

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde  
der Medizinischen Fakultät der Charité Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluierung des Riech- und Schmeckvermögens bei Patienten mit Multipler Sklerose**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –

Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Bettina Dahlslett

geb. in Namsos, Norwegen

Gutachter:           1. Priv.-Doz. Dr. med. Ö. Göktas  
                          2. Prof. Dr. med H. Behrbohm  
                          3. Priv.-Doz. Dr. med. B. Sedlmaier

Datum der Promotion: 30.11.2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Zielstellung</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	
	2.1. Patienten und Protokoll	6
	2.1.1. Multiple Sklerose Patienten	6
	2.1.2. Gesunde Kontrollgruppe	7
	2.2. Statistische Analyse	7
	2.3. Psychophysikalische Untersuchungen	8
	2.3.1. Orthonasale Riechfunktion (SDI)	8
	2.3.2. Retronasale Riechfunktion (Schmeckpulver)	8
	2.3.3. Schmeckfunktion (Schmeckstreifen)	8
	2.4. Objektive Untersuchungen	8
	2.4.1. Chemosensorisch evozierte olfaktorische Potenziale (CSEOP)	8
	2.4.2. Kernspintomographie (MRT) Kopf inklusive Bulbus olfactorius	9
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	
	3.1. Psychophysikalische Untersuchungen	10
	3.1.1. Orthonasale Riechfunktion (SDI)	10
	3.1.2. Retronasale Riechfunktion (Schmeckpulver)	11
	3.1.3. Schmeckfunktion (Schmeckstreifen)	11
	3.2. Objektive Untersuchungen	11
	3.2.1 Chemosensorisch evozierte olfaktorische Potenziale (CSEOP)	11
	3.2.2. Kernspintomographie (MRT) Kopf inklusive Bulbus olfactorius	12
	3.3. Ergebnisse im Vergleich	13
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>16</b>

## **6 Anhang**

Anteilerklärung

Publikationen

Lebenslauf

Publikationsliste

Selbständigkeitserklärung

Danksagung

## 1. Einleitung und Zielstellung

Viele neurodegenerative Erkrankungen gehen mit einer Einschränkung der Riechfunktion einher. Bei dem Parkinson-Syndrom gilt der Riechverlust sogar als frühes Kardinalsymptom [1]. Auch bei Multiple Sklerose (MS)-Patienten wird ein eingeschränktes Riechvermögen beobachtet [2]. MS als chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des jungen Erwachsenen [3]. Im Verlauf kommt es zu ubiquitär lokalisierter Demyelinisierung der Nervenfortsätze und Entmarkungsherden der weißen ZNS-Substanz mit vielfältigen neurologischen Symptomen. Die Diagnose wird anhand der McDonald Kriterien mittels wiederholter Kernspintomographie (MRT) des ZNS, Liquoruntersuchung und EEG gestellt [4]. Im Bezug auf Riechstörungen ermöglicht die MRT eine exakte Darstellung und Volumetrie des Bulbus olfactorius [5]. Der N. olfactorius ist nicht myelinisiert und von MS-assoziierten Demyelinisierungsprozessen nicht direkt betroffen. Myelin befindet sich jedoch in den Mitral- und periglomerulären Zellen des Bulbus olfactorius [6] sowie in höheren, olfaktorische Reize prozessierenden Zentren. Somit könnten MS-assoziierte Demyelinisierungsprozesse und Plaquebildung in der Riechbahn eine Riechstörung bedingen. Studien berichten über einen inversen Zusammenhang zwischen Anzahl und Aktivität MS-assoziiierter Plaques und der Riechfunktion [7]. In verschiedenen Studien variiert die Häufigkeit einer Riechminderung zwischen 15% [8], 22,5% [9] und 38% [6] mit psychophysischen Testverfahren und 25% mit objektiven Testverfahren, wie den olfaktorischen Potentialen [2]. Die Schmeckfunktion von MS-Patienten ist bis jetzt nicht systematisch untersucht, in einem Fall [10] wurde eine Parageusie als erstes Symptom einer MS beobachtet.

Das Ziel dieser Promotion ist die erstmals systematische Evaluation des Riech- und Schmeckvermögens bei MS Patienten mit subjektiven und objektiven Verfahren. Beim Nachweis regelhafter Funktionsdefizite soll die Korrelation zu MS-assoziierten ZNS-Pathologien mittels MRT Kopf und Bulbus olfactorius-Volumetrie Aufschluss über mögliche Ursachen dieser geben. Im Rahmen der gegenwärtig ubiquitär streng durchzuführenden Kosten-Nutzen-Analyse im Gesundheitswesen soll ein effektives, preisgünstiges diagnostisches Verfahren zur Detektion von Riech- und Schmeckstörungen bei MS-Patienten und somit letztendlich zur Diagnosesicherung bei MS aufgezeigt werden.

## **2. Methodik**

### **2.1 Patienten und Protokoll**

Von Februar 2009 bis September 2010 wurde die von der Ethikkommission der Charité genehmigte Studie durchgeführt. Die Patienten wurden aus der MS-Sprechstunde und der Station der Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Charité Berlin, Campus Mitte rekrutiert. Als Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie galt eine schriftliche Einverständniserklärung. Im gleichen Zeitraum wurde eine gesunde Kontrollgruppe, bestehend aus Mitarbeitern des Krankenhauses und Bekannten der Patienten, untersucht.

#### **2.1.1 Multiple Sklerose Patienten**

Patienten über 18 Jahre mit der gesicherten Diagnose „Multiple Sklerose“ [4] wurden für die Studie eingebunden. Alle Teilnehmer wurden hno-ärztlich untersucht. Es erfolgte unter anderem eine Nasenendoskopie zur Beurteilung der Riechspalte (Ausschluss ausgeprägter anatomischer Deformationen oder Tumoren des Nasopharynx). Ausschlusskriterien waren sinunasale Erkrankungen, post-upper respiratory tract infection, Gravidität, Parkinson-Syndrom, Alzheimer oder eine Radio-/ Chemotherapiebehandlung bei Malignomen.

Insgesamt 60 Probanden wurden in die Studie eingeschlossen (Tab. 1). Einige der klinischen Testungen wurden von MS-Patienten abgelehnt. So konnten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: Chemosensorisch evozierte olfaktorische Potenziale: n=21, orthonasale Riechfunktion (SDI-Wert): n=30, retronasale Riechfunktion (Schmeckpulver): n=23, Schmeckfunktion (Schmeckstreifen): n=23 und Kernspintomographie Kopf inkl. Bulbus olfactorius: n=30.

Um eine kognitive Dysfunktion und hochgradige Demenz bei den MS-Patienten auszuschließen, war eine Mini-Mental-State-Examination (MMSE) [11] von mindestens 24 Punkten erforderlich. Die MMSE prüft mit 30 einfachen Fragen die örtliche und zeitliche Orientierung, Merkfähigkeit, Sprachverständnis und das Schreiben, Zeichnen, Lesen und Rechnen der Patienten. Ein Punktwert über 27 gilt als Normalwert, ein Punktwert zwischen 20 und 26 zeigt eine leichte kognitive Störung an. Unsere MS-Patienten hatten einen MMSE-Mittelwert von  $29,0 \pm 1,1$ .

Eine Untersuchung mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) [12] wurde durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Patienten gesundheitlich in der Lage waren, die erforderlichen klinischen Testungen durchzuführen. Diese Leistungsskala gibt Information über den Schweregrad der Erkrankung und reicht von 0 (keine Defizite in der neurologischen

Untersuchung) bis 10 (Tod in Folge von MS). In dieser Studie war eine Punktzahl unter 8 gefordert. Die MS Patienten hatten einen EDSS-Wert von median 3,0 (2,0-4,3).

Anhand des Beck Depression Inventory (BDI) wurde eine eventuelle Depression bei den MS-Patienten detektiert [13]. Er beinhaltet 21 Fragen in Multiple-Choice Form und nimmt Bezug zu Schuldgefühlen, Hoffnungslosigkeit, Irritation und psychischen Symptomen wie Gewichtsverlust und Fatigue. Eine Punktzahl von 0-9 zeigt keine Depression, von 10-18 Punkten eine milde bis moderate Depression, von 19-29 eine moderate bis schwere Depression und von 30-63 eine schwere Depression. 8 von 30 Patienten (26,7%) zeigten Zeichen einer milden bis moderaten Depression ( $12,8 \pm 2,6$ ), 3 von 30 Patienten (10%) einer moderaten bis schweren Depression ( $22,7 \pm 2,7$ ). Die übrigen 19 Patienten (63,3%) zeigten keine Zeichen einer Depression ( $4,5 \pm 2,7$ ).

### 2.1.2 Gesunde Kontrollgruppe

Die Kontrollprobanden wurden ebenso hno-ärztlich untersucht und nach denselben Ausschlusskriterien der MS-Patienten ausgewählt. 30 gesunde Teilnehmer wurden nach Geschlecht, Alter und Rauchgewohnheit genau auf die MS-Patienten abgestimmt (Tab. 1). Die retro- und orthonasale Riechfunktion (SDI-Wert: n=30, Geschmackpulver: n=30), sowie die Schmeckfunktion (Schmeckstreifen: n=30) wurden untersucht.

	<b>MS-Patienten (n= 30)</b>	<b>Kontrollgruppe (n= 30)</b>
Alter in Jahren (Mittelwert $\pm$ SA)	42.6 $\pm$ 12.1	42.4 $\pm$ 12.5
Geschlecht männlich	n= 10	n= 10
weiblich	n= 20	n= 20
Krankheitsdauer in Jahren (Median)	4.2 (1 Monat-31 Jahre)	
EDSS (Median)	3.0 (2,0-4,3)	
MMSE (Mittelwert $\pm$ SA)	29 $\pm$ 1.1	
BDI (Mittelwert $\pm$ SA)	10.1 $\pm$ 7.3	
Nikotingenuss	n=15	n=15

Tabelle 1: Patientendaten

## 2.2 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde IBM SPSS (17.0, Chicago USA) verwendet. Zum Vergleich abhängiger numerischer Datenstichproben innerhalb einer Gruppe wurde der Wilcoxon-Test angewandt. Für unabhängige Stichproben wurde Mann-Whitney-U Test benutzt. Für Daten nach Gausscher Verteilung wurde der t-Test und für katagorisierte Daten der Chi-Quadrat Test eingesetzt. Korrelationen wurden mit bivariater Regressionsanalyse bestimmt. Werte mit Gausscher Normalverteilung werden als Mittelwert und

Standardabweichung, nicht normalverteilte Daten als Median und Streuweite angegeben. Ein p-Wert von unter 0,05 ist als signifikant zu werten.

## **2.3 Psychophysikalische Untersuchungen**

### **2.3.1. Orthonasale Riechfunktion (SDI)**

Das Sniffin´Sticks Testverfahren ist eine dreiteilige, standardisierte Methode [14]. Nach den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft „Olfaktologie und Gustologie der deutschen HNO-Gesellschaft“ wird der „Schwelle-, Diskriminations- und Identifikations- (SDI-) Wert“ in einer forced-choice Methode bestimmt. Eine Punktzahl bis 15 entspricht einer Anosmie, 16-30 einer Hyposmie und ab 30,5 besteht eine Normosmie [15].

### **2.3.2. Retronasale Riechfunktion (Schmeckpulver)**

Bei diesem standardisierten und validierten Testverfahren [16] wird Schmeckpulver im offenen Mund mittig auf die extendierte Zunge appliziert. Der Proband identifiziert in einer forced-choice Methode zehn Stimuli aus je vier Optionen. In Untersuchungen erreichten gesunde Probanden eine Punktzahl von über 8,5 [17], ein Wert von unter 7 weist auf ein eingeschränktes retronasales Riechvermögen hin.

### **2.3.3. Schmeckfunktion (Schmeckstreifen)**

16 Papierteststreifen werden in randomisierter Reihenfolge mittig auf dem vorderen Drittel der Zunge appliziert. Die Streifen sind mit den vier Qualitäten süß, sauer, salzig und bitter in je vier verschiedenen Konzentrationen imprägniert [18]. Die Probanden müssen in einer forced-choice Methode die Geschmacksqualität aus 4 Optionen identifizieren. Eine Punktzahl von unter 9 weist ein eingeschränktes Schmeckvermögen nach.

## **2.4. Objektive Untersuchungen**

### **2.4.1. Chemosensorisch evozierte olfaktorische Potenziale (CSEOP)**

Das Riechvermögen wurde mittels dem OM 2/S Olfaktometer evaluiert (Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH Deutschland). Dieses Testverfahren wird nach den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft „Olfaktologie und Gustologie“ der deutschen HNO-Gesellschaft durchgeführt und ausgewertet [19].

Ein Endstück wird im nasalen Vestibulum am Übergang zur Nasenhaupthöhle platziert. Durch das Lumen gelangt kontinuierlich ein angefeuchteter Luftstrom von 7-8 l/Minute in Körpertemperatur. Die beigemischten Stimuli Phenylethylalkohol (PEA), Schwefelwasserstoff (H<sub>2</sub>S) und ein trigeminaler Kontrollreiz (CO<sub>2</sub>) werden abwechselnd

links und rechts 200 ms lang in 35-40 Sekunden-Intervallen mit einem Vorreizsegment von 0,5s präsentiert. Die Abtastrate lag bei 250 Hz und die Filtereinstellung lag mit einem Bandpass bei 0,2-15 Hz. Mit dem international anerkannten 10-20 Kanalsystem werden die chemosensorisch evozierten Potenziale von den Positionen Fz, Cz, Pz mit Hilfe eines 8-Kanal-Verstärkers am Ohrläppchen aufgenommen. Die Probanden tragen Kopfhörer mit weißem Rauschen zur Vermeidung zusätzlicher akustischer Stimuli. Die Vigilanz der Probanden wird mit einem einfachen Videospiel aufrecht erhalten.

Die CSEOP wurden von erfahrenen Mitarbeitern seitengetreunt nach ihrer Latenz zu der positiven Komponente P2 ausgewertet, welche bei gesunden Probanden 300-800 ms nach Stimulusbeginn auftritt [19]. Eindeutige Peaks wurden als Riechpotential gewertet. Fehlende, zu spät eingetretene Peaks oder Schwellen mit erniedrigter Amplitude wurden nicht als Riechpotential bewertet. Zeigten die Probanden evozierte Potenziale P2 auf alle Stimuli beidseits, wurde das Riechvermögen als Normosmie klassifiziert. Fehlende Potenziale auf einer Seite wurden als Hyposmie gewertet und fehlende Potenziale beidseits wurden als Anosmie bzw. als Fehlen von Restriechvermögen gewertet [20].

#### **2.4.2. Kernspintomographie (MRT) Kopf inklusive Bulbus olfactorius**

Zur Darstellung von Bulbus olfactorius und Riechhirn wurde ein 1,5 Tesla MRT-System (Symphony Vision, Siemens, Erlangen) mit standardisiertem Protokoll von 3-mm T2-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (TR 3070ms, TE 107ms, Matrix 256 x 192, FOV 250 mm) und 3-mm Protonen-Dichte-Sequenzen (TR 3070ms, TE 18 ms, Matix 256 x 192, FOV 250 mm) in axialer Schnittführung verwendet. Hierzu wurden 3mm T1-gewichtete Sequenzen (TR 600ms, TE 14ms, Matrux 256 x 192, FOV 250 mm) verwendet. Für die Bulbus- und Riechhirnvolumetrie wurde zusätzlich eine isotrope 0,5mm T2-gewichtete CISS-Sequenz gefahren und das Computerprogramm Amira 3,2 benutzt. Zusätzlich wurden alle MS-assoziierten Plaques des Ganzhirns und des Riechhirns separat durch 2 verblindete Radiologen ausgezählt. Strukturen wie Ncl. olfaktorius anterior, Tuberculum olfaktorium, präpiriformer Kortex, entorhinaler Kortex, Substantia perforanta anterior, Corpus amygdaloideum und agranuläre Bezirke der Rinde bis basalen orbitofrontalen Kortex wurden als Riechhirn definiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Psychophysikalische Untersuchung

	MS-Patienten		Kontrollgruppe		p-Wert
<b>Orthonasale Riechfunktion (Mittelwert ± SA) (SDI- Wert, n=30)</b>	31.5 ± 3.9		34.5 ± 2.60		0,002
Normosmie/Hyposmie (%)	60%	40%	94%	6%	
Normosmie/Hyposmie (Mittelwert ± SA)	34.5 ± 2.6	27.8± 2.3	34.5 ± 2.6	29.5± 0	
S (Mittelwert ± SA)	6.3 ± 1.8		6.8 ± 2.0		0,3
D (Mittelwert ± SA)	12.4 ± 2.6		13.0 ± 1.9		0,47
I (Mittelwert ± SA)	12.9 ± 1.7		14.6± 0.9		<0,001
<b>Schmeckfunktion (Mittelwert ± SA) (Schmeckstreifen, n=23)</b>	10.5 ± 3.2		13.2 ± 1.5		<0,001
Normogeusie/ Hypogeusie (%)	78.3%	21.7%	100%	0	
Normogeusie/Hypogeusie (Mittelwert ± SA)	11.7 ± 2.2	6.2 ± 2.2	13.3 ± 1.5		
<b>Retronasale Riechfunktion (Mittelwert ± SA) (Schmeckpulver, n=23)</b>	7.0 ± 1.5	5.6 ± 0.6	7.4± 1.3		0,76
Normal/ Eingeschränkt (%)	78.3 %	21.7%	83.3%	16.7%	
Normal/ Eingeschränkt (Mittelwert ± SA)	7.0 ± 1.5	4.8 ± 1.3	7.8 ± 1.01	5.6 ± 0.55	

Tabelle 2: Ergebnisse

##### 3.1.1. Orthonasale Riechfunktion (SDI)

Der SDI-Wert bei allen 30 MS Patienten betrug 31,5±3,9. Bei der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich der Wert mit 34,5±2,6 signifikant unterschiedlich (p=0,002; Abb. 1).

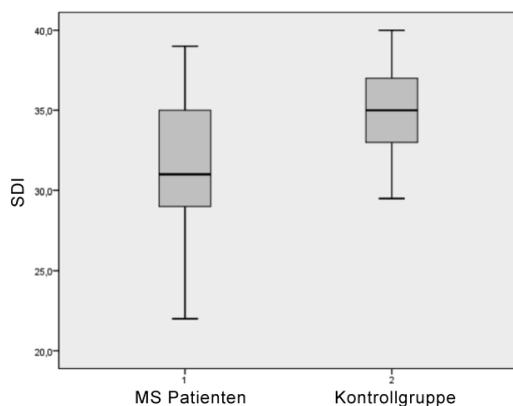


Abb. 1. SDI-Wert von MS-Patienten und Kontrollgruppe (p=0,002)

12 von 30 MS-Patienten (40%) zeigten mit einem SDI-Mittelwert von 27,8±2,3 eine Hyposmie. Eine Anosmie wurde bei keinem der Patienten festgestellt. In der Kontrollgruppe

zeigten 2 von 30 (6%) eine Hyposmie mit einem SDI-Mittelwert von  $29,5 \pm 0$ , keine Kontrolle wies eine Anosmie auf. Im Identifikationstest schnitten MS-Patienten signifikant schlechter ab als die Probanden der Kontrollgruppe ( $12,9 \pm 1,7$  vs.  $14,6 \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ).

### 3.1.2. Retronasale Riechfunktion (Schmeckpulver)

Die 23 getesteten MS Patienten erreichten einen Mittelwert von  $7,0 \pm 1,3$  Punkten. 5 von 23 Patienten (21,7%) und 5 von 30 Kontrollen (16,7%) zeigten ein eingeschränktes retronasales Riechvermögen. MS-Patienten und Kontrollen wiesen keinen signifikanten Unterschied in der retronasalen Riechfunktion auf ( $p = 0,76$ ; Tab.2 ).

### 3.1.3. Schmeckfunktion (Schmeckstreifen)

Bei 23 getesteten MS Patienten betrug der Mittelwert  $10,5 \pm 3,2$  Punkte. Fünf von 23 Patienten (21,7%) zeigten eine eingeschränkte Schmeckfunktion (Mittelwert  $6,2 \pm 2,2$ ). Der Mittelwert der 30 Kontrollen betrug  $13,3 \pm 1,5$  Punkte. Keine der Kontrollen zeigte eine Einschränkung der Schmeckfunktion. Somit zeigte sich eine signifikant eingeschränkte Schmeckfunktion bei den MS-Patienten ( $p < 0,001$ ; Abb.2).

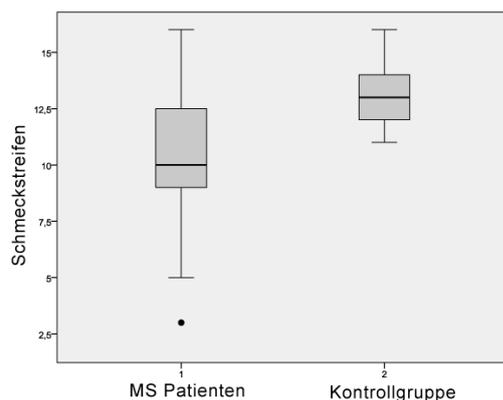


Abb. 2: Schmeckfunktion bei MS-Patienten und Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ )

## 3.2. Objektive Untersuchungen

### 3.2.1. Chemosensorisch evozierte olfaktorische Potenziale (CSEOP)

Fünf von 21 (23,8%) getesteten MS Patienten ( $n = 4$  Frauen,  $n = 1$  Mann) zeigten eine Hyposmie mittels objektiver Olfaktometrie (Tab.3). Das olfaktorisch evozierte Potenzial für einen oder beide Riechreize war auf einer Seite abwesend, auf der anderen Seite vorhanden. Die übrigen 16 von 21 (76,2%) getesteten MS Patienten zeigten normale Antworten auf alle Stimuli beidseits und konnten somit als „normosmisch“ eingeordnet werden (Tab. 3).

	Normosmie	Hyposmie
Anzahl (%)	16 (76.2%)	5 (23.8%)
P2 Latenz PEA rechts in ms	496 ± 86	
P2 Latenz PEA links in ms	496 ± 96	
P2 Latenz H2S rechts in ms	475 ± 80	
P2 Latenz H2S links in ms	477 ± 41	
P2 Latenz PEA in ms (links/rechts)		630 ± 175
P2 I Latenz H2S in ms (links/rechts)		570 ± 237

Tabelle 3: Ergebnisse der objektiven Olfaktometrie (Mittelwert ± SA).

### 3.2.2. Kernspintomographie (MRT) Kopf inklusive Bulbus olfactorius

30 MS-Patienten wurden mittels MRT untersucht. Es zeigten sich signifikant inverse Korrelationen zwischen dem Volumen des Riechhirns und a) der Anzahl der MS-Läsionen im Riechhirn ( $r=-0,38$ ;  $p<0,05$ ), b) der Anzahl der Läsionen im Gesamthirn ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ) und c) dem Volumen der Läsionen im Riechhirn ( $r=-0,38$ ;  $p<0,05$ ). Je mehr MS-Läsionen in Riech- und Gesamthirn und je größer deren Volumen im Riechhirn war, desto kleiner war das Riechhirnvolumen bei den Patienten. Das Volumen des linken Bulbus olfactorius korrelierte signifikant invers mit dem Volumen der MS-Läsionen im Riechhirn ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ). Je größer das Volumen der MS-Läsionen im Riechhirn, desto kleiner war der linke Bulbus olfactorius. Des Weiteren korrelierte das Volumen des linken Bulbus olfactorius invers zum Gesamtvolumen der Läsionen im linken Riechhirn ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ) und der Anzahl der Läsionen im linken Riechhirn ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ). D.h., je mehr Läsionen sich in Riech- und Gesamthirn fanden, desto kleiner war das Volumen des linken Bulbus olfactorius.

Gesamtvolumen Bulbus olfactorius (mm <sup>3</sup> )	123,0 ± 39,7
Volumen Riechhirn (mm <sup>3</sup> )	39023,6 ± 7988,2
Volumen Bulbus olfactorius rechts (mm <sup>3</sup> )	59,8 ± 19,1
Volumen Bulbus olfactorius links (mm <sup>3</sup> )	63,2 ± 23,0
Anzahl der Läsionen im gesamten Kortex	44,8 ± 25,5
Anzahl der Läsionen im Riechhirn	2,7 ± 3,7

Tabelle 4: Resultate der Kernspintomographie bei 30 MS-Patienten (Mittelwert ± SA).

### 3.3. Ergebnisse im Vergleich

Die Ergebnisse der orthonasalen Riechfunktion mittels SDI-Wert und mittels objektiver Olfaktometrie bei den MS Patienten korrelierten signifikant ( $r=0,473$ ;  $p=0,03$ ). Der SDI-Wert der 30 MS-Patienten korrelierte signifikant invers zur EDSS-Punktzahl ( $r=-0,538$ ;  $p=0,002$ ). Dies zeigt, dass ein hoher Schweregrad der MS-assozierten Behinderung mit einer Einschränkung der orthonasalen Riechfunktion einhergeht (Abb. 3).

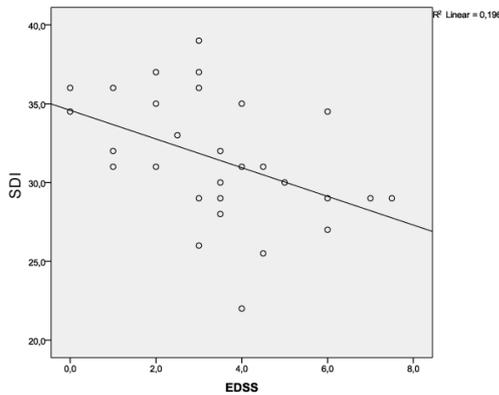


Abb. 3: Zusammenhang zwischen SDI-Wert der MS Patienten und EDSS-Wert ( $p=0,002$ )

Der orthonasale Identifikationstest der 30 MS-Patienten zeigte eine signifikant inverse Korrelation zur Krankheitsdauer ( $r=-0,445$ ;  $p=0,018$ , Abb. 4) und zum EDSS-Wert ( $r=-0,544$ ;  $p=0,002$ ). Je länger Patienten von der MS-Krankheit betroffen waren und je schwerer die Ausprägung deren Symptomatik war, desto schlechter war die orthonasale Identifikationsfähigkeit von Düften.

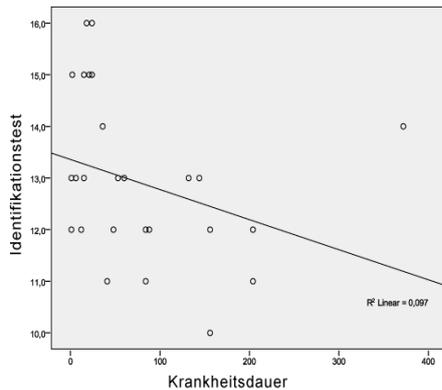


Abb. 4: Korrelation Krankheitsdauer und Identifikationstest ( $p=0,018$ )

Die Schmeckfunktion korrelierte signifikant mit der orthonasalen Riechfunktion (SDI) ( $r=0,424$ ;  $p=0,044$ ). Je eingeschränkter das orthonasale Riechvermögen war, desto eingeschränkter stellte sich das Schmeckvermögen dar.

## 4. Diskussion

40% der MS Patienten zeigten orthonasal eine Hyposmie mittels psychophysischer Testung (SDI) und 23,8% mittels CSEOP. Erstmals wiesen wir systematisch psychophysisch bei 21,7% der MS Patienten ein eingeschränktes Schmeckvermögen nach. Des Weiteren wurden folgende Zusammenhänge aufgedeckt: je ausgeprägter die Symptome der MS-Patienten waren, desto schlechter war deren orthonasale Riechfunktion. Je länger die Patienten von ihrer Krankheit betroffen und je ausgeprägter die Symptome waren, desto schlechter schnitten sie im orthonasalen Identifikationstest ab. In der psychophysikalischen Testung mittels des SDI-Werts müssen komplexe kognitive Funktionen aktiviert werden. Bis zu 70% der MS Patienten zeigen sich in ihren kognitiven Fähigkeiten eingeschränkt [21]. Durch die geforderte Punktzahl in der MMSE konnten wir kognitive Störungen oder Demenz bei unseren MS-Patienten ausschließen. Die Sensitivität dieses Screenigverfahrens wird jedoch in der Literatur diskutiert [22]. Patienten mit ausreichender Punktzahl zeigten in früheren Studien fokale und globale kognitive Defizite. Dies könnte auch für unsere MS-Patienten gelten und somit die hohe Anzahl an Hyposmikern in der SDI-Testung mit vorrangig signifikantem Unterschied in der Identifikationstestung bedingen. Es ist nicht eindeutig festzulegen, ob das Defizit in der reinen olfaktorischen Funktion liegt und ob andere Faktoren wie beispielsweise Depression, Fatigue oder geminderte Konzentrationsfähigkeit eine Einschränkung bedingen können. Das gehäufte Auftreten einer Riechminderung in der subjektiven Testung im Vergleich zur objektiven Testung könnte hiermit erklärt werden.

Eine Einschränkung des Riech- und Schmeckvermögens kann mit Symptomen wie Depression, Ängsten und Fatigue assoziiert sein [23]. Grund dafür ist vermutlich die enge neuroanatomische Verbindung zwischen orbitofrontalem Kortex, piriformem Kortex, Corpus Amygdaloideum und Insula, welche sowohl Emotionen als auch das Riechen prozessieren [24]. Bis zu 50% der MS Patienten leiden unter Depressionen [21]. Bei der Testung von CSEOPs werden keine höheren komplexen Anforderungen an die Probanden gestellt, da die Patienten sich während der Prozedur passiv verhalten. Bei den Patienten, die keine oder eine verminderte Antwort auf die olfaktorisch evozierten Reize zeigen, kann also vermutlich das rein funktionelle Defizit, welches aus strukturellen ZNS-Läsionen wie Plaques oder Entzündungsprozessen resultiert, bestimmt werden. Die manuelle kernspintomographische Segmentation zeigte sich als ein geeignetes Verfahren, um das olfaktorische System genau volumetrisch darzustellen. Die in dieser Studie festgestellte Korrelation der erhöhten Anzahl,

sowie des größeren Volumens der MS-Läsionen im Riechhirn zum verringerten Volumen des Bulbus olfactorius und des Riechhirns, bieten einen Erklärungsansatz für die Riechstörung bei MS-Patienten. Vielen der Patienten war ihre Einschränkung im Riech- und Schmeckvermögen nicht bewusst. Gründe dafür sind vermutlich die im Vordergrund stehenden Symptome wie beispielsweise Sehstörungen, Parästhesien, Lähmungen etc. und ihre daraus resultierenden alltäglichen Einschränkungen. Des Weiteren ist es möglich, dass sich die Riech- und Schmeckstörung allmählich über einen längeren Zeitraum entwickelt und daher nicht als akute Einschränkung wahrgenommen wurde. Aus diesem Grund ist es wichtig, eine Riech- und Schmeckstörung so früh wie möglich zu detektieren, um Patienten dieses Defizit mitzuteilen, und ihnen einen aufmerksamen Umgang damit im Alltag zu ermöglichen.

Während unserer Untersuchungen zeigten viele der Patienten ein eingeschränktes Konzentrationsvermögen und wenig Ausdauer. Um eine Riechstörung einfach, preisgünstig und effektiv festzustellen, empfehlen wir den orthonasalen Identifikationstest. Er korrelierte signifikant mit der EDSS und der Krankheitsdauer der Patienten.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Ponsen MM, Stoffer D, Booij et al.: Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004. 56: 173-181.
2. Hawkes CH, Shepard BC, Kobal G: Assessment of olfaction in multiple sclerosis. Evidence of dysfunction by olfactory evoked response and identification test. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry*. 1997. 63: 145-151.
3. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al: Relaps and progrerssion of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000. 343: 1430-1438.
4. McDonald WI, Compston A, Edan, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001. 50(1): 121-127.
5. Goektas O, Schmidt F, Bohner G, Erb K, Ludemann L, Dahlslett B, Harms L, Fleiner F: Olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis. *Rhinology*. 2011. 49(2):221-6.
6. Doty RL, LI C, Mannon LJ et al: Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. Relation to plaque load in inferior frontal and temporal lobes. *Ann N Y Acad sci*. 1998. 855:781-6.
7. Doty C, Li C, Mannon LJ, et al: Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1997. 336: 1918-1919.
8. Hawkes CH, Shephard BC: Olfactory evoked responses and identification tests in neurological disease. *Ann NY Acad Sci*. 1998. 855: 608-15.
9. Zivadinnov R, Zorzon M, Monti Bragadin L, et al.: Olfactory loss in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1999. 168(2):127-30.
10. Nocentini U, Giordano A, Castriota-Scanderberg A, Caltagirone C: Parageusia: An unusual presentation of multiple sclerosis. *Eur Neurol* . 2004. 51:123-124.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975. 12(3): 189-198.
12. Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983. 33(11): 1444-1452.

13. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1961. 4: 561–71.
14. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S: „Sniffin‘Sticks“: screening of olfactory performance. *Rhinology.* 1996. 34: 222-226.
15. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR et al.: „Sniffin‘ Sticks“: Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses.* 1997. 22(1):39-52.
16. Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T: Clinical Assessment of Retronasal Olfactory Function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002. 128: 414-418.
17. Landis BN, Giger R, Ricchetti A, Leuchter I, Hugentobler M, Hummel T: Retronasal olfactory function in nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2003. 113: 1993-1997.
18. Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T et al.: Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated “taste strips”. 2003. *Rhinology.* 41: 2–6.
19. Hummel T, Kobal G: Olfactory event-related potential. *Methods and frontiers in chemosensory research.* Boca Raton, FL: CRC Press. 2001. 429-464.
20. Goektas O, Fleiner F, Sedlmaier B, Bauknecht C: Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry. *European Journal of Radiology.* 2006. 71: 469-473.
21. Foley JF, Brandes DW: Redefining functionality and treatment efficacy in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009. 72: 1-11.
22. Beatty WW, Donald E, Goodkin MD: Screening for Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol.* 1990. Vol 47: 297-301.
23. Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, Kleemann et al: Reduced olfactory function in subjects with depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders.* 2007. 101-108.
24. Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R: Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research.* 2001. 35: 271-277.

## **Anteilerklärung:**

Frau Sarah Bettina Dahlslett hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: Dahlslett SB, Goektas O, Schmidt F, Harms L, Olze H, Fleiner F. Psychophysiological and electrophysiological testing of olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 Nov 6.

90 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Thema und Methodik stammt von der Kandidatin. Die Untersuchungen wurden weitgehend selbständig durchgeführt. Die Literatur selbständig zusammengetragen und ausgewertet.

Publikation 2: Fleiner, F., Dahlslett SB., Schmidt F., Harms, L., Goektas, O. Olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. Am J Rhinol Allergy. 2010 Sep-Oct;24(5):e93-7.

70 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Die Einleitung und Ergebniszusammenfassung mit Einführung in die Problematik stammt von der Kandidatin. Die Testungen wurden teilweise selbständig durchgeführt.

Publikation 3: Schmidt FA, Fleiner F, Harms L, Bohner G, Erb K, Ludemann L, Dahlslett B, Göktas O. Pathological changes of the chemosensory function in multiple sclerosis – an MRI study. Rofo. 2011 Jun;183(6):531-5. Epub 2011 Apr 12.

40 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Ein Teil der Untersuchung sowie die Literaturrecherche und Auswertung der Ergebnisse wurden von der Kandidatin durchgeführt.

Mit freundlichen Grüßen,

Sarah Bettina Dahlslett

(Doktorandin)

## **Ausgewählte Publikationen:**

1. Dahlslett SB, Goektas O, Schmidt F, Harms L, Olze H, Fleiner F. Psychophysiological and electrophysiological testing of olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 Nov 6.  
Impact Faktor: 1.214
2. Fleiner, F., Dahlslett SB., Schmidt F., Harms, L., Goektas, O. Olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *Am J Rhinol Allergy.* 2010 Sep-Oct;24(5):e93-7.  
Impact Faktor: 2.252
3. Schmidt FA, Fleiner F, Harms L, Bohner G, Erb K, Ludemann L, Dahlslett B, Göktas O. Pathological changes of the chemosensory function in multiple sclerosis – an MRI study. *Rofo.* 2011 Jun;183(6):531-5. Epub 2011 Apr 12.  
Impact Faktor: 2,025.

## **Curriculum Vitea**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

- 02/2012 Erb K, Bohner G, Harms L, Goektas O, Fleiner F, Dommes E, Schmidt FA, Dahlslett B, Lüdemann L. Olfactory function in patients with multiple sclerosis: A diffusion tensor imaging study. *J Neurol Sci.* 2012 May 15;316(1-2):56-60.
- 11/2011 Dahlslett SB, Goektas O, Schmidt F, Harms L, Olze H, Fleiner F. Psychophysiological and electrophysiological testing of olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 Nov 6. [Epub ahead of print]
- 06/2011 Goektas O, Schmidt F, Bohner G, Erb K, Ludemann L, Dahlslett B, Harms L, Fleiner F. Olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis. *Rhinology.* 2011 Jun;49(2):221-6.
- 06/2011 Schmidt FA, Fleiner F, Harms L, Bohner G, Erb K, Ludemann L, Dahlslett B, Göktaş O. Pathological changes of the chemosensory function in multiple sclerosis – an MRI study. *Rofo.* 2011 Jun;183(6):531-5. Epub 2011 Apr 12.
- 05/2011 Schmidt FA, Goktas O, Harms L, Bohner G, Erb K, Dahlslett B, Fleiner F. Structural correlates of taste and smell loss in encephalitis disseminata. *PLoS One.* 2011;6(5):e19702. Epub 2011 May 17.
- 09/2010 Fleiner, F., Dahlslett SB., Schmidt F., Harms, L., Goektas, O. Olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *Am J Rhinol Allergy.* 2010 Sep-Oct;24(5):e93-7.

## **Erklärung**

Ich, Sarah Bettina Dahlslett, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluierung des Riech- und Geschmacksvermögens bei Patienten mit Multipler Sklerose“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

## **Danksagung**

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater Herrn. PD Dr. Önder Göktas für die spannende und herausfordernde Aufgabenstellung, seinem Enthusiasmus für das Thema und für seine ansteckende Motivation und Arbeitsfreude bedanken.

Frau Dr. Fleiner möchte ich ganz herzlich für die konstruktive Beratung, für die freundliche und geduldige Unterstützung und für die hervorragende Einführung vieler Strategien der wissenschaftlichen Tätigkeit bedanken. Es war eine sehr bereichernde Zusammenarbeit!

Bei Herrn Felix Schmidt bedanke ich mich für die souveräne und positive Zusammenarbeit während des gesamten praktischen Abschnitts dieser Studie.

Außerdem möchte ich insbesondere meinen Eltern und Brüdern danken. Sie haben mich während der gesamten Promotionsarbeit unterstützt und motiviert.

Vielen herzlichen Dank!