

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Magnetresonanztomographie-Befunde und Störungen des
Riechvermögens bei Patienten mit Multipler Sklerose**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Schmidt

aus Frankfurt am Main

- Gutachter:
1. Prof. Dr. med. L. Harms
 2. Prof. Dr. med. J. P. Sieb
 3. Prof. Dr. med. J. H. Faiss

Datum der Promotion: 30.11.2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Zusammenfassung der Publikationspromotion.....	5
1.1 Abstract.....	5
1.2 Einleitung und Zielstellung	6
1.3 Material und Methoden	7
1.3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	7
1.3.2 Becks-Depressions-Inventar (BDI)	8
1.3.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST).....	8
1.3.4 Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	8
1.3.5 Orthonasale Olfaktometrie.....	9
1.3.6 Gustometrie	9
1.3.7 Objektive Olfaktometrie	9
1.3.8 MRT.....	10
1.3.9 Statistische Analyse	11
1.4 Ergebnisse	11
1.5 Diskussion.....	15
1.6 Literatur.....	18
2. Anteilserklärung	22
3. Ausgewählte Publikationen	24
3.1 Publikation 1	24
3.2 Publikation 2	25
3.3 Publikation 3	26
4. Lebenslauf.....	27
5. Publikationsliste	28
6. Selbstständigkeitserklärung.....	32

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Becks Depressions Inventar
BO	Bulbus Olfactorius
CC-SIT	Cross Cultural Smell Identification Test
CIS	Clinically Isolated Syndrome
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EEG	Elektroenzephalogramm
EP	Evoziertes Potenzial
H ₂ S	Schwefelwasserstoff
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NMO	Neuromyelitis Optica
OEP	Olfaktorisch Evoziertes Potenzial
ON	Optikusneuritis
PEA	Phenylethylalkohol
RH	Riechhirn
SDI	Schwelle Diskrimination Identifikation
TST	Taste Strip Test
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
ZNS	Zentralnervensystem

1. Zusammenfassung

1.1 Abstract

Das Volumen des Bulbus Olfactorius (BO) und des Riechhirns (RH), sowie die Anzahl und das Volumen aller zerebralen MS-Läsionen wurden mittels Magnetresonanztomographie (MRT) ermittelt. Die MRT-Befunde sollten Erkenntnisse über strukturelle Veränderungen liefern, um mögliche Schädigungsmechanismen aufzudecken. Die psychophysische Riech- und Geschmackstestung erfolgte mithilfe des Schwelle-Diskrimination-Identifikation-Tests (SDI) und des Taste-Strip-Tests (TST). Olfaktorisch evozierte Potenziale (OEP) wurden zur objektiven Evaluierung des Riechvermögens abgeleitet.

57 Patienten (36 Patienten mit Multipler Sklerose (MS), 12 Patienten mit akuter Optikusneuritis (ON) als „Clinically Isolated Syndrome“ (CIS) sowie 9 Patienten mit Neuromyelitis Optica (NMO)) konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Kontrollgruppe bestand aus 30 gesunden Probanden.

In der subjektiven und objektiven Olfaktometrie wurden bei MS-Patienten vermehrt Riechstörungen festgestellt. Bei MS-Patienten mit verringertem BO-Volumen korrelierten die BO-Volumina mit den Ergebnissen des SDI-Testes. Die BO-Volumina und RH-Volumina aller MS-Patienten korrelierten invers mit Anzahl und Volumen der Läsionen im RH. Die RH-Volumina bei Patienten mit primär und sekundär chronisch progredienter Verlaufsform waren signifikant geringer als bei Patienten mit schubförmig-remittierender Verlaufsform. Ein Zusammenhang zwischen dem körperlichen Behinderungsgrad der MS-Patienten und dem Riechvermögen konnte festgestellt werden. Der SDI-Test erwies sich als geeignetes Messinstrument, um Störungen des Riechvermögens bei MS-Patienten aufzudecken.

Eine erhöhte Läsionslast im RH führte zu einer Volumenabnahme des BO und des RH. Die Größe des BO-Volumens scheint Einfluss auf das Riechvermögen bei MS-Patienten zu haben. Diese Zusammenhänge könnten einen Erklärungsansatz für das Auftreten von Riechstörungen bei MS-Patienten bieten.

1.2 Einleitung und Zielstellung

Die Multiple Sklerose ist eine komplexe Erkrankung, deren eigentliche Ursache bis heute trotz intensiver Forschung nicht vollständig aufgeklärt ist. Es handelt sich zum einen um einen chronisch-entzündlichen Demyelinisierungsprozess im Zentralnervensystem (ZNS), zum anderen spielt eine axonale Degeneration eine Rolle. Die wesentlichen pathologischen Charakteristika sind fokale scharf begrenzte Entmarkungsherde, die mit Entzündung, variabler Axondestruktion und astrozytärer Gliose einhergehen [1,2,3]. Die Krankheitssymptome variieren und hängen von der betroffenen Region des ZNS ab [4,5]. Mithilfe von MRT-Befunden, Liquoruntersuchungen und evozierten Potenzialen kann eine Diagnosestellung bei Ausschluss anderer multifokaler Erkrankungen des ZNS erfolgen [6,7].

Riechstörungen spielten bisher in der Wahrnehmung der MS eine untergeordnete Rolle. Sie treten oft beim idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Demenz vom Alzheimer-Typ auf und kündigen diese Krankheiten meist als Frühsymptom an [8,9,10]. Es werden unterschiedliche Entstehungsmechanismen der olfaktorischen Störungen angenommen. Die BO-Volumina waren bei Patienten mit Alzheimer-Demenz verringert [11]. Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom zeigten keine Volumenminderung des BO [12], jedoch ein verringertes RH-Volumen [13].

In der Literatur wird mit einer geringen Häufigkeit über Riechstörungen bei Patienten mit Multisystematrophie und Huntington-Erkrankung, spinozerebellärer Ataxie und Friedreich-Ataxie berichtet [14-18]. Andere Arbeiten zeigen Wechselwirkungen zwischen dem olfaktorischen System, immunologischen Vorgängen im Körper und dem ZNS auf [19,20]. Einige Studien berichten über Riechstörungen bei MS-Patienten in jeweils 15% [21], 23% [22] und 38% [23] der Fälle. Die Ergebnisse lassen sich schwer vergleichen, da unterschiedliche psychophysische Riechtestverfahren angewendet und verschiedene Patientenkollektive untersucht wurden. In dieser Studie wurde erstmals bei MS-Patienten neben der zerebralen Läsionslast auch das Volumen des BO und des RH mit dem Riechvermögen verglichen. Dabei wurde erstmals der umfangreiche dreiteilige SDI-Test zur Riechtestung bei MS-Patienten verwendet. Klinische Daten wie der EDSS-Wert, die Krankheitsdauer und die verschiedenen Verlaufsformen wurden bei der Auswertung mit berücksichtigt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mögliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Riech- und Schmeckstörungen und krankheitsspezifischen Veränderungen im ZNS bei MS-Patienten zu untersuchen.

1.3 Material und Methoden

Im Jahr 2009 genehmigte die Ethikkommission der Charité die Studie. Die Patientenaufklärung fand mittels eines Informationsblattes und eines individuellen Gesprächs statt. Eine schriftliche Einverständniserklärung war Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie.

36 MS-Patienten (25 Frauen, 11 Männer, 22-65 Jahre) erfüllten die Einschlusskriterien. Zusätzlich wurden 12 ON-Patienten mit Verdacht auf MS (5 Frauen, 7 Männer, 25-48 Jahre) und 9 NMO-Patienten (7 Frauen, 2 Männer, 45-65 Jahre) untersucht. 26 der 36 MS-Patienten hatten eine schubförmig-remittierende, 5 Patienten eine primär chronisch progrediente und 5 Patienten eine sekundär chronisch progrediente Verlaufsform. Eine HNO-ärztliche, eine neurologische Untersuchung und zwei für die Studie entworfene Fragebögen definierten die Auswahlkriterien für die Studie.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in der MS-Ambulanz und auf den neurologischen Stationen der Charité Campus Mitte. Die gesunde Kontrollgruppe von 30 Personen (20 Frauen, 10 Männer) stimmte mit Geschlecht, Alter und Rauchverhalten der MS-Patienten überein.

1.3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit der gesicherten Diagnose MS nach den McDonald-Kriterien (revidierte Fassung 2005) [24], Patienten mit akuter ON und Verdacht auf MS und Patienten mit der Diagnose Neuromyelitis Optica [25].

Ausschlusskriterien waren Alter unter 18 bzw. über 65 Jahren, Schwangerschaft, Riechstörungen anderer Genese (postinfektiös, posttraumatisch, sinusal, toxisch, akute Infektionen der oberen Atemwege, mittels Radio- oder Chemotherapie behandelter Tumor, Allergien, Depressionen, Parkinson oder Alzheimerkrankheit).

Zum Ausschluss einer Demenz wurde der Mini-Mental-Status-Test angewendet (siehe Abschnitt „Mini-Mental-Status-Test“). Ein Ausschlusskriterium für Patienten mit schwerer körperlicher Behinderung stellte ein Expanded Disability Status Scale von über 6,5 dar (siehe Abschnitt „Expanded Disability Status Scale“). Zum Ausschluss einer Depression wurde das Becks-Depressions-Inventar angewendet (siehe Abschnitt „Becks-Depressions-Inventar“). Eine vollständige HNO-ärztliche Untersuchung mit endoskopischer Evaluierung der Nasendurchgängigkeit, der Nasennebenhöhlen,

Nasenschleimhautschäden sowie dem Vorkommen von Polypen ermöglichten es, Riechstörungen anderer Ursache auszuschließen. Eine weitere Voraussetzung zur Teilnahme war die Eignung für eine MRT-Untersuchung. Patienten mit Herzschrittmacher, bestimmten Metallimplantaten, schwerer Klaustrophobie, bekannter Kontrastmittelallergie oder Niereninsuffizienz durften nicht teilnehmen.

1.3.2 Becks-Depressions-Inventar (BDI)

Das Becks-Depressions-Inventar ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik (Reliabilität $r=0.72-0.88$, Validität $r=0.71-0.89$, Trennschärfe $r=0.40$) [26]. Bei dem Fragebogen, bestehend aus 21 Fragen, können maximal 63 Punkte erreicht werden. Werte zwischen 0 und 8 Punkten sprechen für keine, zwischen 9 und 13 für eine minimale Depression, zwischen 14 und 19 für eine milde, zwischen 20 und 28 für eine mittlere und zwischen 29 und 63 für eine starke Depression [27]. Krankheitsbedingte Symptome wie z.B. verstärkte Müdigkeit erhöhen fälschlich das BDI-Testergebnis [28]. Angepasst an den Patientenbestand unserer Studie wurde als Einschlusskriterium ein Punktwert von unter 15 Punkten von einem Psychologen der Charité festgelegt.

1.3.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der Mini-Mental-Status-Test ist ein Screeningverfahren zur Feststellung von Demenzen [29]. Die Scala reicht von 0-30 Punkten. Werte von unter 25 Punkten weisen auf eine krankhafte kognitive Beeinträchtigung hin. Für unsere Studie wurde eine Gesamtpunktzahl von mindestens 24 Punkten als Einschlusskriterium festgelegt.

1.3.4 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Die Expanded Disability Status Scale (EDSS) ist eine Leistungsskala und gibt Auskunft über den Grad der Behinderung eines MS-Patienten [30]. Sie reicht von 0 (keine neurologischen Defizite) bis 10 (Tod infolge MS). Zur Teilnahme an der Studie war ein Wert von unter 7 erforderlich.

1.3.5 Orthonasale Olfaktometrie

Das Riechvermögen wurde mithilfe des dreiteiligen, standardisierten SDI-Testes (Schwelle-Diskrimination-Identifikation, Burghart Messtechnik GmbH) evaluiert (Reliabilität $r=0.72$) [31,32]. Der Schwellentest besteht aus 48 Riechstiften mit einer 16-stufigen Verdünnungsreihe des Duftstoffes N-Butanol zur Bestimmung der Geruchswahrnehmungsschwelle eines Patienten. Der Diskriminationstest setzt sich aus 48 Riechstiften zusammen und prüft die Unterscheidung von Gerüchen. Im Identifikationstest müssen verschiedene Alltagsgerüche anhand von 16 Riechstiften identifiziert werden. Ein SDI-Wert von < 16 bedeutet eine Anosmie, ≥ 16 und ≤ 30 Punkte eine Hyposmie, und > 30 Punkten eine Normosmie [33].

1.3.6 Gustometrie

Zur Geschmacksprüfung wurden Papierteststreifen („Taste Strips“, Burghart Messtechnik GmbH) verwendet [34]. Der 16-teilige Test prüft die 4 Geschmacksqualitäten süß, sauer, salzig und bitter in jeweils 4 verschiedenen Konzentrationen. Bei einem Testwert von unter 9 von maximal 16 Punkten liegt eine Geschmacksminderung vor.

1.3.7 Objektive Olfaktometrie

Zur objektiven Riechprüfung wurden OEP's abgeleitet. Die Olfaktoriereizstoffe Phenylethylalkohol (PEA) und Schwefelwasserstoff (H_2S) wurden mittels Olfaktometer (OM 2/S Olfaktometer, Burghart Messtechnik GmbH) angeboten. Zur trigeminalen Reizung des Riechepithels wurde Kohlenstoffdioxid (CO_2) verwendet. Die Reizdarbietung durch einen in der Nasenöffnung des Patienten fixierten Riechschlauches bei einem konstanten Luftfluss von 7,5 Liter/Minute, einer Lufttemperatur von $37^\circ C$ und einer relativen Luftfeuchte von 70% gewährleistete eine artefaktfreie Testung [35]. Es wurden verschiedene Reizintensitäten eines jeden Duftstoffes jeweils der linken und rechten Nasenöffnung bei einem randomisierten Reizintervall von 30-45s mit einer Reizdauer von 200ms angeboten. Akustisches Abschirmen sowie eine Vigilanzstabilisierung des Patienten mittels eines einfachen Videospiele optimierten die Ableitung der evozierten Potenziale (EP) im Elektroenzephalogramm (EEG). Die Ableitung der EP's erfolgte von den

Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz monopolar gegen A1 [36]. Die OEP's wurden nach Mittelung von 10 Einzelaufnahmen hinsichtlich ihrer hauptsächlichlichen Negativität (N1) mit einer Latenz von 200-700ms und der hauptsächlichlichen Positivität (P2) mit einer Latenz von 300-800ms vermessen. Die Auswertung erfolgte nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der deutschen HNO-Gesellschaft [36,37].

1.3.8 MRT

Protokoll

Die Patienten wurden an einem 1.5 Tesla MRT-System (Symphony Vision, Siemens, Erlangen) unter Verwendung eines standardisierten Protokolls zur Darstellung der Läsionslast sowie zur Volumetrie des BO und des RH untersucht.

Das Protokoll beinhaltete 3mm T2-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (TR 3070ms, TE 107ms, Matrix 256x192, FOV 250mm) sowie 3mm Protonen-Dichte-Sequenzen (TR 3070ms, TE 18ms, Matrix 256x192, FOV 250mm) in axialer Schnitfführung. Zur Volumenbestimmung des RH wurden 3mm T1-gewichtete Sequenzen (TR 600ms, TE 14ms, Matrix 256x192, FOV 250mm) verwendet.

Isotrope, 0,5mm dicke, hochauflösende stark T2-gewichtete CISS-Sequenzen (constructive interference in steady state, TR 8,56ms, TE 4,28ms, Matrix 256x205, FOV 130mm) ermöglichten die genaue Darstellung des BO.

Segmentierung und Volumetrie

Zwei neuroradiologische Untersucher bestimmten in gemeinsamen Sitzungen die Läsionslast (subkortikale und Marklagerläsionen) der MS-Patienten. Darüber hinaus ermittelten sie mittels manueller Segmentation das Volumen des BO und des RH durch Umfahren der Konturen in axialer Schnitfführung unter Verwendung des Computerprogramms Amira 3.2 (Visage Imaging, Berlin).

Für die Volumetrie des RHs (primärer und sekundärer olfaktorischer Kortex) segmentierten die Untersucher Regionen posterior des Tractus olfactorius (Nucleus olfactorius anterior, Olfactorisches Tuberculum, Substantia perforata anterior) sowie

den piriformen und entorhinalen Kortex, die Amygdala, vordere agranuläre Bezirke der Inselrinde bis zur Commissura anterior und den basalen orbitofrontalen Kortex. Sie rechneten die dazwischen liegende weiße Substanz mit zum RH, um Faserverbindungen, welche durch MS-Läsionen geschädigt werden können, ebenfalls zu berücksichtigen. Sie schlossen den Gyrus rectus nicht in die Auswertung mit ein, da seine Funktion dem Riechhirn nicht zugeordnet wird. Ferner wurden der Hippocampus, der Thalamus sowie der Hypothalamus nicht zum Volumen des RH gerechnet, da direkte Projektionen bislang nicht nachgewiesen werden konnten [38].

1.3.9 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse und der Erstellung der Graphiken wurden SPSS 17.0 (IBM Software) [39] und GraphPad Prism 4.01 (GraphPad Software) [40] verwendet. Regressionskoeffizienten wurden mittels bivariater und multivariater Regressionsanalyse bestimmt. Die Ergebnisse aus der MRT-Auswertung wurden mithilfe der Pearson und Spearman Korrelation mit Riech- und Geschmackstestwerten verglichen. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0.05$.

Als statistisches Testverfahren zur Prüfung auf Gleichheit der Mittelwerte unterschiedlicher Testparameter bei Patienten mit verschiedener Verlaufsform wurden der Mann-Whitney U-Test, der Welch-Test und der Brown-Forsythe-Test verwendet.

1.4 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 36 MS-Patienten mit allen in Abschnitt 3 aufgeführten Testmethoden untersucht (siehe Tabelle 1 und 2). Bei den 12 ON Patienten mit Verdacht auf MS und 9 Patienten mit NMO wurde allein die orthonasale Riechtestung durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in verschiedenen zeitlichen Abständen im Laufe der Studie veröffentlicht, somit variieren die Patientenzahlen in den drei zusammengefassten Publikationen leicht.

Parameter	Mittelwert ± Standardabweichung	Min./Max.-Werte
Alter	41.5 ± 12.2	22/65
Krankheitsdauer	6.2 ± 7.8	0/31
SDI	31.5 ± 4.0	22/39
S	6.3 ± 1.8	2.5/10
D	12.4 ± 2.5	7/16
I	12.8 ± 1.7	10/16
TST	10.8 ± 2.8	5/16
EDSS	3.3 ± 2.1	0/6.5
BDI	7.3 ± 6.4	0/14
MMST	28.9 ± 1.1	26/30

Tabelle 1: Patientendaten der MS-Patienten.

Alter und Krankheitsdauer in Jahren, BDI = Depressions Inventar, EDSS = Expanded Disability Status Scale, MMST = Mini Mental Status Test, SDI = Schwelle Diskrimination Identifikation, TST = Taste Strip Test.

Parameter	Mittelwert ± Standardabweichung	Min./Max.-Werte
Totales BO-Volumen	129.1 ± 41.5	55.4/225.1
Rechtes BO-Volumen	63.4 ± 21.7	27.2/124
Linkes BO-Volumen	65.7 ± 22.6	24.7/120
RH-Volumen	38897 ± 7731	26496/60736
Volumen der Läsionen im RH	90.4 ± 171.4	0/692.4
Anzahl der Läsionen im RH	2.4 ± 3.6	0/15
Volumen der Läsionen im Nicht-RH	11599 ± 14334	200/41871
Anzahl der Läsionen im Nicht-RH	43.4 ± 25.4	4/98

Tabelle 2: Ergebnisse der MRT-Untersuchung der MS-Patienten.

Volumenangaben in mm³, BO = Bulbus Olfactorius, RH = Riechhirn.

Bei 34 MS-Patienten korrelierte das Volumen des BO invers mit dem Volumen ($r=-0.37$, $p<0.05$) und der Anzahl der MS-Läsionen ($r=-0.34$, $p<0.05$) im RH. Zwischen dem BO-Volumen als abhängige Variable und der Anzahl der Läsionen im RH als unabhängige Variable konnte eine signifikante Regression festgestellt werden (Regressionskoeffizient: -3.9 (KI95: -7.82 ; -0.054), $p<0.05$). Bei Zunahme um eine Läsion im RH verringerte sich das BO-Volumen um 3.9mm^3 . Die zerebrale Läsionslast im nicht als RH gekennzeichneten Gebiet hatte keinen Einfluss auf das BO-Volumen.

Das RH-Volumen der 34 MS-Patienten korrelierte invers mit dem Volumen der MS-Läsionen im RH ($r=-0.33$, $p=0.054$) und dem EDSS-Score ($r=-0.37$, $p<0.05$).

Neun MS-Patienten hatten ein BO-Volumen $< 100\text{mm}^3$ mit $74.0 \pm 12.8\text{mm}^3$. Das BO-Volumen dieser Patienten korrelierte mit dem SDI-Wert ($r=0.83$, $p=0.006$). Sechs von ihnen hatten eine Hyposmie. Von den gesamten MS-Patienten hatten sechs Patienten ein RH-Volumen $< 30000\text{mm}^3$. Fünf von ihnen litten unter einer Hyposmie.

Es gab einen signifikanten Unterschied der RH-Volumina zwischen den MS-Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen (siehe Abbildung 1). Die Volumina bei Patienten mit primär und sekundär chronisch progredienter Verlaufsform waren geringer als bei Patienten mit schubförmig-remittierender Verlaufsform ($p=0.03$).

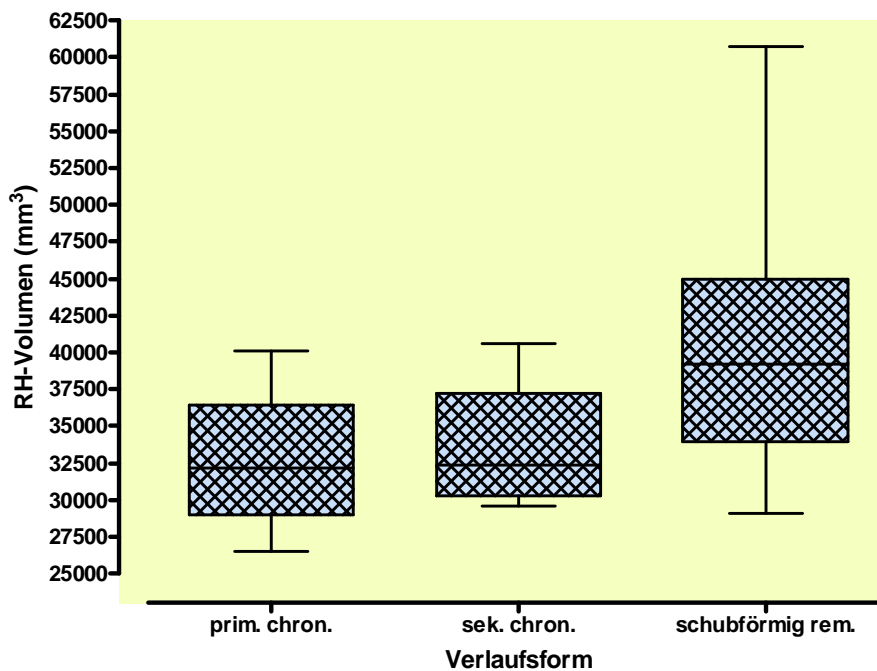


Abbildung 1 : RH-Volumina bei unterschiedlichen Verlaufsformen der MS

RH = Riechhirn, prim.chron. = primär chronisch, sek.chron. = sekundär chronisch, schubförmig rem = schubförmig remittierend.

Der TST-Wert korrelierte invers mit dem Volumen ($r=-0.52$, $p=0.01$) und der Anzahl ($r=-0.49$, $p=0.02$) der MS-Läsionen im RH.

Bei 30 MS-Patienten korrelierte das Volumen des linken BO invers mit dem Volumen ($r=-0.4$, $p<0.05$) und der Anzahl ($r=-0.37$, $p<0.05$) der MS-Läsionen im linken Teil des RH, sowie mit dem Volumen der Läsionen im gesamten RH ($r=-0.42$, $p=0.02$).

Von 36 MS-Patienten hatten 16 Patienten in der psychophysischen Riechtestung eine Hyposmie. Bei den restlichen Patienten lag eine Normosmie vor. In der Kontrollgruppe hatten 6.6% eine Hyposmie. Verglichen mit der Kontrollgruppe war der Identifikationstest-Wert bei den MS-Patienten signifikant verringert. Sieben der zwölf Patienten mit akuter ON und vier von neun Patienten mit NMO hatten eine Hyposmie. 24% der getesteten MS-Patienten zeigten bei der objektiven Olfaktometrie ein Restriechvermögen. Die restlichen Patienten hatten ein normales Riechvermögen. Ein Schmeckstörung wurde bei 16% der MS-Patienten nachgewiesen gegenüber 5% in der Kontrollgruppe.

Der SDI-Wert korrelierte mit dem Wert für den EDSS-Score ($r=-0.54$, $p=0.006$) (siehe Abbildung 2). Der Identifikationstest-Wert korrelierte mit dem EDSS-Wert ($r=-0.57$, $p=0.001$) und der Krankheitsdauer ($r=-0.37$, $p=0.03$).

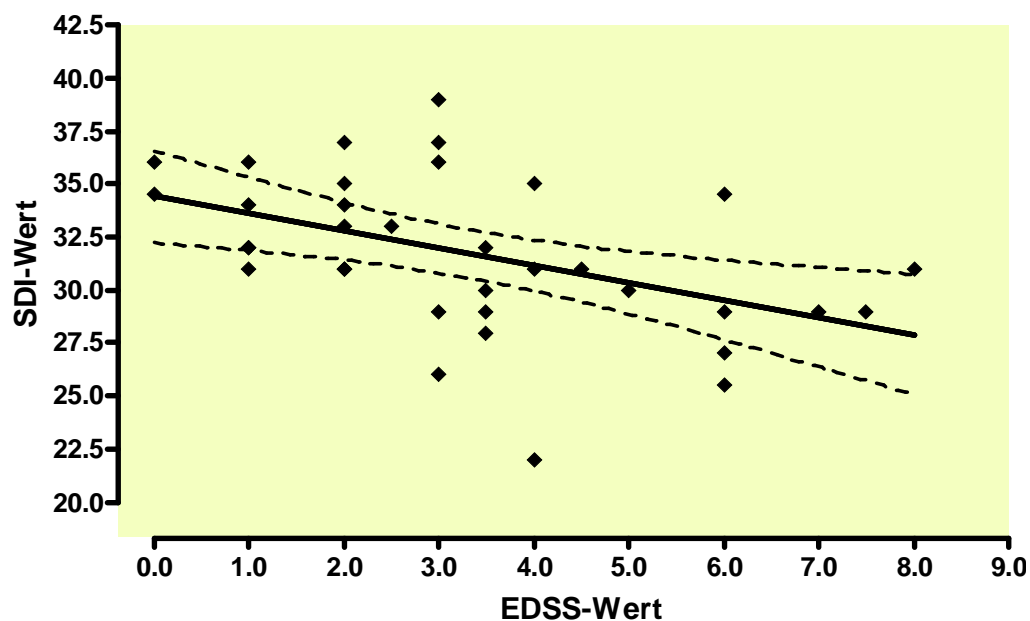


Abbildung 2: Korrelation von EDSS- und SDI-Wert bei den MS-Patienten

SDI = Schwelle-Diskrimination-Identifikation, EDSS = Expanded Disability Status Scale. Regressionsgerade mit 95% Konfidenzintervall.

1.5 Diskussion

Bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen wurden Riechstörungen festgestellt [41]. Neben der Verfeinerung der diagnostischen Methoden des Riechens und Schmeckens nimmt die Bedeutung der Bildgebung des olfaktorischen Systems zu [42]. Die diagnostische und eventuell prognostische Bedeutung von Riechstörungen bei MS-Patienten sind weitgehend unbekannt.

Der BO hat eine laminare Schichtung. Er ist die erste zentrale Anlaufstation und eine wichtige Schaltstation im Bereich der Riechbahn. In der Glomerulizellschicht findet die Konvergenz von Axonen der olfaktorischen Rezeptorneuronen auf Dendriten der Mitralzellen statt. Der BO spielt eine wesentliche Rolle bei der Kontrastierung von Riecheindrücken [43,44,45].

Das BO-Volumen verringert sich ab der 4. Lebensdekade und zeigt davor eine hohe Variabilität [46,47]. Die hohe Plastizität des BO-Volumens entsteht durch kontinuierliche Neurogenese und Synaptogenese im BO und kann unter anderem vom sensorischen Input des Riechepithels beeinflusst werden [48,49]. Es wird angenommen, dass beim Menschen Neuroblasten von der subventrikulären Zone entlang des rostralen Migrationswegs zum BO wandern, um sich dort in der periglomerulären Zone und in der Körnerzellschicht zu differenzieren [50,51].

Die Studie von Goektas et al. [52] zeigte eine Korrelation zwischen dem BO-Volumen und dem Riechvermögen von Patienten mit Riechstörungen unterschiedlicher Genese. Das BO-Volumen verändert sich abhängig von der Schwere der Riechstörung [47,52,53]. Als Cut-Off-Wert für Riechstörungen wurde ein BO-Volumen $< 100\text{mm}^3$ ermittelt [54]. Bei Patienten mit Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer und sinunasaler Genese konnten verkleinerte BO-Volumina nachgewiesen werden [55-57]. Wir bestimmten in unserer Studie erstmals das BO-Volumen bei MS-Patienten und konnten einen Zusammenhang mit dem Riechvermögen nachweisen. Die BO-Volumina veränderten sich abhängig von der Schwere der Riechstörung [Publikation 3].

Die Studien von Zorzon et al. [22] und Doty et al. [23] berichten von einem Zusammenhang zwischen der Anzahl der MS-Läsionen im inferioren frontotemporalen Kortex und den Ergebnissen der orthonasalen Riechtestung. Dabei wurden auch tertiäre Riechrindenareale wie hippocampale Strukturen in die Auswertung mit einbezogen. Wir nahmen in unserer Studie eine genauere anatomische Abgrenzung vor und schlossen in das von uns als Riechhirn bezeichnete Gebiet nur direkt am

Riechvorgang beteiligte Strukturen der primären und sekundären Riechrindenareale bei der Auswertung ein.

In unserer Studie wurde erstmals das Volumen des BO und des RH bei MS-Patienten untersucht und mit der Anzahl und dem Volumen der zerebralen Läsionen verglichen. Die inverse Korrelation der BO-Volumina und der RH-Volumina mit der Läsionslast im RH könnte ein Erklärungsansatz für das Auftreten von Riechstörungen bei MS-Patienten bieten. Diese Zusammenhänge lassen eine Schädigung auf zentraler Ebene im Bereich des primären und sekundären olfaktorischen Kortex als Ursache für das Entstehen von Riechstörungen bei MS-Patienten vermuten [Publikation 1]. Der linke BO ist möglicherweise bei der Riechverarbeitung von besonderer Bedeutung, denn das Volumen des linken BO alleine korrelierte invers mit dem Volumen der Läsionen im RH [Publikation 2]. Dieser Zusammenhang zwischen dem Volumen des linken BO und dem Riechvermögen wurde bereits in einer anderen Studie beschrieben [47]. Die Volumina des rechten BO korrelierten nicht mit der Läsionslast im RH [Publikation 2].

Die RH-Volumina von Patienten mit primär und sekundär chronisch progredienter Verlaufsform waren geringer als bei Patienten mit schubförmig-remittierender Verlaufsform [Publikation 1]. Bei den chronisch progredienten Verlaufsformen kommt es zu Demyelinisierung und Axondestruktion. Gerade dieser degenerative Prozess bei den progredienten Formen der Erkrankung könnte für die stärkere Volumenminderung mitverantwortlich sein. Die Ergebnisse des SDI-Tests und I-Subtests korrelierten invers mit dem EDSS-Score. Der Wert des Identifikations-Subtests war bei den MS-Patienten signifikant verringert verglichen mit der Kontrollgruppe und korrelierte invers mit der Krankheitsdauer der Patienten [Publikation 3]. Der SDI-Test, insbesondere der I-Subtest, scheint gut Veränderungen des Riechvermögens bei MS-Patienten im Krankheitsverlauf zu erfassen. Einige Patienten berichteten von einer subjektiv empfundenen Verschlechterung des Riechvermögens während eines akuten Krankheitsschubes. Die prognostische Bedeutung der Riechtestung bei MS-Patienten wird von unserer Arbeitsgruppe in einer longitudinalen Studie unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Krankheitsverlauf und therapeutischen Einflüssen überprüft.

Von 36 MS-Patienten hatten 44.4% eine Hyposmie [Publikation 3]. In der Literatur wird eine Hyposmie bei MS-Patienten in 15-38.5% der Fälle angegeben [21,22,23]. In den vorangehenden Studien wurde zur Riechprüfung der CC-SIT, bestehend aus 12 Testplättchen und der UPSIT-Identifikationstest, bestehend aus 40 Testplättchen, verwendet. Wir verwendeten erstmals bei MS-Patienten den dreiteiligen Schwelle-

Diskrimination-Identifikation-Test, der insgesamt aus 112 Riechteststiften besteht und eine exaktere Einschätzung des Riechvermögens liefert [31].

Die objektive Olfaktometrie eignet sich besonders zur Abgrenzung eines Restriechvermögens von einer Anosmie. Sie ist weniger sensitiv gegenüber der psychophysischen Testung bei leichtgradigen Hyposmien [35]. Die MS-Patienten unserer Studie litten unter mittel- bis leichtgradigen Hyposmien. Dadurch lässt sich der geringere Prozentsatz der mittels objektiver Olfaktometrie festgestellten Riechstörungen erklären.

Der TST-Geschmackstestwert korrelierte bei 34 MS-Patienten invers mit Anzahl und Volumen der Läsionen im RH [Publikation 1]. Auf kortikaler Ebene überschneiden sich die gustatorische und olfaktorische Bahn, vor allem in der Inselrinde, der Amygdala und dem orbitofrontalen Cortex. Auf nachgeschalteten Bahnen der Mitralzellen des BO vom piriformen zum orbitofrontalen Cortex werden in der anterioren Insula die olfaktorischen Stimuli mit gustatorischen Informationen verknüpft [58,59]. Die Schädigung gustatorischer Bahnen auf Höhe des RH könnte diesen Zusammenhang erklären.

Patienten mit akuter Optikusneuritis und Verdacht auf MS zeigten auffällig häufig Riechstörungen. Der Riechnerv scheint ebenso wie der Sehnerv ein Prädilektionsort der Entzündungsreaktion zu sein, aber offenbar mit einem subklinischen Verlauf. Bei Patienten mit NMO konnten ebenfalls Riechstörungen nachgewiesen werden.

Die manuelle Segmentation erwies sich als geeignetes Verfahren zur Volumetrie des BO und des RH. Der SDI-Test kann sensitiv Änderungen des Riechvermögens bei MS-Patienten im Krankheitsverlauf aufdecken. Der Identifikationstest könnte als schnelles und kostengünstiges Screening-Verfahren eingesetzt werden.

Die von uns beobachteten Zusammenhänge zwischen der Läsionslast im RH mit dem Volumen des BO und des RH liefern einen möglichen Erklärungsansatz für das Auftreten von Riechstörungen bei MS-Patienten.

1.6 Literatur

1. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis- the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354(9):942-55.
2. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343 (20): 1430-8.
3. Schmidt RM, Hoffmann FA. Multiple Sklerose. München Jena: Elsevier-Verlag; 2006.
4. Hauser SL. Multiple lessons for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17):1838-40.
5. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(24):2004-15.
6. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005; 62(6):865-70.
7. Zivadinov R, Bakshi R. Role of MRI in multiple sclerosis I: inflammation and lesions. *Front Biosci* 2004; 9:665-83.
8. Ponsen MM, Stoffers D, Boon J et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56(2):173-181.
9. Stern MB, Doty RL, Dotti M et al. Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* 1994; 44(2):266-8.
10. Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN et al. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1998; 55(1):84-90.
11. Thomann PA, Dos Santos V, Toro P et al. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease-a MRI study. *Neurobiol Aging* 2007; 30(5):838-41.
12. Hummel T, Witt H, Reichmann H et al. Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289(1-2):119-22.
13. Wattendorf E, Welge-Lüssen A, Fiedler K et al. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *J Neuro Sci* 2009; 29 (49):15410-3.
14. Abele M, Riet A, Hummel T et al. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol* 2003; 250(12):1453-5.
15. Wilson RS, Yu L, Schneider JA et al. Lewy bodies and olfactory dysfunction in old age. *Chem Senses* 2011; 36(4):367-73.

16. Nordin S, Paulsen JS, Murphy C. Sensory- and memory-mediated olfactory dysfunction in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1995; 1(3):281-290.
17. Fernandez-Ruiz J, Diaz R, Hall-Haro C et al. Olfactory dysfunction in hereditary ataxia and basal ganglia disorders. *Neuroreport* 2003; 14(10):1339-41.
18. Connelly T, Farmer JM, Lynch DR et al. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(10):1435-37.
19. Strous RD, Shoenfeld Y. To smell the immune system: Olfaction, autoimmunity and brain involvement. *Autoimmun Rev* 2006; 6(1):54-60.
20. Moscovitch S, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y et al. Autoimmune pathology accounts for common manifestations in a wide range of neuro-psychiatric disorders: The olfactory and immune system interrelationship. *Clin Immunol* 2009; 130(3):235-243.
21. Hawkes CH, Shephard BC. Olfactory evoked responses and identification tests in neurological disease. *Ann NY Acad Sci* 1998; 855:608-15.
22. Zorzon M, Ukmar M, Bragadin LM et al. Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a clinical and MR study. *Mult Scler* 2000; 6(6): 386-90.
23. Doty RL, Li C, Mannon LJ et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. Relation to plaque load in inferior frontal and temporal lobes. *Ann NY Acad Sci* 1998; 855:781-6.
24. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58(6):840-846.
25. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10):1485-9.
26. Richter P, Werner J, Heerlein A et al. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 1998; 31(3):160-8.
27. Beck AT. *Depression: Causes and Treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 2006.
28. Foley FW, Traugott U, LaRocca NG et al. A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49(3):238-244.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3):189-198.
30. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444-1452.
31. Hummel T, Kobal G, Gudziol H et al. 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 3000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264:237-43.

32. Kobal G, Hummel T, Sekinger B et al. „Sniffin´Sticks“: screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996; 34(4): 222-6.
33. 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.
34. Mueller C, Kallert S, Renner B et al. Quantitative assessment of gustatory function in clinical context using impregnated “taste strips”. *Rhinology* 2003; 41(1):2-6.
35. Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A et al. Chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory disorders. *HNO* 2000; 48(6):481-5.
36. Welge-Lüssen A. Chemosensory evoked potentials. Applications and significance in routine clinical practice. *HNO* 1999; 47(5):453-5.
37. Welge-Lüssen A, Wolfensberger M, Kobal G et al. Basics, methods and indications for objective olfactometry. *Laryngorhinootologie* 2002; 81(9):661-7.
38. Hummel T, Welge-Lüssen A. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2009.
39. Nagel H, Hatzinger R. SPSS Statistics: Statistische Methoden und Fallbeispiele. München: Pearson Education; 2009.
40. Surhone CM, Tennoe MT, Henssonow SF. GraphPad Prism. Saarbrücken: VDM Verlag Dr. Müller AG und CoKG; 2010.
41. Hähner A, Welge-Lüssen. Olfactory dysfunction in neurodegenerative disorders. *HNO* 2010; 58(7):644-649.
42. Abolmaali N, Hummel T, Damm M et al. Two-and Three-dimensional, morphologic and functional MR-Imaging in smelling disorders. *Laryngo-Rhino-Otol* 2009; 88(1):10-16.
43. Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al. Prometheus – Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart: Thieme; 2009.
44. Zou Z, Li F, Buck LB. From the cover: Odor maps in the olfactory cortex. *PNAS* 2005; 102(21):7724-9.
45. Abolmaali N, Gudziol V, Hummel T. Pathology of the Olfactory Nerve. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18(2):233-242.
46. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB et al. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative Data across decades. *Ann NY Acad Sci* 1998; 855:546-55.

47. Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S et al. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage* 2008; 42(2):498-502.
48. Ljedo PM, Gheusi G, Vincent JD. Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiol Rev* 2005; 85(1):281-317.
49. Ljedo PM, Merkle FT, Alvarez-Buylla A et al. Origin and function of olfactory bulb interneuron diversity. *Trends Neurosci* 2008; 31(8):392-400.
50. Curtis MA, Kam M, Nannmark U et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 2007; 315(5816):1243-9.
51. Curtis MA, Monzo HJ, Faull HJ. The rostral migratory stream and olfactory system: smell, disease and slippery cells. *Prog Brain Res* 2009; 175:33-42.
52. Goektas O, Fleiner F, Sedlmaier B et al. Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry. *Eur J Radiol* 2009; 71(3):469-73.
53. Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology* 2009; 47(1):3-9.
54. Bauknecht HC, Jach C, Fleiner F et al. Olfactory dysfunction: correlation of olfactory bulb volume on MRI and objective olfactometry. *RoFo* 2010; 182(2):163-8.
55. Mueller A, Rodewald A, Reden J et al. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 2005; 16(5):475-78.
56. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B et al. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2006; 116:436-9.
57. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker BW et al. Posttraumatic smell loss, relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and temporal lobes. *Acad Radiol* 1999; 6(5):264-72.
58. Lemon CH, Katz DB. The neural processing of taste. *BMC Neurosci* 2007; 8 Suppl.3:5.
59. Small DM. Central gustatory processing in humans. *Adv Otorhinolaryngol* 2006; 63:191-220.

2. Anteilserklärung

Felix Schmidt hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1

Schmidt FA, Göktas 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.

70%

Beitrag im Einzelnen:

- Rekrutierung der Patienten.
- Datenerhebung und Durchführung der Patiententestung.
- Statistische Auswertung und Erstellung der Abbildungen.
- Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts.

Publikation 2

Schmidt FA, Fleiner F, Harms L, Bohner G, Erb K, Lüdemann L, Dahlslett B, Göktas O. Pathological changes of the chemosensory function in multiple sclerosis – an MRI study. RoFo 2011, 183(6):531-535.

60%

Beitrag im Einzelnen:

- Rekrutierung der Patienten.
- Datenerhebung und Durchführung der Patiententestung.
- Statistische Auswertung und Erstellung der Abbildungen.
- Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts.

Publikation 3

Göktas O, Schmidt F, Bohner G, Erb K, Lüdemann L, Dahlslett B, Harms L, Fleiner F.
Olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis.
Rhinology 2011, 49(2):221-6.

40%

Beitrag im Einzelnen:

- Rekrutierung der Patienten.
- Datenerhebung und Durchführung der Patiententestung.
- Statistische Auswertung und Erstellung der Abbildungen.
- Erstellung des Manuskripts und Mitarbeit bei der Revision.

3. Ausgewählte Publikationen

3.1 Publikation 1

Schmidt FA, Göktas 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.

Link in pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21611177>

3.2 Publikation 2

Schmidt FA, Fleiner F, Harms L, Bohner G, Erb K, Lüdemann L, Dahlslett B, Göktas O. Pathological changes of the chemosensory function in multiple sclerosis – an MRI study. RoFo 2011, 183(6):531-535.

Link in pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21487981>

3.3 Publikation 3

Göktas O, Schmidt F, Bohner G, Erb K, Lüdemann L, Dahlslett B, Harms L, Fleiner F.
Olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis.
Rhinology 2011, 49(2):221-6.

Link in pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21743881>

4. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

5. Publikationsliste

Originalarbeiten:

1. Schmidt FA, Göktas 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.
2. Schmidt FA, Fleiner F, Harms L, Bohner G, Erb K, Lüdemann L, Dahlslett B, Göktas O. Pathological changes of the chemosensory function in multiple sclerosis – an MRI study. RoFo 2011, 183(6):531-535.
3. Göktas O, Schmidt F, Bohner G, Erb K, Lüdemann L, Dahlslett B, Harms L, Fleiner F. Olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis. Rhinology 2011, 49(2):221-6.
4. Fleiner F, Dahlslett SB, Schmidt F, Harms L, Göktas O. Olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis, Am J Rhinol Allergy 2010, 24(5):e93-7.
5. Dahlslett SB, Göktas 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 2012, 269(4):1163-9.

6. Schmidt C, Wiener E, Hoffmann J, Klingebiel R, Schmidt FA, Hofmann T, Harms L, Kunte H. Structural olfactory nerve damage in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension. PloS One 2012, 7(4):e35221.
7. Erb K, Bohner G, Harms L, Göktas O, Fleiner F, Dommes E, Schmidt FA, Dahlsett B, Lüdemann L. Olfactory function in patients with multiple sclerosis: A diffusion tensor imaging study. J Neurol Sci 2012, 316(1-2):56-60.

Abstractveröffentlichungen:

1. Schmidt FA, Göktas O, Fleiner F, Bohner G, Erb K, Harms L. Correlation between the olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2010, 16 (Suppl10): S218.
2. Schmidt FA, Göktas O, Bohner G, Dögnitz A, Fleiner F, Erb K, Harms L. Olfactory Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. Neurology 2011, 76 (Suppl 4): S603.
3. Schmidt F, Göktas O, Bohner G, Erb K, Fleiner F, Dahlslett B, Harms L. Objective Olfactory Testing of patients with Multiple Sclerosis. Mult Scler 2011, 17 (Suppl 10): S314-15.

Vorträge und Poster auf Kongressen:

1. Schmidt F, Fleiner F, Harms L, Bohner G, Erb K, Lüdemann L, Dahlslett B, Göktas O. Pathologische Veränderungen der Riechbahn und das Riechvermögen bei Patienten mit Multipler Sklerose. Dezembertagung 2009 der ArGe Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Wien, Österreich, 04.-05.12.2009.
2. Schmidt F, Göktas O, Fleiner F, Bohner G, Erb K, Dahlslett B, Harms L. Pathologische Veränderungen des Bulbus Olfactorius und das Riechvermögen bei Patienten mit Multipler Sclerose. 8. Ostseesymposium „Autoimmunerkrankungen“, Rostock, Deutschland, 28.-30.05.2010.
3. Schmidt FA, Göktas O, Fleiner F, Bohner G, Erb K, Harms L. Correlation between the olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis. ECTRIMS 2010, Göteborg, Schweden, 13.-16.10.2010.
4. Schmidt FA, Göktas O, Fleiner F, Bohner G, Erb K, Harms L. Korrelation von pathologischen Veränderungen der Riechbahn mittels Magnet Resonanz Tomographie und dem Riechvermögen bei Patienten mit Multipler Sklerose. Vision Neurologie Berlin, Berlin, Deutschland, 05.-07.11.2010.
5. Schmidt F, Fleiner F, Harms L, Erb K, Bohner G, Göktas O. Olfactory and gustatory function in MS patients, correlated with MRI. Dezembertagung 2010 der ArGe Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Dresden, Deutschland, 04.-05.12.2010.

6. Schmidt FA, Göktas O, Bohner G, Dögnitz A, Fleiner F, Erb K, Harms L. Olfactory Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. American Academy of Neurology 63rd Annual Meeting 2011, Honolulu, Hawaii, USA, 09.-16.04.2011.

7. Schmidt FA, Göktas O, Bohner G, Erb K, Fleiner F, Harms L. Magnet-Resonanz-Tomographische Befunde bei Patienten mit Multipler Sklerose und Riechstörungen. 84. DGN Jahreskongress 2011, Wiesbaden, Deutschland, 28.09.-01.10.2011.

8. Schmidt F, Göktas O, Bohner G, Erb K, Fleiner F, Dahlslett B, Harms L. Objective Olfactory Testing of patients with Multiple Sclerosis. ECTRIMS 2011 (mit ACTRIMS), Amsterdam, Niederlande, 19.-22.10.2011.

Vorträge auf Fortbildungsveranstaltungen:

Schmidt F. Riechstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose. Dienstags-Fortbildung der Klinik für Neurologie, Charité Campus Mitte, Berlin, 12.10.2010.

6. Erklärung

„Ich, Felix Schmidt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Magnetresonanztomographie-Befunde und Störungen des Riechvermögens 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.“