
6. Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:88-89.
7. Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollimp SM, Hurtig HI. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:138-142.
8. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfaction dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:436-446.
9. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 2001;16:41-46.
10. Daniel SE, Hawkes CH. Preliminary diagnosis of Parkinson's disease using olfactory bulb pathology. *Lancet* 1992;340:186.
11. Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10:283-287.
12. Markopoulou K, Larsen KW, Wszolek EK, Denson MA, Lang AE, Pfeiffer RF, et al. Olfactory dysfunction in familial parkinsonism.

- Neurology* 1997;49:1262-1267.
13. Berendse HW, Booij J, Francot CM, Bergmans PL, Hijman R, Stoof JC, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001;50:34-41.
 14. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-181.
 15. Jaques S Jr, Tobes MC, Sisson JC, Baker JA, Wieland DM. Comparison of the sodium dependency of uptake of meta-iodobenzylguanidine and norepinephrine into cultured bovine adrenomedullary cells. *Mol Pharmacol* 1984;26:539-546.
 16. Wieland DM, Brown LE, Tobes MC, Rogers WL, Marsh DD, Mangner TJ, et al. Imaging the primate adrenal medulla with [123I] and [131I] meta-iodobenzylguanidine: concise communication. *J Nucl Med* 1981;22:358-364.
 17. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lucking CH. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999;53:1020-1025.
 18. Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, Radespiel-Troger M, Druschky K, Kuwert T, et al. Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci* 2000;175:3-12.
 19. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003;18:364-372.
 20. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinsonism-a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
 21. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-98.
 22. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
 23. Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987:153-163.
 24. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope* 1996;106:353-356.
 25. Double KL, Rowe DB, Hayes M, Chan DK, Blackie J, Corbett A, et al. Identifying the pattern of olfactory deficits in parkinson disease using the brief smell identification test. *Arch Neurol* 2003; 60:545-549.
 26. Donald AL. Physiology of olfaction. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker AL, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editor. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 4rd ed. Vol. 2. Louis: Mosby year book, 2004:844-851, 865-897.
 27. Satoh A, Serita T, Seto M, Tomita I, Satoh H, Iwanaga K, et al. Loss of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med* 1999;40:371-375.
 28. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:133-51.
 29. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees A, Quinn N. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995;91:247-250.
 30. Müller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm* 2002;109:805-811.
 31. Double KL, Rowe DB, Hayes M, Chan DK, Blackie J, Corbett A, et al. Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Arch Neurol* 2003; 60:545-549.
 32. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
 33. Saiki S, Hirose G, Sakai K, Kataoka S, Hori A, Saiki M, et al. Cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy can assess the disease severity and phenotype of PD. *J Neurol Sci* 2004;220:105-111.
 34. Spiegel J, Mollers MO, Jost WH, Fuss G, Samnick S, Dillmann U, et al. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:552-561.
 35. Iwanga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tomita I, Satoh H, Takashima H, et al. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 1999;52:1269-1271.
 36. Kovacs T, Papp MI, Cairns NJ, Khan MN, Lantos PL. Olfactory bulb in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003;18:938-942.