

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Longitudinale Untersuchungen des Riechvermögens bei verschiedenen
Verlaufsformen der Multiplen Sklerose und bei Patienten mit klinisch
isoliertem Syndrom**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Wolfgang Gerz

aus Düsseldorf

Datum der Promotion: 09.09.2016

Meinen Eltern und meiner Oma

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Abstrakt.....	7
2.1	Deutsche Zusammenfassung der Studie.....	7
2.2	Englische Zusammenfassung der Studie	9
3.	Einleitung.....	10
3.1	Einführung in die Multiple Sklerose.....	10
3.2	Riech- und Schmeckstörungen als Krankheitssymptom bei Multipler Sklerose	14
3.3	Neuroanatomie des Riechens und des Schmeckens	16
3.4	Ziel der Studie.....	20
4.	Methodik	21
4.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	22
4.2	Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	22
4.3	Beck Depressions Inventar (BDI).....	23
4.4	Mini-Mental-State-Examination (MMSE).....	23
4.5	Endonasale Endoskopie.....	24
4.6	Orthonasale Olfaktometrie (SDI-Testung)	24
4.7	Objektive Olfaktometrie mittels Olfaktometer	26
4.8	Gustometrie.....	28
4.9	Statistische Analyse der ermittelten Daten	29
5.	Ergebnisse.....	31
5.1.1	Patientenalter und Anzahl der Patienten und Krankheitsdauer	31
5.1.2	Anzahl Schübe	33
5.1.3	Expanded Disability Status Scale	34
5.1.4	Beck Depression Inventar.....	35
5.1.5	Mini-Mental-State-Examination.....	36
5.1.6	Selbsteinschätzung des Geruchssinnes.....	36

5.1.7	SDI und Einzelwerte	37
5.1.8	Taste-Strips-Test	41
5.1.9	Objektive Olfaktometrie und Gegenüberstellung mit SDI.....	43
5.1.10	Endonasale Endoskopie.....	44
5.2	Zusammenfassung der Ergebnisse	44
6.	Diskussion	46
7.	Anhang.....	61
7.1	McDonald-Kriterien.....	61
8.	Literaturverzeichnis.....	62
9.	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....	71
10.	Lebenslauf	74
11.	Publikationsliste	74
12.	Danksagung.....	76

1. Abkürzungsverzeichnis

Δ	Delta: hier Zeitraum
l	Liter
MS	Multiple Sklerose
ON	Optikusneuritis
BDI	Beck Depressions Inventar
EDSS	Expanded Disability Status Scale
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
μm	Mikrometer
N.	Nervus
PEA	Phenylethylalkohol
s	Sekunde
SDI-Wert	Summenwert der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Testung (englisch: TDI score: threshold, discrimination and identification score)
TST	Taste-Strips-Test (Schmecktest)
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem

2. Abstrakt

2.1 Deutsche Zusammenfassung der Studie

Ziel der Studie ist es, Veränderungen des Geruchs- und Geschmacksvermögens von Patienten, die an Multipler Sklerose (MS) erkrankt sind, longitudinal über einen Zeitraum von vier Jahren zu untersuchen. Hierzu wurde initial eine Studie an der Universitätsklinik der Charité bei Patienten mit MS durchgeführt und die Veränderungen, insbesondere des Riech- und oder des Schmeckvermögens, evaluiert. Die aktuell erhobenen Ergebnisse werden mit den vorliegenden Ergebnissen verglichen.

In der hier vorliegenden Dissertation konnten 20 MS-Patienten nachverfolgt und somit in die Studie eingeschlossen werden, wovon 16 Patienten an einer schubförmig verlaufenden Form und vier Patienten an einer chronisch progredienten Verlaufsform litten. Das Riechvermögen der Patienten wurde mittels erweiterter subjektiver (mittels Sniffin' Sticks) und objektiver Olfaktometrie getestet. Die Testung des Geschmackssinns erfolgte durch den Einsatz von Taste Strips (TST). Der klinische neurologische Status wurde durch den Expanded Disability Status Scale (EDSS) dargestellt. Zusätzlich wurde der Beck Depressions Inventar (BDI) und die Mini Mental State Examination (MMSE) durchgeführt, um Depressionen und kognitive Defizite zu erkennen.

Veränderungen der Werte im TST (Aussage über das Schmeckvermögen) korrelierten stark negativ mit einer Progression ($r=-0,81$) der Erkrankung (EDSS). Die ermittelten SDI-Werte zeigten eine mittlere Korrelation ($r=0,47$) zum subjektiven Empfinden des Riechvermögens (visuelle Analogskala). Dabei zeigte sich, dass die Anzahl der im Beobachtungszeitraum aufgetretenen MS-Schübe negativ im mittleren Bereich mit einer Reduktion des Diskriminationswertes des SDI-Testes korrelierte ($r=-0,48$). Weiterhin zeigte sich ein mittlerer Zusammenhang bei der Veränderung des Diskriminationswertes mit der Veränderung des TST-Wertes ($r=0,68$), was auf eine zentrale Schädigung schließen lässt.

Die objektive Olfaktometrie lieferte methodenbedingt teils widersprüchliche Ergebnisse, weswegen die Fokussierung auf die SDI-Werte erfolgte.

Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten waren sich der Leistungsfähigkeit ihres olfaktorischen und gustatorischen Systems bewusst. So scheinen Veränderungen der Funktionen des Geruchs- und Geschmackssinns bei Patienten mit MS nützliche Parameter zur Beurteilung des Aktivitätsgrades der entzündlichen Erkrankung zu sein. Weiterhin könnten sowohl die Minderung des Diskriminationsvermögens als auch die Minderung des Geschmackssinnes bei Patienten mit MS mehr für eine zentrale als für eine periphere Schädigung des Nervus olfactorius sprechen, da die Unterscheidung von Gerüchen und die Erkennung der Geschmacksqualitäten zentral erfolgen.

2.2 Englische Zusammenfassung der Studie

The aim of this study was to investigate longitudinal over four years changes of taste and smell in patients with multiple sclerosis (MS) and correlate these results to the disease activity. Initially there was made a study at the Charité of Berlin evaluating their olfactory and gustatory possibilities and compared with the new results.

20 MS patients (16 with relapsing remitting MS, four with chronique progressive MS) were tested. The Threshold Discrimination Identification test was used for subjective olfactometry (Sniffin' Sticks) and an objective olfactometry was made. The Taste Strip Test (TST) was used to evaluate gustatory function. To evaluate the neurological system the Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used, the Becks Depression Inventory (BDI) was used to detect a depression and the Mini Mental Status Examination (MMSE) was used to check the cognition of the patients.

The changes in the TST score correlated negatively with the disease progression, expressed in the changes of the EDSS score ($r=-0.81$). The changes of the TDI score correlated with the self estimation of smell on the Visual Analogue Scale ($r=0.47$). The number of relapses in this period of time correlated with the changes of the discrimination test score ($r=-0.48$) and the change of the discrimination score correlated with the change of the TST score ($r=0.68$). This might be indicative to be a sign for an affection of the central nerve system. The results of the objective olfactometry underlined parts of the results of the TDI test but some results were so different that there were made a focus on the TDI test.

The patients were aware of their olfactory capacity. Olfactory and gustatory capacity might be useful parameters to estimate disease activity in MS patients. As the discrimination of smell is processed in higher central regions of the central nervous system (CNS), the results suggest that olfactory und gustatory dysfunction in MS patients occurs due to CNS damage rather than to peripheral damage of the olfactory nerve.

3. Einleitung

3.1 Einführung in die Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS), auch Enzephalomyelitis disseminata genannt, ist eine chronisch-entzündliche (und sekundär auch eine neurodegenerative) Erkrankung, deren Ätiologie nicht abschließend geklärt ist. Derzeit ist davon auszugehen, dass in Deutschland etwa 130.000 Menschen an MS erkrankt sind, wobei Frauen doppelt so häufig erkranken wie Männer. Da die MS eine chronisch-entzündliche, bisher unheilbare Krankheit ist, begleitet sie die Erkrankten und ihre Angehörigen ein Leben lang und stellt spätestens mit der Diagnosestellung einen tiefen Einschnitt in ihr bisheriges Leben dar. Zwar gibt es diverse Medikamente, die den Krankheitsprogress verlangsamen, sowie symptomatische Therapien, die die Beschwerden reduzieren, die Erlangung einer vollständigen Remission ist zurzeit jedoch noch nahezu unmöglich.

Das Manifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, spätere Neuerkrankungen sind möglich, mit steigendem Alter jedoch selten, so dass der Altersgipfel bei 30 Jahren liegt [1; 2]. Nach Diagnosestellung ist von einer mittleren Lebenserwartung von weiteren 30 Jahren auszugehen [3].

Die Lebensqualität und damit einhergehend das psychische Wohlbefinden der Patienten wird durch die MS gravierend beeinträchtigt. Durch die Mitteilung der Diagnose durch den Arzt und der daraus resultierenden Bewusstwerdung der Patienten, an einer das Leben verändernden, progredient einschränkenden und potentiell tödlich verlaufenden Erkrankung zu leiden, besteht für die Patienten zusätzlich die Gefahr, eine Depression zu entwickeln. Die aus der MS-Erkrankung resultierenden Behinderungen begünstigen je nach Schweregrad das Entstehen oder die Manifestation einer latenten Depression, deren Auftreten und Verlauf mittels Beck Depressions Inventar (BDI) nachgewiesen werden kann.

Eine abschließende Klärung der Ätiologie der MS ist trotz intensiver weltweiter Forschung bisher nicht möglich. Konsens besteht darüber, dass die MS eine multifaktoriell bedingte Erkrankung ist und somit viele Einflussfaktoren das Risiko, an MS zu erkranken, beeinflussen. Überwiegend betroffen ist die weiße Bevölkerung,

andere Ethnien sind weniger betroffen [5]. Außerdem konnte eine genetische Prädisposition in 20 % der Fälle nachgewiesen werden (familiäre Häufung) [6] und Umweltfaktoren als Risikofaktoren mit Hilfe von Migrationsstudien bestimmt werden [6, 7]: Auswanderer, die sich nach dem 15. Lebensjahr in einem Gebiet mit anderer Prävalenz der MS (höhere oder niedrigere Prävalenz) niederlassen, behalten das in ihrer Heimat übliche Risiko an MS zu erkranken, wohingegen das Risiko von Auswanderern, die jünger als 15 Jahre alt sind, eine Anpassung an das Risikoprofil der neuen Heimat erfährt. Die genauen Gründe sind derzeit noch unklar, wobei Viren, klimatische Einflüsse (Sonnenexposition einhergehend mit konsekutiv veränderter Vitamin-D-Bildung) und Ernährungsgewohnheiten, die den jeweiligen unterschiedlichen Prävalenzgebieten zu eigen sind, Eingang in die wissenschaftliche Diskussion finden. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Entstehung der MS durch eine verspätete Infektion mit typischen Kinderkrankheiten wie Masern und Mumps [8], aber auch eine erst im Jugendalter statthabende Infektion mit Herpes-Viren [9], Vitamin-D-Mangel und einem erhöhten Zigarettenkonsum [10] begünstigt werden kann. In den letzten Jahren vermochte die Forschung über den bestehenden Verdacht der möglichen Teilhabe der genannten viralen Infektionskrankheiten an der Entstehung der MS hinaus, eine Korrelation zwischen der Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus und dem Auftreten der MS nachzuweisen [11, 9, 12]. Hierbei scheint das Virus in infizierten T-Lymphozyten (T-Zellen) die Ausschüttung von Zytokinen auszulösen, die spezifische Entzündungsreaktionen im Gehirn entstehen lassen [9]. Bereits 2009 konnten Bartholomäus et al. [13] durch Fluoreszenz-Mikroskopie beobachten, wie T-Lymphozyten an den Blutgefäßwänden des zentralen Nervensystems (ZNS) adhärten, sich entgegen des Blutstromes am Endothel fortbewegten und darauf entweder vom Blutstrom mitgerissen wurden oder aber durch die Wände der Blutgefäße in das ZNS migrierten (Diapedese). T-Zellen waren in histologischen Schnitten des ZNS schon Jahrzehnte zuvor nachgewiesen worden [14], die Beobachtung ihrer aktiven Bewegung entgegen des Blutstromes und die darauffolgende Diapedese durch das Gefäßendothel in das ZNS stützten die These ihres Beitrages zur Genese der MS. Im Jahre 2013 gelang es dann einer Göttinger Forschungsgruppe [15], die Vermutung der Beteiligung von im ZNS vorhandener Mikroglia (Makrophagen) an der Antigenpräsentation unter Fluoreszenz-Mikroskopie zu beobachten und zu belegen. Nach der Diapedese in das ZNS trafen T-Lymphozyten auf Mikrogliazellen, dockten für

ungewöhnlich kurze Zeit an die am MHC-Rezeptor der Mikrogliazelle gebundene Antigenpeptidkette, um dann nach ebendieser Präsentation des eigentlich falschen Antigens (körpereigene Zellproteine des ZNS) ihren autoimmunen Angriff auf das ZNS zu beginnen, id est der Angriff auf die Oligodendroglia und die daraus resultierende Zerstörung der Myelinscheiden.

Die MS ist gekennzeichnet durch Schübe, die eine Verschlechterung des neurologischen Status durch neue Krankheitssymptome oder durch eine Progression der bereits bestehenden Symptomatik der Patienten bedingen. Ein Schub ist als mindestens 24 Stunden andauernd definiert und darf nicht von Fieber begleitet sein **[16]**.

Unterschieden werden vier verschiedene Verlaufsformen der MS **[17, 18]**:

- der schubförmige remittierende Verlauf (relapsing remitting), der durch anfängliche Remissionen und bei längerer Krankheitsdauer mit dauerhafter Schädigung des Zentralen Nervensystems und daraus folgender klinischer Symptomatik gekennzeichnet ist; dies ist die häufigste Verlaufsform der MS
- der schubförmig-progrediente Verlauf (progressive relapsing), der wie der schubförmige Verlauf, aber ohne Remissionen zwischen den einzelnen Schüben verläuft
- der primär-progrediente Verlauf (primary progressive) mit sich stets verschlechternder Symptomatik ohne einzelne abgrenzbare Schübe
- der sekundär-progrediente Verlauf (secondary progressive), der sich aus der schubförmigen Verlaufsform in 58 % der Fälle nach sehr langer Krankheitsdauer (circa 25 Jahre) entwickelt, so dass keine Schübe mehr abgrenzbar sind und sich eine zunehmende Verschlechterung des neurologischen Status einstellt

Davon abzugrenzen ist die Neuritis nervi optici (Optikusneuritis), die zusammen mit anderen Erkrankungen zu den Frühsymptomen der MS zählt und in 5 % der Fälle als Erstsymptom einer MS vorausgeht (klinisch isoliertes Symptom) **[19]**.

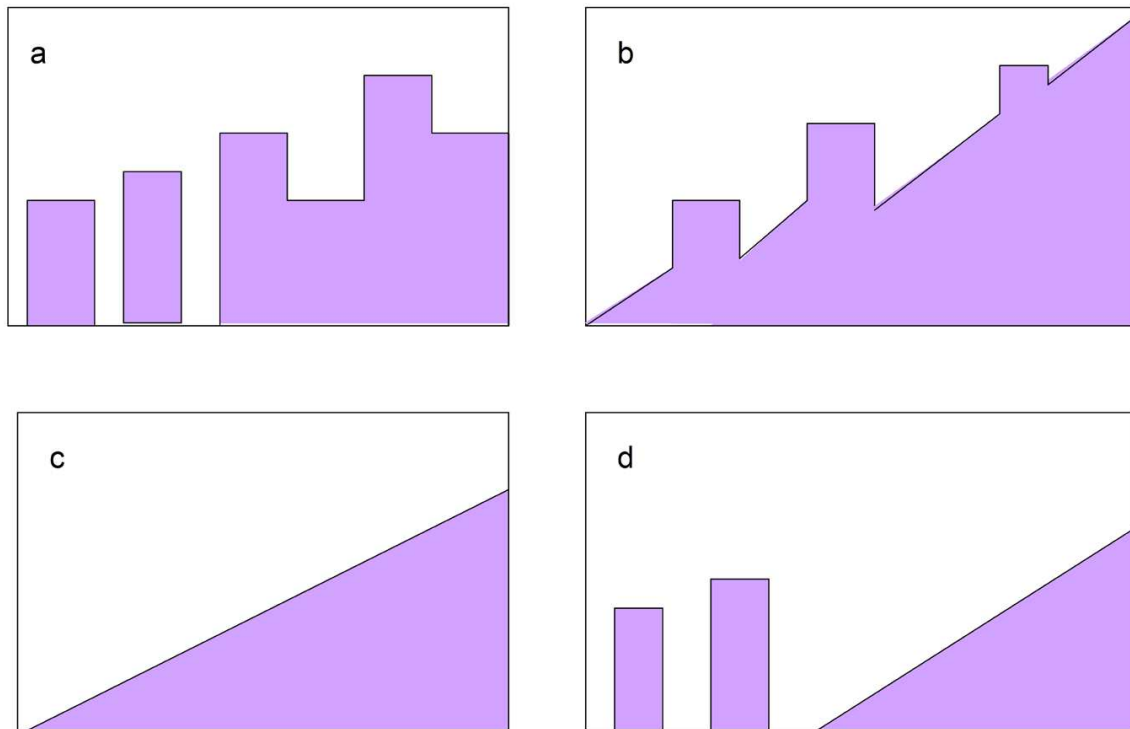


Abb. 1: Verlaufsformen der MS [20]:
 a: schubförmig-remittierender Verlauf
 c: primär progredienter Verlauf

b: schubförmig-progredienter Verlauf
 d: sekundär progredienter Verlauf

Bei den in dieser Dissertation untersuchten Patienten mit stattgehabter Optikusneuritis (ON) als klinisch isoliertes Symptom lag zum Zeitpunkt der Durchführung der aktuellen Studie die Diagnose MS vor.

Charakteristisch für die MS ist eine plaqueförmige Schädigung des zentralen Nervensystems. Durch die Schädigung der weißen Substanz und der Myelinscheiden (Oligodendrozyten), die die Axone im ZNS umlagern, kann eine saltatorische Reizweiterleitung entlang der Axone nicht mehr erfolgen. Dies prägt die neurologische Symptomatik und letztlich das klinische Bild der MS dergestalt, dass es zu afferenten und efferenten Störungen der neuronalen Reizweiterleitung kommt [21, 22]. Die disseminierten plaqueförmigen Herde entsprechen histologisch entzündlichen Infiltraten, bestehend aus T-Zellen und Mikrogliazellen. Anfänglich heilen diese entzündlichen Plaques aus, bei unweigerlich vorkommenden Rezidiven entsteht jedoch eine reaktive Gliose (Vernarbung durch einsprossende Gliazellen) mit einer nicht mehr remittierenden klinischen Symptomatik. Aufgrund der T-Zell-Invasion in die entzündlichen Infiltrate im ZNS ist davon auszugehen, dass die Autoimmunreaktion

durch T-Zellen vermittelt wird [23]. Infolge der fortschreitenden plaqueartigen Schädigung des ZNS kommt es zu neuronalen Defiziten in multiplen neurologischen Systemen in Form von sensiblen Störungen wie Sehstörungen, Parästhesien, Pallästhesien, Hypästhesien, gestörte Propriozeption und motorische Ausfälle wie Paresen, Reflexanhebungen (z.B. Babinski-Reflex), Plegien, Ataxie, Störung der Blasen- und Mastdarmfunktion bis hin zum Atemstillstand mit infauster Prognose [24].

3.2 Riech- und Schmeckstörungen als Krankheitssymptom bei Multipler Sklerose

Aufgrund der neuronalen Schädigung des ZNS durch die MS zeigt die Erkrankung eine große Spannbreite neurologischer Symptome motorischer und sensibler Qualität: häufig beginnt die MS mit Paresen (44 %), einer Sehstörung (ON 33 %), Parästhesien in den Extremitäten, Schwindel (17%) [25] oder mit motorischen Ausfällen [26, 2]. Nicht selten tritt das Lhermitte-Zeichen auf: Bei Beugung des Nackens bildet sich eine temporäre plötzlich auftretende Parästhesie im Sinne eines als elektrisierend geschilderten Gefühls in den Rücken und in die Extremitäten ausstrahlend, welches sogleich wieder verschwindet [27].

Die Diagnose MS wird mit Hilfe der McDonald-Kriterien durch klinische Untersuchung [28], Liquorpunktion und dessen labormedizinische Untersuchung [29] sowie mittels der Magnetresonanztomographie [30] gestellt. Näheres wird hierzu im Anhang erläutert.

Der Verlauf der MS lässt sich gut durch den Expanded Disability Status Scale (EDSS) beschreiben, der den neuronalen Status der Erkrankten darstellt (siehe Methodik). Hierbei fehlt jedoch eine Einordnung des Riech- und Schmeckvermögens der Patienten, da die Schädigung des Riech- und Schmeckvermögens bei MS bisher wenig Eingang in die wissenschaftliche Forschung gefunden hat.

In der Vergangenheit gab es Hinweise darauf, dass sich im Laufe der Progression der Erkrankung die Riechfähigkeit bei Patienten verschlechtert [31, 32]. Ferner treten bei diversen anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise bei Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer, Riechstörungen auf, die in diesen Fällen gut belegt

sind [33, 34, 35, 36]. Bei der MS konnten Riechstörungen in 15 % bis 38 % der Fälle nachgewiesen werden, jedoch gestaltet sich aufgrund der unterschiedlichen methodischen Herangehensweise der Studienautoren ein Vergleich als schwierig [37, 38, 39]. Die in den Kliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und für Neurologie der Universitätsmedizin Charité ab 2009 von der Forschungsgruppe um Göktas durchgeführten Studien zeigten eine Hyposmie (Riechminderung) in 44 % der Fälle (Kontrollgruppe 6,6 %) [40] und in 16 % der Fälle eine Hypogeusie (Geschmacksminderung) (Kontrollgruppe 5 %) [41]. Riech- und Schmeckstörungen gingen mit einem im Volumen verringerten Bulbus olfactorius einher, dessen Volumen wiederum mit der Anzahl und der Größe der MS-bedingten Läsionen im Riechhirn korrelierte (Volumen: $r=-0,37$, $p<0,05$; Anzahl Läsionen: $r=-0,034$, $p<0,05$) [42]. Eine Verschlechterung des EDSS bedingte eine Abnahme des Riechhirnvolumens ($r=-0,37$, $p<0,05$), des SDI-Wertes ($r=-0,54$, $p=0,006$) und des I-Wertes ($r=-0,37$, $p=0,03$). Außerdem war es möglich, eine inverse Korrelation zwischen TST-Wert (Ausdruck des Geschmackssinnes) und dem Volumen sowie der Anzahl der Läsionen im Riechhirn nachzuweisen (Volumen: $r=-0,52$, $p=0,01$; Anzahl Läsionen: $r=-0,49$, $p=0,02$) [43].

Die Datenlage zu Riech- und Schmeckstörungen bei MS ist zur Zeit noch gering und heterogen. So konnten Rolet et al. Riechstörungen bei einer Probandengruppe von 50 MS Patienten unter Einsatz von Sniffin' Sticks nachweisen [44]. 40 % der untersuchten Probanden waren im Schwellentest, 18 % im Diskriminationstest und 10 % im Identifikationstest hyposmisch. Auch der Forschungsgruppe um Silva gelang es, allerdings per Brief Smell Identification Test (ein Screeningtest der University of Pennsylvania), eine Hyposmie in 11 % der Fälle, gegenüber 3 % in der gesunden Kontrollgruppe nachzuweisen (153 MS-Patienten, 165 Patienten in der Kontrollgruppe) [45]. Kostic et al. wiesen Riechstörungen in einem 61 Patienten umfassenden Probandenkollektiv in 43 % der Fälle nach, die mit Beeinträchtigungen der kognitiven Fähigkeiten einhergingen [46]. Lutterotti et al. veröffentlichten 2012 ihre Daten mit dem Ergebnis, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv Hyposmien in allen Teilbereichen des SDI diagnostiziert wurden [47]. 2003 beschrieb die Arbeitsgruppe um Benatru fünf Patienten, die bei Auftreten akuter Schübe, unter Ageusie (Verlust des Geschmackssinnes) litten [48]. Die auftretenden Schmeckstörungen verbesserten sich jedoch unter Gabe von Corticosteroiden beziehungsweise bei Abklingen der Schübe.

3.3 Neuroanatomie des Riechens und des Schmeckens

In der etwa 6 cm² großen Riechschleimhaut (Regio olfactoria), die sich im Dach der Nasenhöhle befindet, liegen in einem mehrreihigen Epithel die Sinneszellen (olfaktorische Neurone), zusammen mit Stütz- und Basalzellen, aus denen immer wieder neue olfaktorische Neurone hervorgehen [49, 50]. Die Riechzellen sind umgeben von hochprismatischen Stützzellen, die untereinander und mit den Riechzellen durch tight junctions verbunden sind und somit eine Barriere zum Cavum nasi bilden. Die Stützzellen tragen Mikrovilli und auf ihrer zum Cavum nasi zugewandten Seite befindet sich eine von den Bowman-Drüsen sezernierte Muzinschicht. Diese Muzinschicht dient dem Schutz des Riechepithels, indem es u. a. Immunglobuline (Typ A und M) enthält, sowie einen Schutz vor Austrocknung bietet. Außerdem enthält es spezielle Proteine, die den Transport der olfaktorischen Liganden zu den Rezeptoren der Riechzellen sicherstellen. In der Muzinschicht gelöste Calcium-, Natrium, Kalium- und Chloridionen sind außerdem an der bei Bindung des Liganden entstehenden Signalkaskade beteiligt [51].

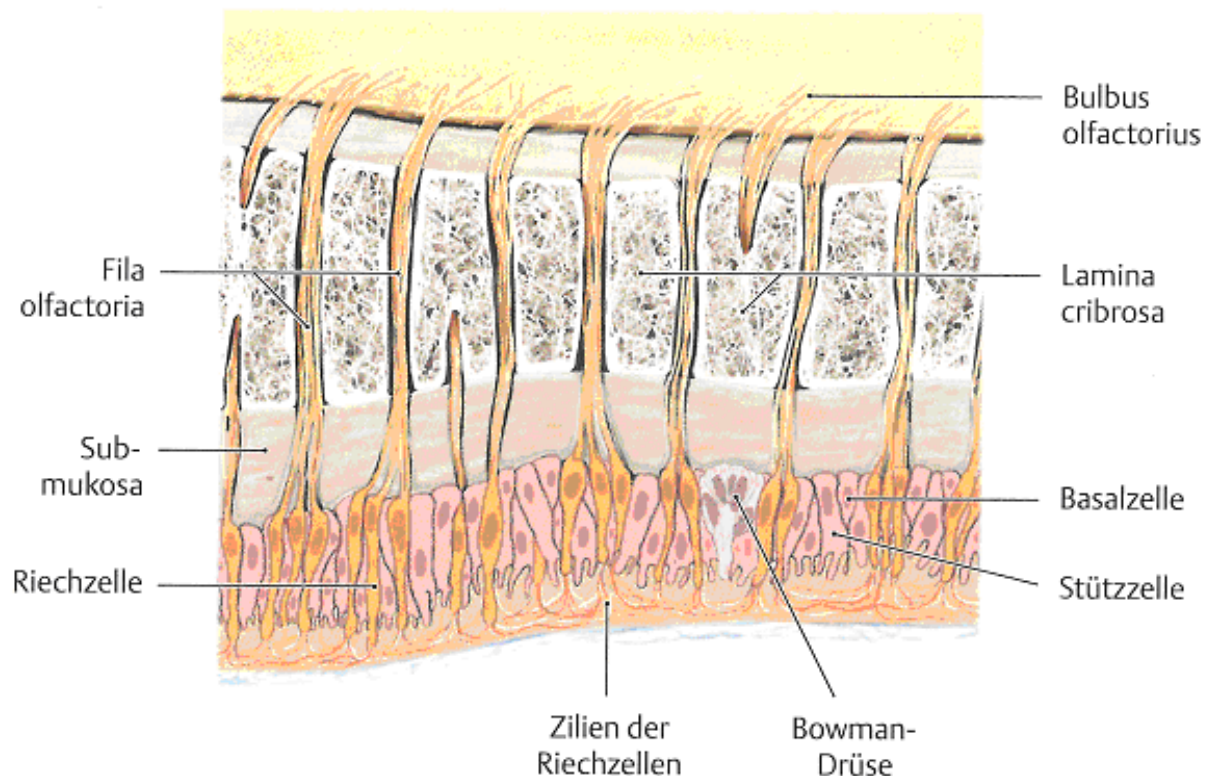


Abb. 2: Aufbau der Riechschleimhaut [54].

Die Fortsätze der bipolaren Nervenzellen, die sich aus der Riechschleimhaut erheben und entlang der Stützzellen an die Epitheloberfläche ziehen ragen mit ihren bis zu 20 Kinozilien in die der Riechschleimhaut aufliegende Muzinschicht. Die Kinozilien enthalten Chemorezeptoren, an den die für die jeweiligen Odeure spezifischen Liganden andocken können.

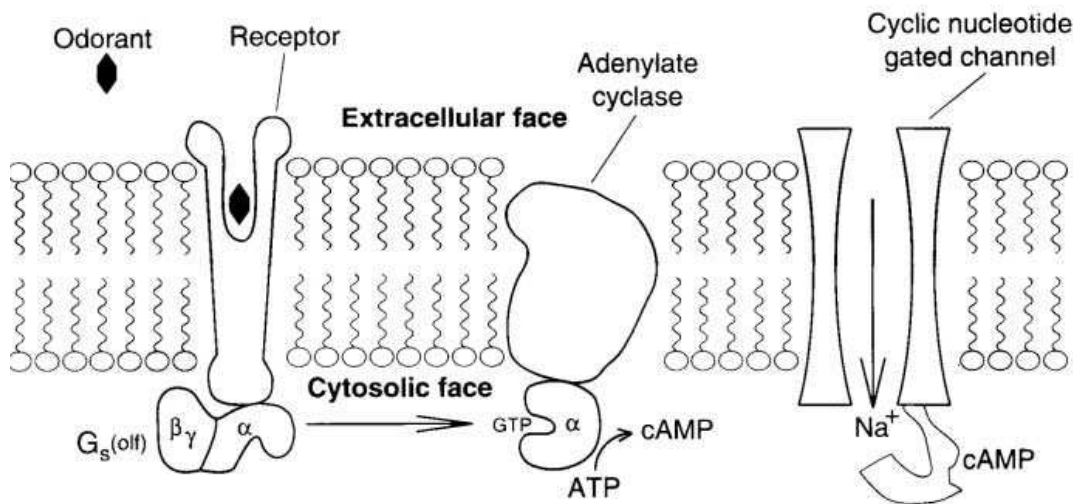


Abb. 3: Transmembrandomänen einer bipolaren Nervenzelle der Riechschleimhaut [52]

Für jede Riechzelle ist ein Rezeptortyp spezifisch, so dass jede olfaktorische Nervenzelle für einen Rezeptortyp exprimiert. Beim Menschen sind mittlerweile über 350 Gene bekannt, die für olfaktorische Rezeptoren codieren, wie die Forschergruppe um Buck und Axel nachweisen konnten [53]. Dies bedeutet, dass beim Menschen der Nachweis von über 350 Rezeptoren von Duftstoffen gelungen ist, hingegen sind in Laborversuchen bei Ratten und Mäusen über 1000 Gene die für Rezeptoren codieren erwiesen [54].

Der Chemorezeptor einer olfaktorischen Nervenzelle besteht aus einer Aminosäurekette mit sieben Transmembrandomänen mit intra- und extrazellulären Anteilen. An die extrazellulären Domänen lagert sich der Ligand an und aktiviert somit in der Nervenzelle G-Proteine [52]. Durch die Aktivierung der G-Proteine erfolgt die Depolarisation der primären Nervenzelle und es entsteht somit ein olfaktorisch evoziertes elektrisches Potential [55]. Die so evozierten elektrischen Potentiale werden über die Axone der Sinneszellen, die sich jeweils bündeln und durch die Lamina

cribrosa des Siebbeines ziehen, als Fila olfactoria zum Bulbus olfactorius geleitet und treffen in den sogenannten Glomeruli aufeinander [56]. Die unterschiedliche Aktivierung der Glomeruli in ihrer Intensität, sowie die zeitliche Abfolge ist duftspezifisch. Die einzelnen Axone der Fila olfactoria sind Teil des zentralen Nervensystems und von der olfaktorischen Glia umgeben [58].

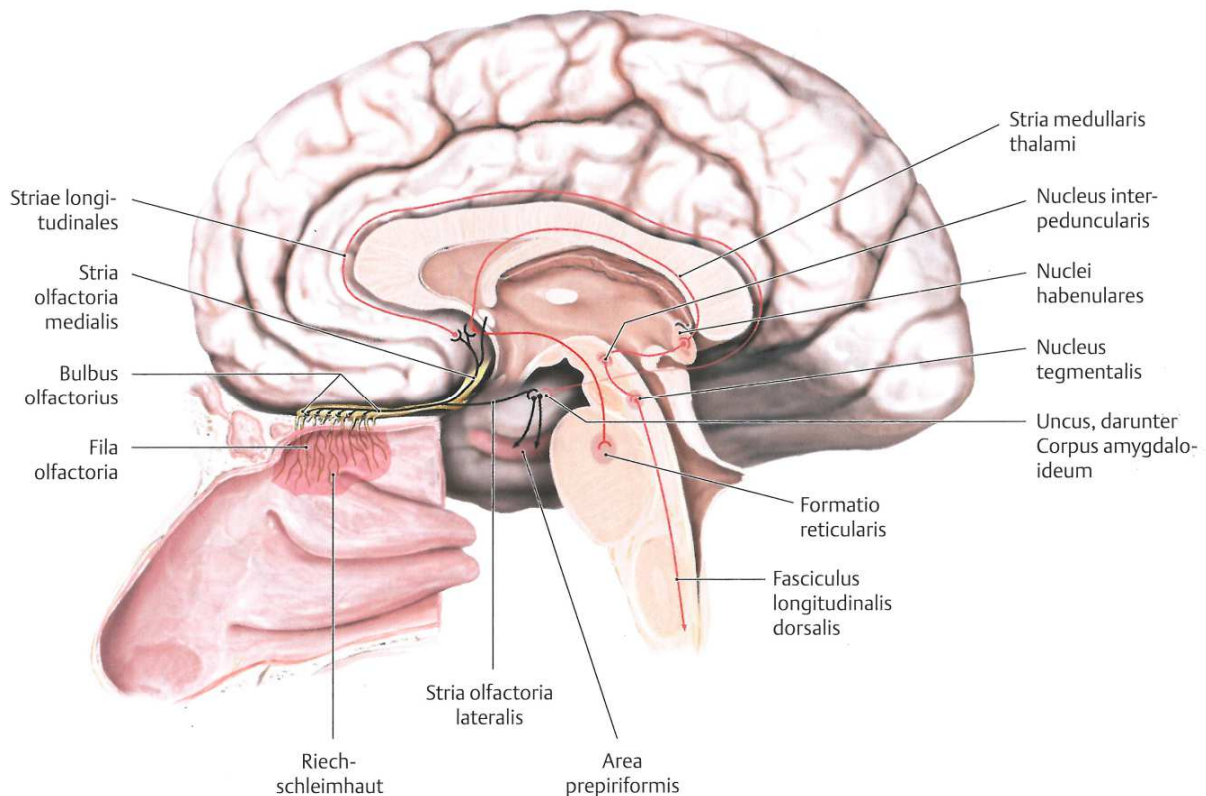


Abb. 4: Querschnitt der Nase und Verlauf der Riechbahn [57].

Im Bulbus olfactorius (primärer olfaktorischer Cortex), der eine kolbenförmige Erweiterung des Tractus olfactorius darstellt und dem Telencephalon angehört, erfolgt die synaptische Umschaltung vom ersten auf das zweite Neuron, eine Mitralzelle. Die olfaktorischen Potentiale passieren die Substantia perforata anterior, um von dort zum größten Teil über die Stria olfactoria lateralis in den sekundären olfaktorischen Cortex weitergeleitet zu werden: Nucleus olfactorius anterior, Tuberculum olfactorium, Cortex piriformis, Cortex entorhinalis, Regio periamygdalaris des Temporallappens und Corpus amygdaloideum. Ein kleinerer Anteil zieht separat als rudimentäre intermediäre Fasern in das Tuberculum olfactorium. Die Stria olfactoria medialis, als dritter Faseranteil von der Substantia perforata anterior ausgehend, projiziert zum einen in die Nuclei areae

septalis, sowie über Umschaltung auf ein drittes Neuron in das limbische System. Ein dritter Faseranteil wird im Nucleus olfactorius anterior auf die kontralaterale Seite verschaltet und mit efferenten Faseranteilen kombiniert (Modulationsfunktion) [59].

Die in den sekundären olfaktorischen Cortex verschalteten olfaktorischen Potentiale werden sodann in den tertiären olfaktorischen Cortex weitergeleitet. Hier erfolgt die Weiterverarbeitung im orbitofrontalen Cortex, Hippocampus, Thalamus, Cortex insularis, Gyrus cinguli und in den hypothalamischen Kernen und den Basalganglien, die alle miteinander interagieren [60, 61, 62]. Die für diese Studie grundlegende Identifikation und Diskriminierung von Gerüchen wird laut Untersuchungen von Albrecht und Wiesmann im orbitofrontalen Cortex ausgeführt [63].

Der Geschmack wird über die Geschmacksknospen der Zunge, des Palatum molle und des Pharynx bis hin zum Hypopharynx wahrgenommen. Die Geschmacksknospen der Zunge lagern sich zu drei verschiedenen Papillen zusammen: Papillae fungiformes (pilzförmig), Papillae foliatae (blattförmig) und Papillae vallatae (Wallpapillen). Darüber hinaus existieren die Papillae filiformes, deren fadenförmige Anatomie dem Tastsinn dienen und keine gustatorische Funktion aufweisen. Sie imponieren durch ihre raue Struktur, die der Zunge ihre charakteristische Morphologie verleiht und sind die zahlenmäßig vorherrschende Art der Zungenpapillen [64]. Jede Geschmacksknospe besteht aus circa 20-50 verschiedenen Zellen, die sich zu einer Knospe mit einer zentralen Grube, dem Geschmacksporus zusammenlagern. Die Fortsätze (Microvilli) der Sinneszellen ragen in den Geschmacksporus hinein und befinden sich in einer Muzinschicht. Das Andocken der Geschmacksstoffe erfolgt nach Diffusion durch die Muzinschicht an den Chemorezeptoren, welche sich an der Oberfläche der Microvilli befinden [65]. Der Mensch kann die verschiedenen Geschmacksempfindungen süß, sauer, salzig, bitter und umami mittels der sekundären Sinneszellen wahrnehmen. Die früher propagierte gustatorische Topographie der Zunge (Beispiel: Zungenspitze entspräche Geschmacksqualität süß), die heutzutage fälschlicherweise noch vereinzelt in Lehrbüchern zu finden ist, gilt als widerlegt. Die Geschmacksknospen, die zwar in unterschiedlicher Dichte über die Zunge verteilt sind, bilden jedoch keine speziellen gustatorischen Areale mit Detektion spezieller Geschmacksrichtungen aus, so dass alle Geschmacksrichtungen in allen Bereichen der Zunge detektiert werden. Das Empfinden

für Bitterstoffe wird zusätzlich zur eigentlichen Zungenoberfläche auch am Übergang zum Zungengrund bis hin zur Epiglottis detektiert [66, 64].

Die somatoafferente Reizweiterleitung erfolgt vornehmlich über die Chorda tympani des N. facialis (vordere zwei Drittel der Zunge) [64, 67]. Die verschiedenen Nervenfasern der Chorda tympani innervieren die Zellen der Geschmacksknospen, wobei viele Geschmackszellen derselben wie auch unterschiedlicher Knospen auf eine Nervenfasern projizieren. Die Verschaltung erfolgt nach Passage des Ganglion submandibulare im Ganglion geniculi und endet im Nucleus salivatorius superior [64] und wird sodann an den Nucleus tractus solitarii weiterverschaltet. Das hintere Zungendrittel wird durch den N. glossopharyngeus innerviert, der im Ganglion inferius verschaltet wird und im Nucleus tractus solitarii endet [68]. Einen kleinen Anteil der Geschmackswahrnehmung hat zusätzlich der N. vagus, der besonders die epiglottisnahen Geschmacksknospen innerviert [67], und analog zum N. glossopharyngeus verschaltet wird [68]. Im Folgenden werden die Reize aller drei genannten Hirnnerven durch den in der Medulla oblongata befindlichen Nucleus tractus solitarii zum Thalamus (Nucleus ventralis posteromedialis) und anschließend in den primären und in den sekundären gustatorischen Kortex projiziert [64].

3.4 Ziel der Studie

Das Ziel dieser als longitudinale Studie anzusehenden Untersuchung ist es, herauszufinden, ob die Progression der Multiplen Sklerose bei Patienten mit einer Verschlechterung des Riech- und oder Schmeckvermögens einhergeht. Das primäre Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Charité wurde 2009 eingeholt und 2013 erfolgte ein erweiterter Neuantrag für diese Studie auf der Grundlage von retro- und prospektiv zu erhebenden Daten, der ebenfalls genehmigt wurde.

4. Methodik

Im Jahre 2009 führte die Arbeitsgruppe um Göktas, Dahlslett und Olze Untersuchungen durch, um eine Korrelation des Riechhirnvolumens, des Volumens des Bulbus olfactorius und des Riech- und Geschmackssinnes mit der Anzahl und Größe der MS-Läsionen im ZNS nachzuweisen.

20 Patienten konnten nachverfolgt und 2013 für diese Studie rekrutiert werden. Es ist beachtenswert, dass die Patienten sich bereiterklärten, sich erneut auf aufwendige Untersuchungen einzulassen, da bei einigen Patienten die Krankheit weiter fortgeschritten war und die Patienten durch Behinderungen gezeichnet waren, die den teilweise weiten Weg in die Charité erschwerten (längste Distanz: Amsterdam-Berlin). Letztlich lag die Compliance der Patienten bei etwa 40 %.

Es wurden 15 Frauen und fünf Männer mit MS, teils mit vorangegangener ON untersucht. Die ON, die damals teils als klinisch isoliertes Symptom, teils als Erstsymptom einer MS statthatte, stellte sich im Laufe der letzten Jahre bei den Patienten als manifeste MS heraus. 16 MS-Patienten waren durch einen schubförmig remittierenden Krankheitsverlauf und vier MS-Patienten durch einen primär progredienten Verlauf gekennzeichnet. Alle Patienten wurden individuell medikamentös und studiengerecht behandelt. Das Patientenalter lag zwischen 26 und 67 Jahren (Mittelwert: 42 Jahre). Die Patienten wurden erneut mittels eines Informationsblattes und eines Gespräches über die Studie, deren Ablauf, Risiken, den jederzeit möglichen Abbruch sowie über den Datenschutz aufgeklärt und haben ihr Einverständnis in schriftlicher Form erklärt. Nach positivem Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Charité erfolgte die Durchführung der Studie.

Vor Untersuchungsbeginn wurden die Patienten gebeten, mittels visueller Analogskala zwischen null und zehn ihr Riech- und Schmeckvermögen einzuschätzen, wobei der Wert null keinem und zehn einem hervorragendem Riech- bzw. Schmeckvermögen entsprach.

4.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Wichtigstes Einschlusskriterium war die Diagnose Multiple Sklerose nach den McDonald-Kriterien [28]. Die Probanden mussten in der geistigen und körperlichen Lage sein, das Ziel und den Ablauf der Studie zu verstehen und der Teilnahme zuzustimmen. Dazu wurden Aufklärungsbögen mit allen relevanten Informationen erläutert und ausgehändigt und die Patienten unterschrieben bei Zustimmung die Einverständniserklärungen.

Als Ausschlusskriterium wurde ein Patientenalter unter 18 und über 70 Jahren festgesetzt. Riechstörungen anderer Genese (beispielsweise sinunasal, postinfektiös, posttraumatisch) und eine bestehende Schwangerschaft führten zum Ausschluss aus der longitudinalen Verlaufsbeobachtung. Patienten, die innerhalb von drei Monaten vor Durchführung der Untersuchungen mit Kortikosteroiden behandelt wurden, wurden ebenfalls ausgeschlossen, um eine Beeinflussung des Riechvermögens durch Kortikosteroide auszuschließen [69]. Außerdem galten eine unklare Anamnese und eine verminderte Krankheitseinsicht als Ausschlusskriterien. Patienten, die nicht für eine magnetresonanztomographische Untersuchung zugelassene Metallimplantate (auch Herzschrittmacher) trugen, sowie Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt, instabiler Angina pectoris sowie Apoplex (jeweils innerhalb von 14 Tagen vor der Untersuchung) wurden gleichermaßen ausgeschlossen; ferner wurden Patienten nach stattgehabtem operativen Eingriff (innerhalb von vier Wochen vor der Untersuchung) nicht in das Kollektiv aufgenommen.

4.2 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Der Expanded Disability Status Scale (EDSS) ist die klinische Standarduntersuchung zur Ermittlung des Schweregrades der MS und wird auf einer Skala von null bis zehn wiedergegeben. Der Ergebniswert Null beschreibt einen neuropathologisch unauffälligen und damit klinisch gesunden Patienten, zehn wiederum den Tod durch MS [70]. Zur Erfassung des neurologischen Status des funktionellen Systems erfolgte die Untersuchung der Reflexe, der Pyramidenbahnen, des Kleinhirns (Ataxie und daraus resultierende Behinderung), des Sensoriums (Pallästhesie, Graphästhesie, Sensibilität

der Haut) und des Hirnstammes (Nystagmus der Augen, Doppelbilder, Fazialisparese, Dysarthrie, verminderter Lidschluss, Schluckbeschwerden). Darüber hinaus wurde der Visus bestimmt, Skotome detektiert, die Blasen- und Mastdarmfunktion und zerebrale Funktionen erfragt, Stimmungsschwankungen, Fatigue, Demenz, Verwirrtheit und die Orientierung in Raum und Zeit erfasst [71].

4.3 Beck Depressions Inventar (BDI)

Durch den Beck Depressions Inventar (BDI) kann eine eventuell vorhandene Depression eines Patienten diagnostiziert und der Schweregrad ermittelt werden. Bei diesem subjektiven Testverfahren ist man auf die Compliance der Patienten angewiesen, da der BDI aus einem 21 Fragen umfassenden Katalog mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten besteht, die die Patienten unter Selbsteinschätzung ihres seelischen und körperlichen Zustandes ehrlich beantworten müssen. Die Reliabilität (Zuverlässigkeit) des BDI liegt bei über 0,88, die Validität (Gültigkeit) liegt zwischen 0,79 und 0,89. Werte zwischen 11 und 17 weisen auf eine milde Depression, Werte über 18 auf eine manifeste Depression hin. [72, 73]

Bei der ursprünglichen Rekrutierung der Patienten im Jahre 2009 galt ein BDI von maximal 14 Punkten als Einschlussgrenze [74]. Patienten, die bei der vorliegenden longitudinalen Studie mittlerweile einen höheren BDI aufwiesen, wurden nicht ausgeschlossen.

4.4 Mini-Mental-State-Examination (MMSE)

Die Mini-Mental-State-Examination (MMSE) ist ein Test zur Ermittlung kognitiver Defizite. Sie wird regelmäßig als Screeningtest zur Diagnose von Morbus Alzheimer und demenzieller Erkrankungen eingesetzt, kann jedoch durch eine vorhandene Depression negativ beeinflusst werden. Die MMSE beinhaltet 30 Fragen bzw. Aufgaben, welche sieben verschiedene Bereiche abdecken: zeitliche und räumliche Orientierung, das Wiedergeben dreier Worte, Aufmerksamkeit und Kopfrechnen,

erneute Erinnerung der drei Worte, Sprache und Abzeichnen einer Zeichnung. Für jede erfolgreich absolvierte Frage bzw. Aufgabe wird ein Punkt vergeben, die zu einem Gesamtwert summiert werden. Werte von 24 bis 30 weisen auf keinerlei kognitive Einschränkungen hin. Werte zwischen 23 und 18 weisen auf leichte kognitive Einschränkungen und Werte unter 18 weisen auf schwere kognitive Einschränkungen hin [75].

Bei der ursprünglichen Rekrutierung der Patienten galt ein MMSE-Wert von mindestens 24 Punkten als Einschlussgrenze. Patienten, die bei dieser longitudinalen Studie mittlerweile einen niedrigeren MMSE-Wert aufwiesen, wurden nicht ausgeschlossen [74].

4.5 Endonasale Endoskopie

Die endonasale Endoskopie erfolgte mit einem starren 30° abgewinkeltem Endoskop mit 4 mm Durchmesser. Diese Untersuchung dient dem Ausschluss pathologischer Veränderungen der Anatomie der Nase, wie beispielsweise einem Zustand nach Trauma, Rhinitis oder Rhinosinusitis, vermehrtem Sekretfluss oder Blutungen, Hinweis auf allergische Reaktionen, Nasenmuschelhyperplasie, Septumdeviation, Raumforderungen (gutartige wie beispielsweise im Rahmen einer chronisch-polypösen Rhinosinusitis und bösartige wie zum Beispiel einem Ästhesioneuroblastom des Riechareals) und nachfolgender verminderter endonasaler Luftdurchgängigkeit, welche zu einer Hyposmie führen können [76].

4.6 Orthonasale Olfaktometrie (SDI-Testung)

Zur Feststellung des Riechvermögens der in die Studie inkludierten Patienten wurde eine Riechtestung der Patienten mit Riechstiften (Sniffin' Sticks) der Firma Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland, durchgeführt. Hierbei wurden drei verschiedene Riechfähigkeiten getestet: Schwellentestung, Diskriminationstestung und Identifikationstestung. Die Reliabilität liegt bei 0,72 [77, 78]. Vor Testbeginn wurden den Patienten die Augen mit einer lichtundurchlässigen und randdichten Augenbinde

verbunden. Die Verschlusskappen der Sniffin' Sticks wurden durch den Untersucher entfernt und die riechende Spitze der Sniffin' Sticks zur Nasenöffnung des Patienten geführt.

Der Schwellentest dient dazu, zu erkennen, ab welcher Intensität Duftstoffe (hier n-Butanol) wahrgenommen werden. Es wurden den Patienten jeweils 16 Stifte in linear aufsteigender Reihe ab 4 % in einem Verdünnungsverhältnis von 1:2 dargeboten. Pro dargebotenen riechenden Stift wurden zwei nichtriechende Stifte (mit Lösungsmittel) gereicht. Bei erfolgter Identifikation des riechenden Stiftes durch den Patienten war der erste Umkehrpunkt bestimmt, so dass daraufhin die Konzentration erniedrigt wurde, bis die Patienten keinen Geruch mehr wahrnahmen (zweiter Umkehrpunkt). Es wurden sieben Umkehrpunkte bestimmt und der Durchschnitt der letzten vier Umkehrpunkte ergab den Schwellen-Wert (S-Wert).

Danach erfolgte der Diskriminationstest. Es wurden jeweils 16 Testungen mit je drei Stiften durchgeführt. Pro Testung enthielten zwei Stifte den gleichen und ein Stift einen anderen Duftstoff. Der Patient musste erkennen, welcher Stift des jeweiligen Triplets anders roch. Durch Summation der richtig erkannten Triplets (pro Triplett ein Punkt) wurde der Diskriminations-Wert (D-Wert) ermittelt.

Zuletzt wurde der Identifikationstest durchgeführt: Es wurden jeweils 16 Stifte, deren Gerüche aus dem alltäglichen Leben als bekannt vorausgesetzt werden durften, den Patienten dargeboten. Die Patienten mussten aus vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten (Multiple-Choice-Verfahren) die richtige Geruchsqualität auswählen (beispielsweise Banane).

Nach Ermittlung des Identifikations-Wertes (I-Wertes) und Addition mit S und D wurde der SDI (engl. TDI) ermittelt **[79]**.

Es konnte maximal ein SDI von 48 erreicht werden. Generell ist von einer Normosmie auszugehen, wenn ein SDI von 31 erreicht oder überschritten wurde. Bei einem Wert von 30 bis einschließlich 16 ist von einer Hyposmie und bei einem Wert unter 16 ist von einer funktionellen Anosmie auszugehen **[80]**. Die Ergebnisse wurden altersspezifisch

ausgewertet, was bedeutet, dass nur bei einem Patientenalter zwischen 21 und 40 Jahren oben genannte Grenzen gelten. Bei einem Patientenalter zwischen 41 und 50 Jahren liegt eine Hyposmie vor, wenn ein SDI-Wert von 28 Punkten unterschritten wird. Patienten im Alter von 51 bis 60 Jahren sind als hyposmisch einzustufen bei einem SDI-Wert von weniger als 27 Punkten und bei einem Alter zwischen 61 und 70 Jahren bei einem SDI-Wert unter 25 Punkten [77].



Abb 5: Sniffin' Sticks der Firma Burghart und Augenbinde

4.7 Objektive Olfaktometrie mittels Olfaktometer

Die objektive Olfaktometrie mittels Olfaktometer (OM 2/S Olfaktometer der Firma Burghart Messtechnik GmbH, D-Wedel) diente der objektiven Erfassung des Riechvermögens durch Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale (OEP) mittels Elektroenzephalogramm (EEG). Für diese Versuchsreihe eignen sich besonders die Stoffe Phenylethylalkohol, Schwefelwasserstoff und Kohlenstoffdioxid. Der nach Rosenöl riechende PEA wird von Probanden in der Regel als angenehmer Stimulus

empfundene und wurde in unserer Studie in 5-Vol.-%iger Konzentration eingesetzt. PEA ist in niedriger Konzentration ein rein olfaktorischer Stimulus, reizt jedoch in höheren Konzentrationen auch den Nervus trigeminus. Schwefelwasserstoff reizt das olfaktorische System und wurde in 0,0001-Vol.-%iger Konzentration verabreicht. Mit diesem Gas assoziieren die Probanden den Geruch nach faulen Eiern. Es wird folglich im Gegensatz zu PEA eine negative Assoziation geweckt. Der Trigeminusreizstoff Kohlenstoffdioxid wurde in 40-Vol.-%iger Konzentration verabreicht und löst einen intranasalen Schmerzreiz aus. Die abwechselnde Gabe der Duftstoffe erfolgte in einem Intervall von 30 s für jeweils 200 ms unter konstantem 37° Celsius und 75 % feuchtem Luftstrom (7,5 l pro Minute) durch alternierend im rechten beziehungsweise linken Nasenloch platziertem Tubus. Jeder Duft- bzw. Reizstoff wurde zehnmal pro Nasenloch appliziert. Gleichzeitig erfolgten vom Schädel die Ableitung der OEP mittels EEG von fünf verschiedenen Messpunkten (Fz, Cz, Pz, FP1, FP2) und weiteren Referenzpunkten (Mastoid rechts und links, A1 und A2 für rechtes und linkes Ohrläppchen und frontal oberhalb des rechten Auges). Die Patienten sollten sich ruhig verhalten und möglichst bewegungsarm verharren. Die Aufmerksamkeit (Vigilanzstabilisierung) der Patienten wurde durch ein einfaches, speziell für die Untersuchung zugeschnittenes Computerspiel und durch die Herstellung relativer Ruhe im Untersuchungsraum sichergestellt. Die Messung der hauptsächlichlichen Negativität erfolgte 200-700 ms nach Reizgabe und die Messung der hauptsächlichlichen Positivität 300-800 ms nach Reizgabe [81, 82, 83]. Die Auswertung der Ableitungen erfolgte mit dem Programm „EpEvaluate 4.2.3“ der Firma Burghart Messtechnik GmbH, D-Wedel, nach den Leitlinien der „Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., Bonn.



Abb. 6: Olfaktometer der Firma Burghart

4.8 Gustometrie

Die Gustometrie (Taste-Strips-Test) diente der Untersuchung des Geschmackssinns der Patienten. Hierbei wurden Taste Strips der Firma Burghart Messtechnik GmbH, D-Wedel, benutzt, die die Geschmacksrichtungen süß, sauer, salzig und bitter in jeweils vier unterschiedlichen aufsteigenden Konzentrationen beinhalteten. Zusätzlich wurden den Patienten zwei geschmacksneutrale (so genannte blinde) Teststreifen dargereicht, um Falschaussagen seitens der Patienten zu erfassen (Kontrollstreifen). Die Taste Strips wurden auf die Zunge gelegt und mit Speichel benetzt. Eine globale Hypogeusie (Geschmacksminderung) ist bei weniger als neun von 16 richtig erkannten Taste Strips zu diagnostizieren [84].



Abb 7: Taste Strips in den einzelnen Aufbewahrungsbehältnissen und Entnahmepinzette der Firma Burghart

4.9 Statistische Analyse der ermittelten Daten

Die Beschreibung der Untersuchung der Probanden erfasst das Alter, die Dauer der MS-Erkrankung und die zeitliche Differenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Außerdem werden das Geschlecht der Probanden und die jeweiligen Verlaufsformen der MS, an denen die Probanden leiden, dargestellt.

In der folgenden Beschreibung der Untersuchungsergebnisse werden jeweils der Mittelwert (Mw) und die Standardabweichung ($\pm Sd$) angegeben, wenn die Variablen eine Normalverteilung aufwiesen. Bei nicht normalverteilten Variablen erfolgt die Angabe in Streuungsmaßen: 25. Perzentil, Median und 75. Perzentil. In beiden Fällen werden zusätzlich Minimal- und Maximalwerte angegeben. Die Beschreibung von kategorialen Variablen erfolgt in relativen Häufigkeiten.

Die medizinischen Zielgrößen (Alter, Krankheitsdauer, SDI, S, D, I, TST, EDSS, BDI, MMSE, Anzahl der erlittenen Schübe, Selbsteinschätzung des Riechvermögens und Erkrankungsdauer) werden zu Beginn und zum Ende der Studie deskriptiv dargestellt. Da die Verteilung der einzelnen Parameter sehr unterschiedlich (normal und nicht normal verteilt) ist, die Maßzahlen nichtsdestotrotz Vergleiche ermöglichen sollen, werden in der folgenden Tabelle –zusätzlich zur später folgenden Beschreibung der Ergebnisse– jeweils die Maßzahlen Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, 25. Perzentile, Median, 75. Perzentile und Maximum angegeben.

Die Untersuchung auf Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Dabei wiesen folgende Variablen Normalverteilung auf: SDI, S, D, I, TST und die Erkrankungsdauer. Alle anderen Variablen (Alter, Anzahl der Schübe, EDSS, BDI, MMSE und die Selbsteinschätzung des eigenen Riechvermögens der Probanden) wiesen hingegen keine Normalverteilung auf. Um die Zielgrößen miteinander zu vergleichen und auf Unterschiede zwischen den Werten zu prüfen, wurden für normalverteilte Variablen t-Tests für verbundene Stichproben und für nicht normalverteilte Variablen Wilcoxon-Tests verwendet. Zusammenhänge zwischen den einzelnen nicht normalverteilten Werten wurden mittels Spearman-Korrelation untersucht. Das Signifikanzniveau (p-Wert) wurde auf 5 % festgelegt und auf eine Korrektur für Mehrfachtestungen verzichtet. Die Probandenanzahl beträgt $n=20$. Eine Power von 80 % kann bei dieser Fallzahl nur erreicht werden, wenn die Effektgröße (Mittelwert bzw. Standardabweichung der Differenz) mindestens 0,66 beträgt. Die Effektgrößen der Zielgrößen, die einen Vergleich zu Beginn und Ende der Studie mittels t-Test ermöglichen liegen zwischen 0 und 0,528. Die Power der Studie ist somit als klein zu werten. Die Ergebnisse der Studie sind als explorativ anzusehen.

Die statistische Auswertung der Daten und die Gestaltung der Graphen erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 19 der Firma IBM, US-Armonk.

5. Ergebnisse

Im Folgenden werden die in der zweiten Messreihe gewonnenen Daten der Patienten den Daten der ersten Messreihe gegenübergestellt und analysiert.

	Probanden	Mittelwert	Sd	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
SDI	20	30,6	5	23	26,5	30,5	34,8	39
Zweitunters.	20	30,8	5,7	19	27,5	33	35	38
S	20	6,6	1,9	3	5	6,8	8	10
	20	7,9	2,9	3	6	8	9	13
D	20	11,8	2,6	6	10,5	12	14	15
	20	11,8	2,4	6	10	12	13,5	16
I	20	12,4	2,2	8	10,5	12,5	14	16
	20	11,1	2,5	4	10,5	12	13	13
TST	10	9,2	5,6	3	6	8	12	22
	19	10,3	3,1	4	9	11	12	15
VAS								
Riechen	15	7,1	1,5	4	6	7	8	9
	20	7,7	1,8	3	7	8	9	10

Tabelle 1: Messergebnisse der durchgeführten Riech- und Schmecktestungen: In farblich nicht hinterlegten Zeilen sind die Werte der ersten Untersuchung und im grau hinterlegten Bereich die Werte der zweiten Untersuchung dargestellt. Jeweils Anzahl der Probanden, Messergebnisse im arithmetischen Mittel, Standardabweichung (Sd), Minimum, Perzentile (25, 50 und 75 %) und Maximum.

5.1.1 Patientenalter und Anzahl der Patienten und Krankheitsdauer

In dieser Studie wurden 20 Patienten im Alter von 23 bis 67 Jahren über einen Zeitraum von 2009 bis 2011 erstuntersucht und einer Zweituntersuchung im Jahre 2013 unterzogen. Das mittlere Alter (Median) der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 44 Jahre (34,4/47,4) und zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung 47,1 Jahre (37,5/50,5).

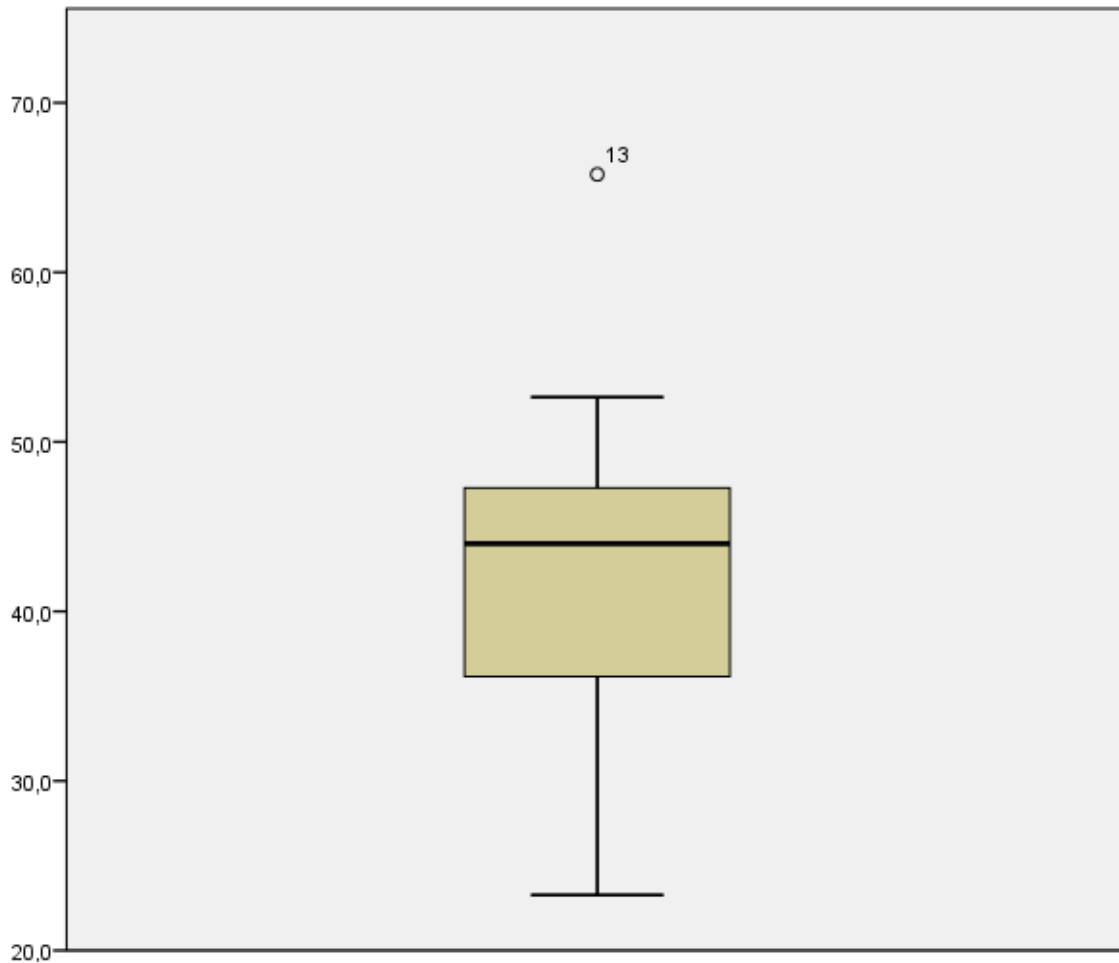


Abb. 8: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in den Jahren 2009 bis 2011. x-Achse: Patienten der Erstuntersuchung, y-Achse: Alter der Patienten

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Durchschnitt seit 6,2 Jahren ($\pm 7,8$) an MS erkrankt (2013 9,3 Jahre), das Minimum betrug null Jahre, das Maximum 31 Jahre (2013 zwei und 33 Jahre). Es wurden 15 Frauen (75 %) und 5 Männer (25 %) untersucht.

Die MS manifestiert sich, wie in der Einleitung beschrieben, in verschiedenen Verlaufsformen. In dem hier longitudinal untersuchten Patientenkollektiv litten 80 % der Patienten (16) an einer schubförmig-remittierenden Verlaufsform einer MS. 20 % aller Probanden (4) waren an einer primär-progredienten Form der MS erkrankt. Insgesamt erlitten 35 % aller Probanden (7) als Erstsymptom eine Optikusneuritis. Bei sechs Probanden wurde im Laufe der Erkrankung die Diagnose schubförmig-remittierende

MS und bei 1 Probanden die Diagnose primär-progrediente MS gestellt. Diese Patienten sind somit in die erstgenannten Verlaufsformen mit eingerechnet.

Es wurden, wie eingangs erläutert, nur Patienten untersucht, deren Riechstörung erwiesenermaßen keiner anderen Genese als der MS zugehörig war, sowie bei Ausschluss einer Kortikosteroidtherapie innerhalb der letzten drei Monate vor Untersuchungsdurchführung.

5.1.2 Anzahl Schübe

Die Anzahl der erlittenen Schübe wurde erst zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung erhoben und bezieht sich auf den gesamten Krankheitsverlauf. Patienten erlitten im Median 2 Schübe (1/6). Das Minimum lag bei einem und das Maximum bei 15 Schüben.

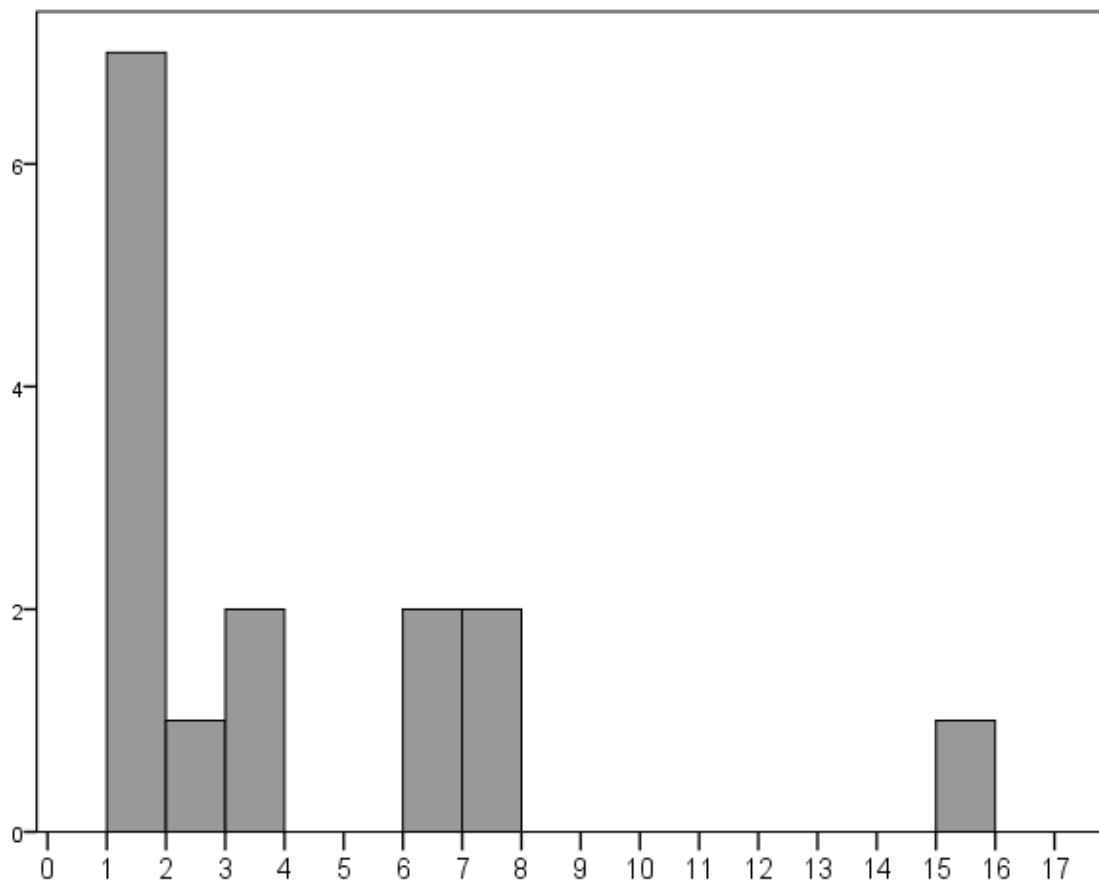


Abb. 9: Häufigkeiten stattgehabter Schübe der Probanden zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung.

x-Achse: Anzahl der Patienten, y-Achse: Anzahl stattgehabter Schübe

5.1.3 Expanded Disability Status Scale

Der den Schweregrad der MS beschreibende EDSS verringerte sich im Median von 1,5 (1/2,8) auf 1,3 (1/3) Punkte, analog dazu erhöhte sich das Minimum von null zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung auf den Wert 1, der Maximalwert blieb konstant bei einem Wert von 7,5 Punkten ($p=0,17$). Die große Mehrheit von 11 Patienten (55 %) erfuhr keine dauerhafte Veränderung ihres neurologischen Status, so dass ihr EDSS konstant blieb, wohingegen sich bei sieben Patienten (35 %) eine Progression der MS einhergehend mit einer Zunahme des EDSS einstellte. Bei 2 Patienten (10 %) gelang es, eine Remission der MS zu diagnostizieren (sinkender EDSS).

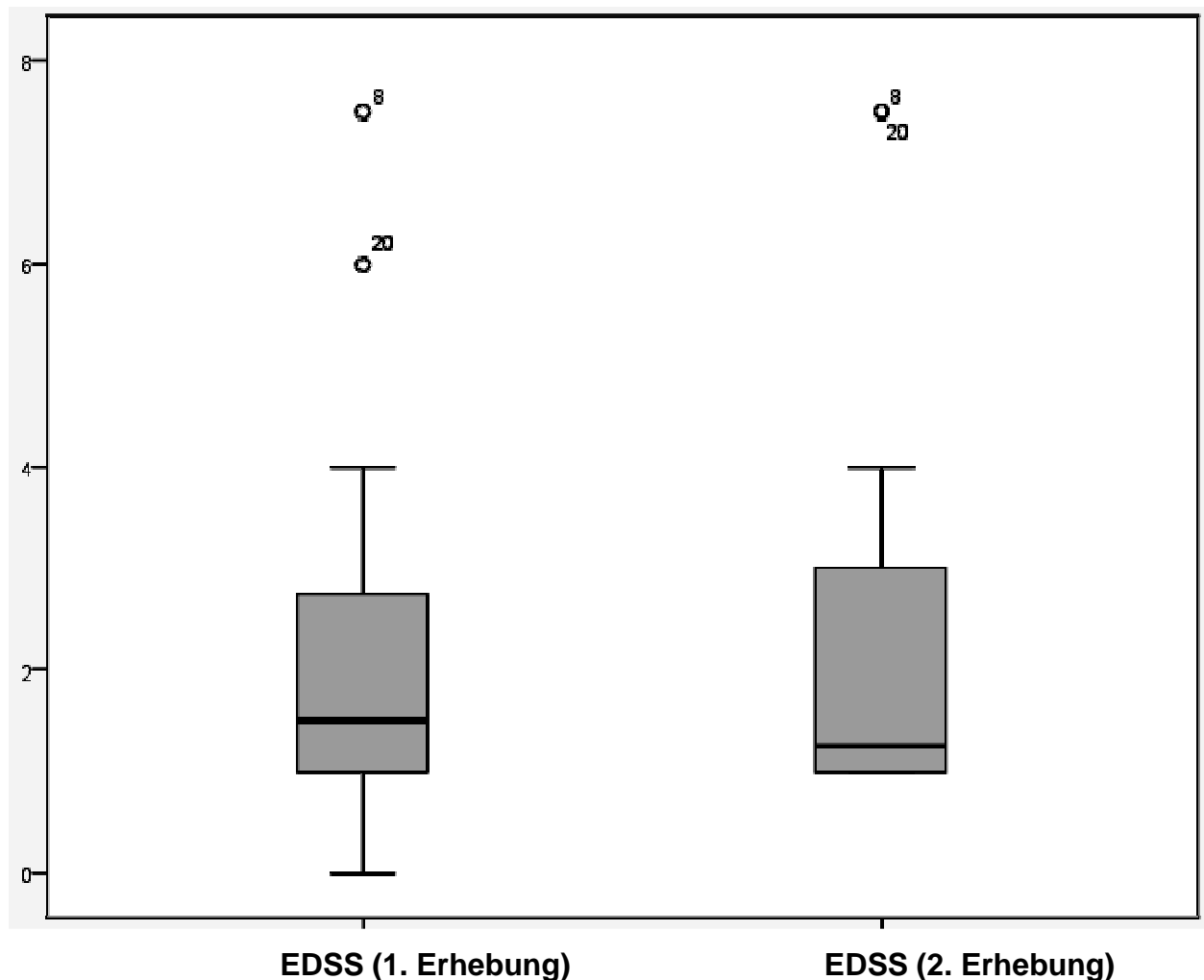


Abb. 10: Veränderung des EDSS von Erstuntersuchung zur Zweituntersuchung.
x-Achse: Werte der beiden Erhebungen, y-Achse: EDSS-Score; $p=0,17$

5.1.4 Beck Depressions Inventar

Der BDI-Wert, der den psychischen Zustand der Patienten beschreibt, erfuhr eine Erhöhung von 3 Punkten (2/10) auf 7 Punkte (2/9) ($p=0,78$). Dies bedeutet eine Verschlechterung des psychischen Zustandes der Probanden. Das Minimum sank sogar von 1 auf 0 Punkte, wobei sich der Maximalwert von 14 auf 22 Punkte sehr stark erhöhte. Das Signifikanzniveau wird hier deutlich überschritten, so dass das Ergebnis statistisch wenig relevant ist.

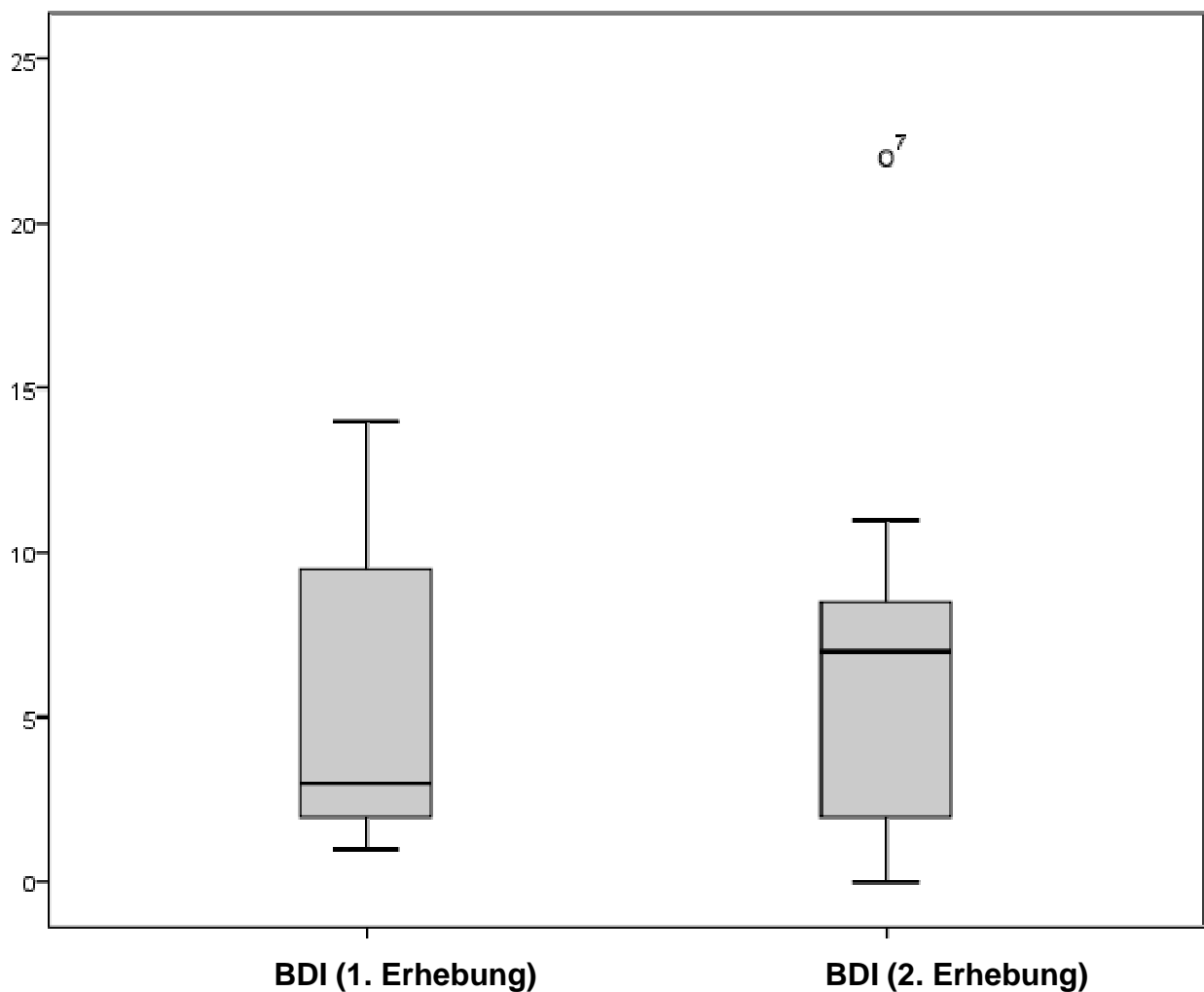


Abb. 11: Veränderung des BDI von Erstuntersuchung zur Zweituntersuchung.

x-Achse: Werte der 1. und 2. Erhebung, y-Achse: BDI-Score; $p=0,78$

5.1.5 Mini Mental State Examination

Die kognitiven Fähigkeiten, die mithilfe der MMSE erfasst werden, blieben im Median konstant bei 29 Punkten (28/30). Das Maximum blieb konstant bei 30, wohingegen der Minimalwert sich von 27 auf 22 Punkte verminderte ($p=0,86$).

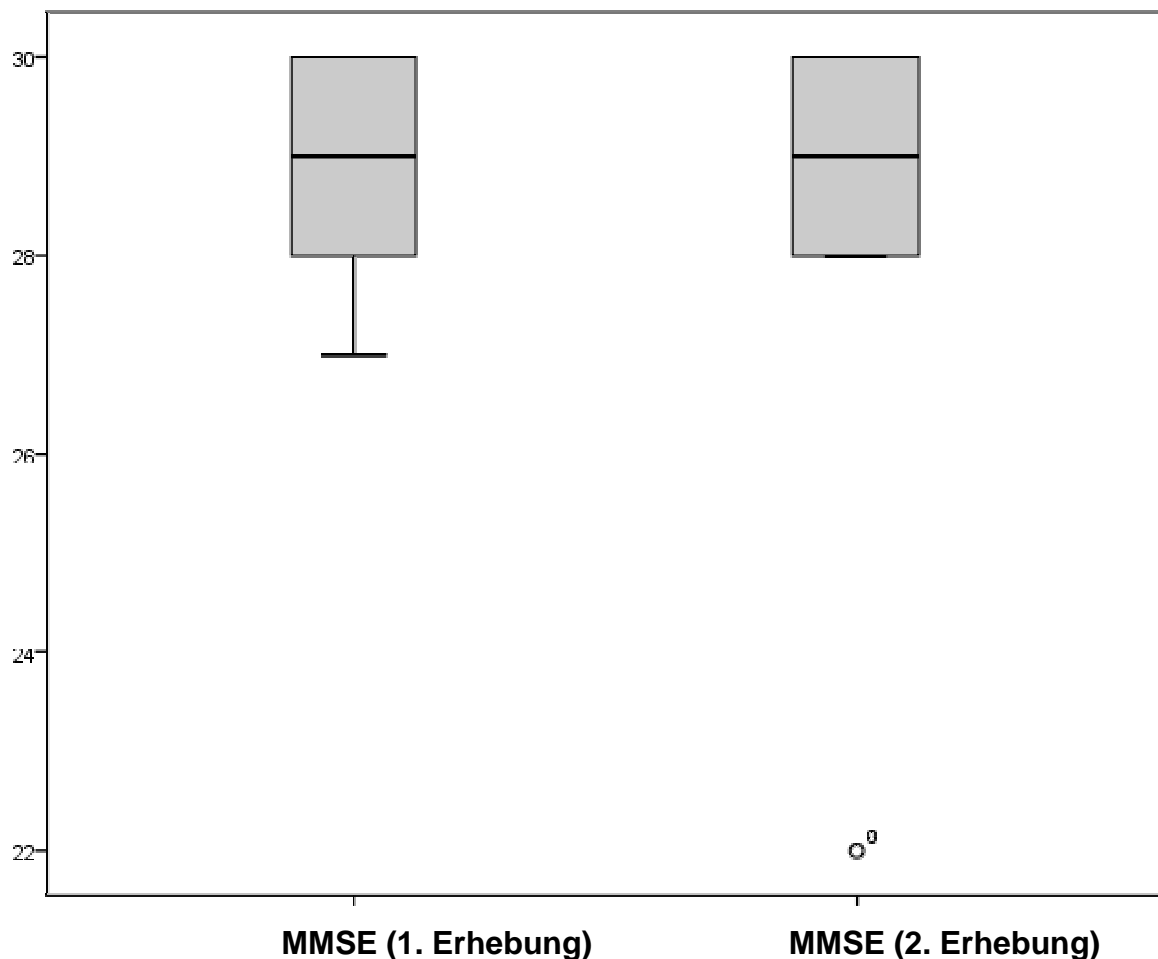


Abb. 12: Veränderung des MMSE von Erstuntersuchung zur Zweituntersuchung.

x-Achse: Werte der 1. und 2. Erhebung, y-Achse: MMSE-Score; $p=0,86$

5.1.6 Selbsteinschätzung des Geruchssinnes

Zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung schätzten die Probanden im Median ihren Geruchssinn um einen Punkt besser ein als zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Der Wert stieg von 7 (6/8) auf 8 (7/9) ($p=0,1$). Das Minimum sank von 4 Punkten auf 3 und der Maximalwert stieg von 9 auf 10 Punkte.

5.1.7 SDI und Einzelwerte

Das Riechvermögen der Patienten, bestehend aus dem Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert, stieg im Laufe der Zeit von 30,6 Punkte (± 5) auf 30,8 Punkte ($\pm 5,7$). Somit war zu beiden Untersuchungszeitpunkten das Patientenkollektiv im Median als normosmisch zu bewerten. Das Minimum sank von 23 auf 19 und das Maximum von 39 auf 38 Punkte. Hierbei konnte eine Tendenz zu einer starken Korrelation zwischen den jeweiligen Summenwerten aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert für Gerüche gemessen werden ($p=0,0003$ und $r=0,73$), was bedeutet, dass hohe SDI-Werte zu Beginn der Untersuchung mit hohen Werten zum Ende einhergehen. Zum Zeitpunkt der ersten Messung konnten unter Berücksichtigung der altersbedingt abnehmenden Riechfähigkeit 7 Patienten (35 %) mit Hyposmie und 13 Patienten (65 %) mit Normosmie diagnostiziert werden. Der Anteil der Normosmiker erhöhte sich zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung auf 14 (70 %), der der Hyposmiker sank auf 6 (30 %). Anosmiker befanden sich zu keinem Zeitpunkt unter den Probanden.

Bei Herausrechnen der Beeinflussung der Riechfähigkeit durch das Alter sind 10 Patienten (50 %) als hyposmisch einzustufen, die somit einen SDI-Wert unter 31 Punkten aufwiesen. Zum Vergleich wies die in der ersten Messung mit den an MS erkrankten Probanden verglichene Kontrollgruppe nur 6,6 % Hyposmiker (2 von 30 Probanden) auf, womit die überwiegende Anzahl der Probanden normosmisch war. Auch hier litt kein Proband an Anosmie.

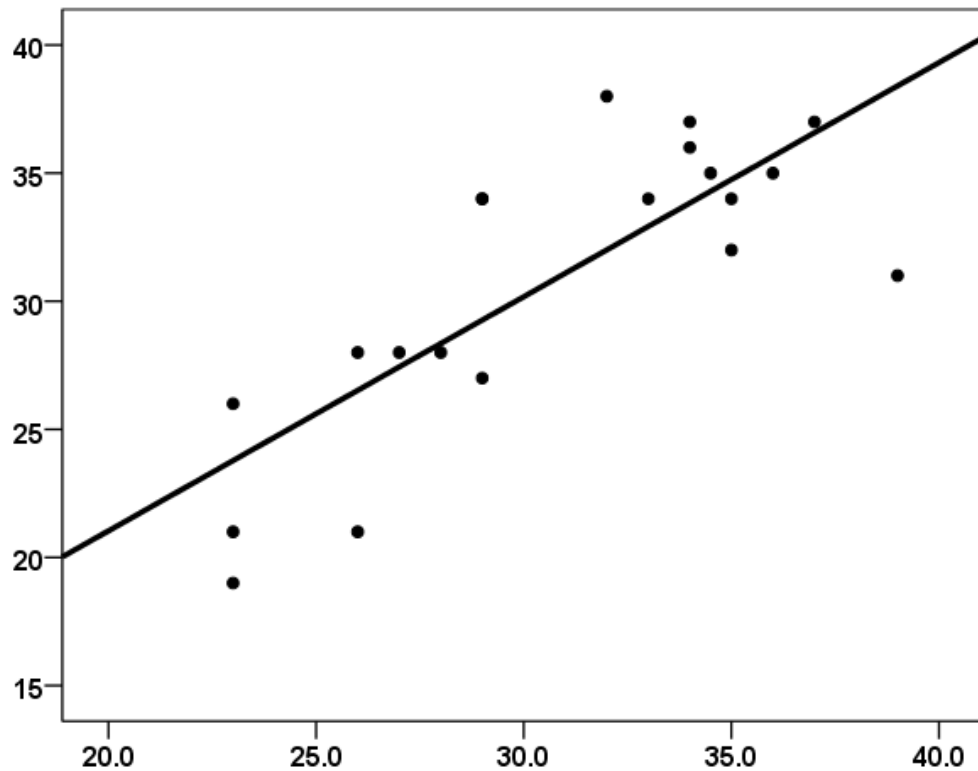


Abb. 13: Vergleich der SDI-Werte. x-Achse: SDI Erstuntersuchung, y-Achse: SDI Zweituntersuchung;
 $p=0,0003$ $r=0,73$

Der S-Wert stieg von 6,6 ($\pm 1,9$) auf 7,9 ($\pm 2,9$) Punkte. Das Minimum blieb über die Jahre konstant bei 3 Punkten, wohingegen sich das Maximum um 1 Punkt von 8 auf 9 Punkte verbesserte. Auch wurde eine mittlere Korrelation ($p=0,02$ und $r=0,53$) zwischen den Schwellenwerten zu Beginn und zum Ende der Studie entdeckt.

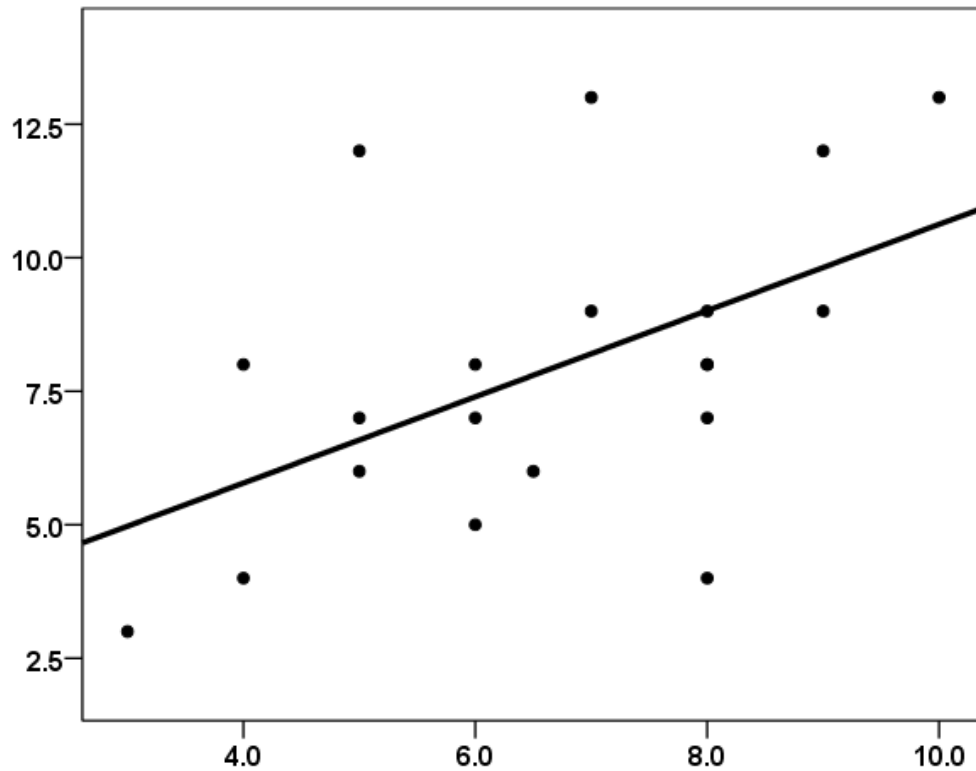


Abb. 14: Vergleich der S-Werte. x-Achse: S Erstuntersuchung, y-Achse: S Zweituntersuchung;
 $p=0,02$ $r=0,53$

Der Diskriminations-Wert blieb konstant bei 11,8 Punkten, jedoch stieg die Standardabweichung leicht von $\pm 2,4$ Punkten in der Erstuntersuchung auf $\pm 2,6$ in der Zweituntersuchung. Das Minimum blieb konstant bei 6 Punkten und das Maximum reduzierte sich leicht von 14 auf 13,5 Punkte. Hier zeigt sich lediglich eine schwache Korrelation ($p=0,15$ und $r=0,34$) zwischen den gemessenen Werten der ersten und zweiten Untersuchung.

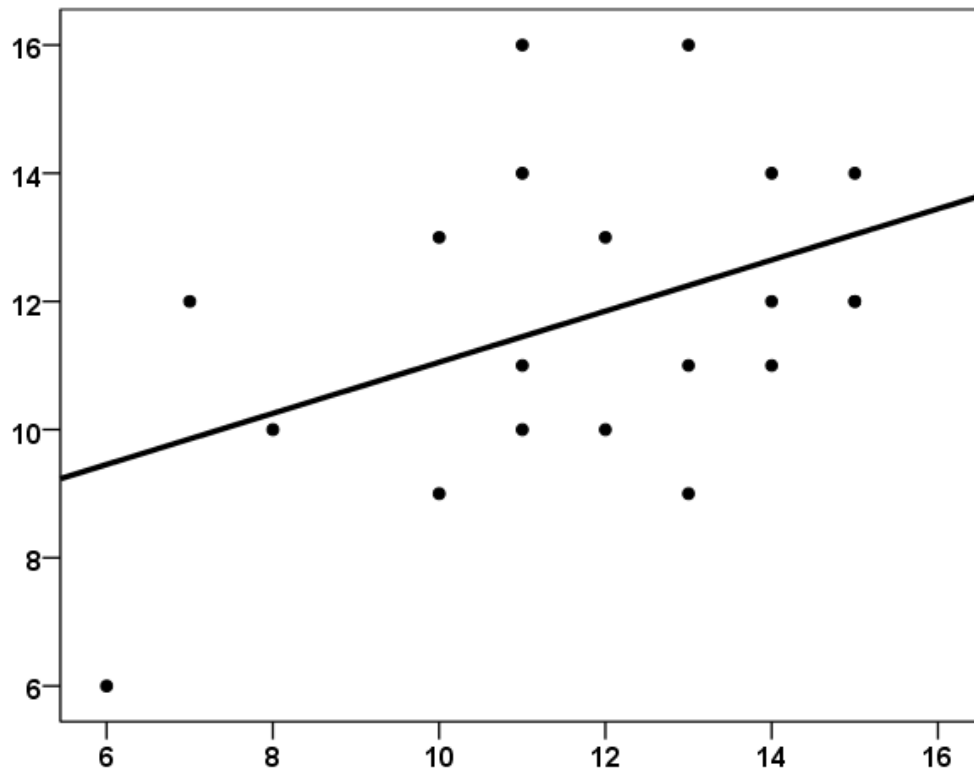


Abb. 15: Vergleich der D-Werte. x-Achse: D Erstuntersuchung, y-Achse: D Zweituntersuchung;
 $p=0,15$ $r=0,34$

Hingegen sank der I-Wert von 12,4 ($\pm 2,2$) auf 11,1 ($\pm 2,5$) Punkte. Das Minimum verschlechterte sich stark von 8 auf 4 Punkte und das Maximum von 16 auf 13 Punkte. Hier zeigt sich eine mittlere Korrelation ($p=0,04$ und $r=0,45$) zwischen den Werten der Erst- und Zweituntersuchung.

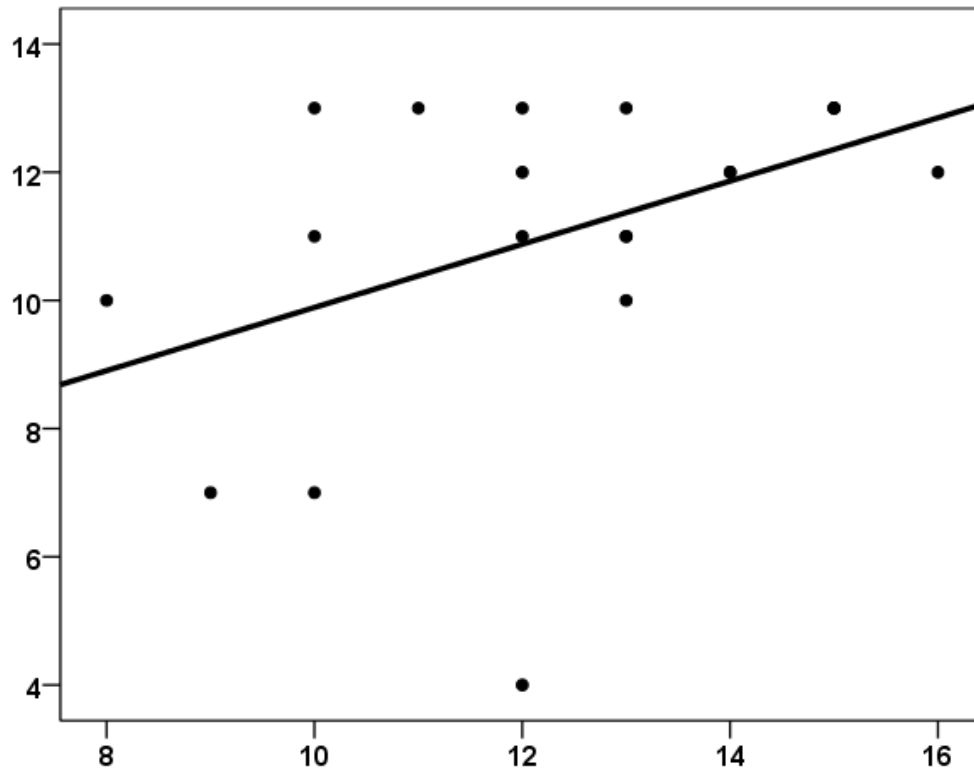


Abb. 16: Vergleich der I-Werte. x-Achse: I Erstuntersuchung, y-Achse: I Zweituntersuchung; $p=0,04$ $r=0,45$

5.1.8 Taste-Strips-Test

Aufgrund der Tatsache, dass zu Beginn der Studie nicht alle Probanden diesem Testverfahren unterzogen worden waren, konnten nur zehn Patienten miteinander verglichen werden.

Der durchschnittliche Wert des Taste-Strips-Tests, der die korrekt erkannten Geschmacksqualitäten süß, sauer, salzig und bitter abbildet, lag zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei 9,2 ($\pm 5,6$) und zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung bei 10,6 ($\pm 2,6$) Punkten. Er erfuhr somit eine Erhöhung um 1,4 Punkte. Das Patientenkollektiv war somit im Median als normogeusisch einzustufen. Das Minimum lag 2009 bei 3, 2013 bei 6 Punkten und der Maximalwert sank von 22 auf 15 Punkte. Es zeigt sich eine mittlere Korrelation zwischen den Werten der Erst- und Zweituntersuchung ($p=0,25$ und $r=0,41$). Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung litten 50 % (5) der hier nachuntersuchten Probanden an einer Hypogeusie (entsprechend weniger als 9 richtig erkannte Taste Strips). In dieser Untergruppe verbesserten sich 3 Patienten (33,3 %) longitudinal zur

Normogeusie und es gab keine Patienten deren Geschmacksvermögen hypogeusisch wurde; zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung wiesen nur 2 (20%) Patienten eine Hypogeusie auf. Die gesunde Kontrollgruppe der ersten Untersuchung zeigte eine Hypogeusie in 5 % der Fälle. Die Patienten, die eine Hypogeusie in der zweiten Erhebung aufwiesen, identifizierten am seltensten saure Taste Strips (50 % nicht erkannte), gefolgt von bitteren (25 % nicht erkannt). Hingegen wurden nur 7,5 % der süßen und 10 % der salzigen Taste Strips nicht erkannt.

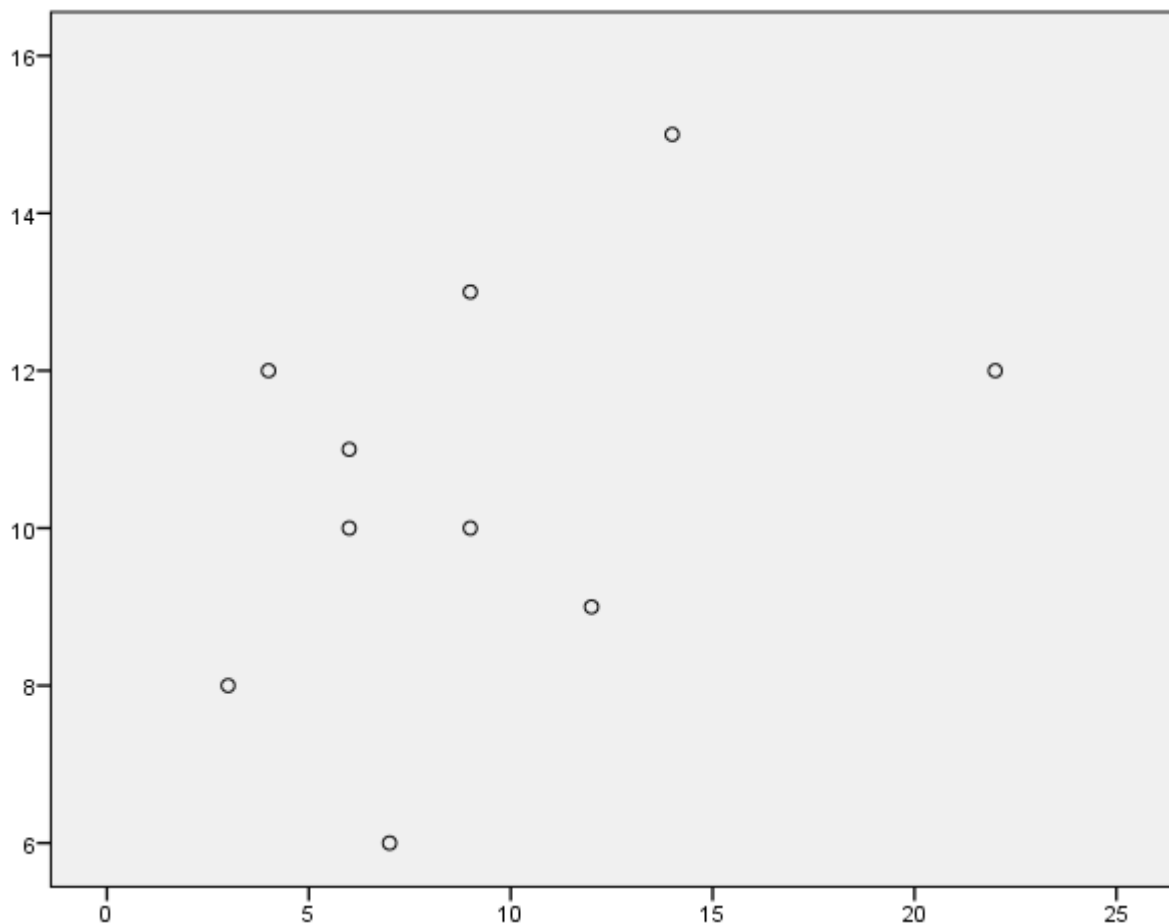


Abb. 17: Vergleich der TST-Werte. x-Achse: TST Erstuntersuchung, y-Achse: TST Zweituntersuchung; $p=0,25$ $r=0,41$

5.1.9 Objektive Olfaktometrie und Gegenüberstellung mit SDI

Aus der abgebildeten Tabelle (s. Tabelle 1) können die Ergebnisse der objektiven Olfaktometrie mittels Olfaktometer entnommen werden. Die gemessenen Potentiale wurden in drei Qualitäten eingeteilt: positiv, unsicher und kein Potential. Eindeutig evozierte Potentiale wurden als positiv gezählt. Signale, die aufgrund von Artefakten wie z. B. durch faziale Mitbewegung nicht eindeutig waren, wurden als unsicher gewertet. Pro Patient existieren sechs verschiedene Potentiale analog zu den zwei applizierten Geruchsstoffen (Phenylethylalkohol und Schwefelwasserstoff) und dem Trigemulusreiz (Kohlenstoffdioxid) je Nasenloch (rechts und links). Es kommt mitunter zu größeren Diskrepanzen zwischen den gemessenen SDI-Werten und den Messungen der objektiven Olfaktometrie, so dass diese in dieser Studie als nicht hinreichend aussagekräftig erschien.

Patient	Positives	unsicheres	kein Potential	SDI	Trigeminus
1	3	1		35	positiv
2	4			27	positiv
3	3	1		35	unsicher
4	1	3		38	unsicher
5		2	2	34	positiv
6	2	1	1	34	positiv
7	3	1		37	kein
8	1	3		28	positiv
9		4		37	positiv
10	2	1	1	31	unsicher
11	2	1	1	21	positiv
12	1	2	1	28	positiv
13	2	1	1	36	unsicher
14		3	1	34	positiv
15	2	2		32	positiv
16	2	2		26	unsicher
17	2	1	1	34	positiv
18	2	1	1	21	positiv
19	2	1	1	28	positiv
20	2	1	1	19	positiv

Tabelle 2: Ergebnisse der objektiven Olfaktometrie: Wertung der Potentiale der jeweiligen Geruchsqualitäten und Nasenseite in Gegenüberstellung zum SDI. Unterteilung in olfaktorische und trigeminale Potentiale mit jeweils positivem, unsicherem und keinem ableitbarem Potential.

5.1.10 Endonasale Endoskopie

Es konnten nur geringe, die Ventilation kaum beeinträchtigende nasale Auffälligkeiten nachgewiesen werden: dazu zählen dezente Septumdeviationen und eine benigne Schleimhauthyperplasie bei einem Patienten.

5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse zeigen eine starke negative Korrelation zwischen Δ TST und Δ EDSS: $p=0,004$ und $r=-0,81$ und es wurde eine gegenseitige Assoziation von Δ D und Δ TST identifiziert ($p= 0,03$ und $r=0,68$), was bedeutet, dass eine Verschlechterung des neurologischen Zustandes der Patienten mit einem sich verschlechternden Geschmackssinn sowie mit einer Abnahme der Fähigkeit, Gerüche zu unterscheiden, einherging. Außerdem ist ein Hinweis auf die Beeinflussung der Veränderung des D-Wertes durch die Anzahl der Schübe vorhanden: $p=0,07$ und $r=-0,48$. Hier zeigt sich eine mittlere negative Korrelation.

Es gelang, eine schwache negative Korrelation zwischen Δ EDSS und Δ SDI ($r=0,25$) und zwischen Δ EDSS und Δ I ($r=0,24$) zu erkennen, was darauf hindeutet, dass ein sich verschlechternder neurologischer Status (ansteigender EDSS) mit einem sich verschlechternden Riechvermögen und sich verschlechternder Identifikationsfähigkeit von Gerüchen einhergeht. Jedoch gelang es nicht, Korrelationen zwischen Δ EDSS und Δ S und Δ D nachzuweisen.

	Δ EDSS/ Δ SDI	Δ EDSS/ Δ S	Δ EDSS/ Δ D	Δ EDSS/ Δ I
r	-0,25	-0,13	0,07	-0,24
p	0,29	0,56	0,77	0,31

Tabelle 3: Signifikanz p und Korellation r der jew. Verläufe (Δ) von EDSS, SDI und der Einzelwerte

Den Patienten gelang es, ihr Riechvermögen gut einzuschätzen: hierzu wurde Δ VAS-Riechen (Veränderung der Selbsteinschätzung des Riechvermögens über die Zeit 2009-2013) bestimmt und in Korrelation zu Δ SDI (Veränderung des Riechvermögens über die Zeit 2009-2013) gesetzt: $p=0,07$ und $r= 0,47$. Eine mittlere Korrelation ist

erkennbar. Dies unterstreicht auch der neue VAS-Riech-Wert (Selbsteinschätzung des Riechvermögens) in Korrelation zu dem neuen SDI-Wert ($r=0,59$ $p=0,07$). In beiden Fällen wird jeweils eine mittlere Korrelation zwischen den Werten gemessen.

Einen Hinweis auf die Möglichkeit des Rückschlusses der Aktivität der MS könnte der aktuelle EDSS-Wert in Relation zum aktuellen SDI-Wert der Nachuntersuchung bieten: $p=0,03$ und $r=-0,5$. Es zeigt sich eine mittlere negative Korrelation. Dies wird durch die negative Korrelation von EDSS-neu und S-neu ($p=0,36$ und $r=-0,47$) und analog hierzu durch die Korrelation von EDSS-neu und D-neu ($p=0,07$ und $r=0,41$) unterstützt. Die Korrelationen der jeweils verglichenen Werte befinden sich im mittleren Bereich.

6. Diskussion

Aufbauend auf vereinzelt publizierten Publikationen und die genannten Studien aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Charité, die eine Beeinträchtigung des Riech- und Schmeckvermögens von Patienten, die an Multipler Sklerose erkrankt sind, nahelegen [40, 41, 42, 43], wurden longitudinale Verlaufsuntersuchungen der damals untersuchten Patienten durchgeführt. Die Arbeitsgruppe um Göktas, Dahlslett, Harms und Olze untersuchte hierbei 36 MS-Patienten (25 Frauen und 11 Männer, im Alter von 22 bis 65 Jahren), 12 Patienten (5 Frauen, 7 Männer, im Alter von 25 bis 48 Jahren) mit Neuritis nervi optici und Verdacht auf MS sowie 9 Patienten (7 Frauen, 2 Männer, im Alter von 45 bis 65 Jahren) die an Neuromyelitis optica erkrankt waren. Die gewonnenen Untersuchungsergebnisse wurden mit einer gesunden Kontrollgruppe, bestehend aus 20 Frauen und 10 Männern, verglichen, die in Alter, Geschlecht und Nikotinabusus dem Kollektiv der MS-Patienten gleich. Über die bereits ausführlich beschriebenen Testverfahren hinaus, die zu beiden Untersuchungszeitpunkten durchgeführt worden sind, erfasste die Arbeitsgruppe um Göktas erstmals mittels Magnetresonanztomographie das Volumen der Bulbi olfactorii und des Riechhirns aller Probanden, sowie die Anzahl und das Volumen der MS-bedingten Läsionen. Die gemessenen Parameter wurden sodann in Beziehung zueinander gesetzt und statistisch ausgewertet.

In der medizinischen Forschung wurden Beobachtungen zum Auftreten von Riech- und oder Schmeckstörungen als klinische Begleitsymptome bei MS-Patienten gemacht. Daraus ergab sich die Veranlassung, longitudinale Studien über Riech- und Schmeckstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose durchzuführen. Ferner vermochten diverse Forschungsgruppen eine Reduktion der Riech- und Schmeckfähigkeiten bei Probanden nachzuweisen, die an anderen neurodegenerativen Erkrankungen leiden, wie zum Beispiel Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson [33, 35]. Insbesondere war es möglich, das Auftreten einer Hyposmie oder Hypogeusie als Frühsymptom von neurodegenerativen Erkrankungen zu detektieren; besondere klinische Relevanz hat hierbei die Abnahme der Riech- und Schmeckfähigkeiten als um Jahre vorausgehendes Frühsymptom einer Demenz des Alzheimer-Typs und des Morbus Parkinson [34, 36]. Jedoch war bisher auch die Bedeutung der Diagnose einer Riech- und oder Schmeckstörung bei Patienten, die bereits an Multipler Sklerose

erkrankt waren bzw. bei Patienten mit Verdacht auf MS für die Prognose bzw. Diagnosestellung noch relativ unklar. Auch hierbei wurden neue Erkenntnisse durch eine longitudinale Studie erwartet.

Die Einordnung von Riech- und Schmeckstörungen bei Multipler Sklerose als wichtiger Bestandteil der durch Neurodegeneration hervorgerufenen Symptome erscheint insofern wichtig, als es allein in Deutschland circa 130.000 Erkrankte an MS gibt [1, 2]. Somit ist eine Erforschung der Prävalenz dieser Symptomatik äußerst wichtig, da die Erforschung der Genese der Multiplen Sklerose, die in diesem Punkte noch lückenhaft erscheint, eine Vervollständigung erfährt. Da der Geruchs- und der Geschmackssinn wesentliche Bestandteile der Sinne ausmachen, ist eine Reduzierung der Funktionen dieser Sinne für die Patienten zusätzlich zur Diagnose MS ein massiver Einschnitt, der die Lebensqualität verschlechtert und das alltägliche Leben beeinträchtigt, was bis zur Aufgabe gesellschaftlicher Teilhabe führen kann. Patienten, die an Multipler Sklerose erkrankt sind, und deren behandelnden Ärzten kann somit eine Möglichkeit an die Hand gegeben werden, Riech- und Schmeckstörungen als neurologisches Symptom frühzeitig und gezielt zu erkennen. Darüber hinaus wird es möglich, die Patienten dahingehend zu beraten, einen Ausblick auf einen möglichen späteren Verlauf der Erkrankung zu wagen und Handlungs- und Verhaltensempfehlungen wie auch Therapievorschlüsse auszusprechen.

Es gelang in dieser longitudinalen Studie, den Verlauf der klinischen Symptomatik von 20 Patienten nachzuverfolgen und die Teilnehmer zu umfangreichen Untersuchungen zu motivieren. Es wurde eine starke negative Korrelation zwischen der Verschlechterung des Geschmackssinnes und der Verschlechterung des neurologischen Status und damit der Progression der MS gemessen (steigender EDSS-Wert). Dies bestätigen frühere Studien, die Hinweise auf eine Schädigung des Geschmackssinnes durch die MS aufzeigten [48]. Hierbei ist davon auszugehen, dass eine zentralnervöse Schädigung des Nucleus tractus solitarii oder des Schmeckzentrums vorliegt und somit die eigentliche Schädigung des Schmeckvermögens durch die im ZNS entstehenden entzündlichen Infiltrate entsteht. Die damit nicht direkt geschädigten peripheren Nerven (Chorda tympani n. facialis, N. glossopharyngeus und N. vagus) bleiben folglich intakt, da ihre rezeptorvermittelten

sensiblen Reize zwar aufgenommen und in das ZNS weitergeleitet werden, jedoch ihre Weiterverarbeitung und Integration in weitere gustatorische Zentren unzureichend oder gar nicht erfolgt, wodurch es zu einer Hypogeusie oder wie in dem beschriebenen Beispiel von Benatru zur Ageusie kommt [48]. Hier können bildgebende Verfahren die Lokalisation und das Volumen der Plaques im ZNS darstellen, um die gewonnenen Ergebnisse zu stützen und eine Analogie zur Schädigung des Riechhirns und daraus folgender Hyposmie herstellen zu können.

Der Arbeitsgruppe um Göktas gelang es, über die im Ergebnisteil bereits erwähnten Werte hinaus, eine negative Korrelation zwischen Volumen des Bulbus olfactorius und dem Volumen ($r=-0,37$) und der Anzahl der Plaques im Riechhirn ($r=-0,34$) zu messen. Die mit dem sinkenden Volumen des Bulbus olfactorius einhergehende Hyposmie konnte belegt werden: hier zeigte sich in der damaligen Untersuchungsreihe eine Korrelation ($r=0,83$).

Die festgestellte negative Korrelation zwischen Anzahl und Größe der Plaques im Riechhirn und daraus resultierender Hyposmie erscheint durchaus übertragbar auf den Geschmackssinn. Die in dieser Studie gemessene negative Korrelation zwischen Δ TST und Δ EDSS untermauert diese These und steht in logischer Reihe zu der bereits gewonnenen Erkenntnis, dass eine Progression der Erkrankung, abbildbar durch einen steigenden EDSS-Wert, über die Zeit eine Abnahme der Riechfähigkeit durch die Verringerung des Volumens des Bulbus olfactorius und des Riechhirns bedingt. Dies zeigten auch die Messungen mittels Magnetresonanztomographie in der ersten Untersuchungsreihe, die aufzeigten, dass pro neu auftretender Läsion im Riechhirn sich das Volumen des Bulbus olfaktorius um $3,9 \text{ mm}^3$ verringerte. Außerdem verringerte sich das Volumen des Riechhirnes bei steigendem EDSS ($r=-0,37$). Die in der zweiten Untersuchungsreihe zwischen Δ D und der Anzahl der Schübe ermittelte mittlere negative Korrelation ($r=-0,48$) könnte auf diese zentrale Schädigung des Riechhirns hindeuten. Es erscheint eine abnehmende Diskriminationsfähigkeit beim Riechen naheliegend, da rezidivierende entzündliche Infiltrate bei langer Krankheitsdauer nicht mehr vollständig ausheilen und somit narbige Gliosen entstehen können.

Das olfaktorische System ist eng mit anderen Hirnarealen verknüpft und interagiert mit diesen [85]: Nach Lemon und Small gibt es Überschneidungen der gustatorischen und

olfaktorischen Bahnen im Kortex dergestalt, dass sich gustatorische Bahnen in der Inselrinde, der Amygdala und im orbitofrontalen Kortex kreuzen [86, 87]. Die ausgeprägte Verbindung in den Hypothalamus bedingt eine starke emotionale Beteiligung an der Verarbeitung der Wahrnehmung von Gerüchen. Organische Veränderungen im Rahmen der MS könnten hier zu einer Abnahme der Riech- und Schmeckfähigkeit und zu einer Abnahme der Integration und Verarbeitung der wahrgenommenen Geruchs- und Geschmacksstoffe führen. Durch die aktuell gezeigte Korrelation zwischen Δ TST und Δ EDSS sowie zwischen Δ TST und Δ D, also der Abnahme der Riech- und Schmeckfähigkeit einhergehend mit steigendem EDSS, erscheint dieser Erklärungsansatz möglich. Hier gelang es im Rahmen der ersten Messreihe eine Korrelation zwischen sinkendem TST-Wert und Abnahme des Volumens des Riechhirns ($r=0,52$), sowie zwischen Zunahme der Anzahl der Läsionen im Riechhirn und sinkendem TST-Wert ($r=-0,49$) zu messen. Die zuvor genannten Überschneidungen der gustatorischen und olfaktorischen Bahnen scheinen hier einen Einfluss zu haben, da womöglich eine Schädigung gustatorischer Bahnen im Bereich des Riechhirnes ebendiese Korrelationen erklären könnte, wie in der Erstuntersuchung bereits vermutet. Weitere Untersuchungen bieten sich hierzu an und sind wünschenswert.

In der hier vorliegenden Studie konnte keine signifikante Korrelation zwischen Δ SDI und dem klinischen Verlauf der MS, der übrigen Anamnese und auch der Veränderungen des EDSS-Wertes über die Zeit herausgestellt werden. Dies mag in der geringen Probandenzahl dieser longitudinalen Pilotstudie begründet liegen, zumal in der Literatur ebendiese Korrelationen zum Beispiel durch Silva et al. vermutet wurden [45]. Im Rahmen der Erstuntersuchung der MS-Patienten zu Studienbeginn konnte jedoch eine mittlere inverse Korrelation des SDI-Wertes mit dem EDSS-Wert festgestellt werden ($r=-0,54$), so dass weiterhin eine Abnahme des Riechvermögens bei sich verschlechternder Symptomatik möglich erscheint. Außerdem wurde eine signifikante Verringerung der Identifikationsfähigkeit für Gerüche im MS-Patientenkollektiv festgestellt, sowie eine mittlere negative Korrelation mit der klinischen Symptomatik, gemessen mittels EDSS ($r=-0,57$). Daher ist eine Reevaluation mit einem größeren Patientenkollektiv zu fordern, dies erscheint aber aufgrund der Anzahl betreuter MS-Patienten in den einzelnen Behandlungszentren und teils mangelnder Compliance

sowie schwieriger Motivation infolge vorangeschrittener Krankheit der Patienten als nicht einfach.

Es gelang zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung, eine Assoziation im Sinne einer mittleren negativen Korrelation zwischen dem Schwellenwert (S-Wert) und dem aktuellen Krankheitszustand (EDSS), sowie zwischen dem aktuellen Diskriminationswert für das Riechen und dem aktuellen EDSS-Wert der Patienten zu messen. Die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung gemessene negative Korrelation zwischen dem Identifikationswert bzw. dem das gesamte Riechvermögen repräsentierende SDI-Wert mit dem EDSS-Wert rundet somit das sich abzeichnende Bild logisch ab, dass eine progrediente neurologische Symptomatik der Multiplen Sklerose eine Regression der Riechfähigkeit nach sich zieht und sich folglich das klinische Gesamtbild des betroffenen Patienten verschlechtert. Diese negative Korrelation wird beispielsweise durch Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Luterotti unterstützt [47]. In einer im Jahre 2012 veröffentlichten Studie, konnten Luterotti et al. nachweisen, dass bei den untersuchten MS-Patienten der SDI-Wert, sowie der Schwellenwert, als auch der Identifikationswert erniedrigt waren. Rolet et al. konnten ein Jahr später zusätzlich nachweisen, dass sich alle Teilwerte des SDI in 16 % seiner untersuchten Probanden erniedrigten und stellten in ihrer Studie als herausragenden Marker den S-Wert fest [44]. In ihrem 50 Probanden umfassenden Patientenkollektiv konnte zudem eine negative Korrelation zwischen dem SDI und dem EDSS nachgewiesen werden, das heißt, je schlechter es den Patienten im Rahmen ihrer MS-Erkrankung ging (höherer EDSS-Wert), desto eingeschränkter war ihr Riechvermögen (geringerer SDI-Wert). Bei diesen zitierten Studien handelte es sich ausnahmslos um Punktstudien. Eine Verlaufskontrolle über die Zeit, wie in dem hier vorliegenden Studienkonzept, ist bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht beschrieben

Die mittlere Korrelation zwischen der Selbsteinschätzung der Riechfähigkeit und der SDI-Testung zeigt, dass die Einschätzung der Patienten, die Fähigkeiten und die krankheitsbedingten Grenzen ihres Riechvermögens zu erkennen, vorhanden ist und damit auch möglicherweise die Progression ihrer MS-Erkrankung durch die Patienten erkannt werden kann. Somit bietet die alleinige Befragung der Patienten und die daraus resultierende Selbsteinschätzung des Riechvermögens mittels visueller Analogskala einen ersten Hinweis auf eine mögliche Verschlechterung dieses Sinnes und damit

auch auf eine mögliche Progression der MS. Folglich böte es sich an, bei neurologischen Untersuchungen eine kurze Befragung der Patienten hierzu durchzuführen und die Selbsteinschätzung zu dokumentieren. Aussagekräftiger wäre jedoch die Möglichkeit der Durchführung einer subjektiven Olfaktometrie und einer subjektiven Gustometrie mittels Sniffin' Sticks und Taste-Strips-Testung. Daraus resultiert hingegen ein zeitlicher und finanzieller Mehraufwand der im klinischen Alltag nicht ubiquitär und in ausreichendem Maße praktikabel erscheint. Eine Integration, zumindest der routinemäßigen Befragung nach der Selbsteinschätzung der Riech- und Geschmacksfähigkeiten zum Beispiel in einem standardisierten Frageninventar bleibt damit äußerst wünschenswert. Dieser Vorschlag wurde im März 2014 in Philadelphia im Rahmen der dort tagenden American Academy of Neurology vorgelegt [88] und von der Fachgesellschaft bereits positiv diskutiert.

Visuelle Analogskalen wurden im Jahre 1921 erstmals von Hayes und Patterson beschrieben [89] und fanden in den folgenden Jahren und Jahrzehnten zunehmende Verbreitung in der Erforschung des subjektiven Empfinden von (Krankheits-) Zuständen von Probanden. Im Allgemeinen werden sie eingesetzt, um subjektive Meinungen zu erfragen, im speziellen, hier medizinischen Falle, sind sie sinnvoll, um beispielsweise den Schweregrad von Symptomen (zum Beispiel Dolor in der Schmerzforschung und Schmerzbehandlung; hier die Einschätzung der Fähigkeiten des Riechens und des Schmeckens) zu erfragen. Basierend auf den Angaben der Probanden, dokumentiert auf der visuellen Analogskala, ist es möglich, diese Daten mit den objektiv erhobenen Befunden zu vergleichen und eine Korrelation nachzuweisen oder zu negieren. In verschiedenen Studien gelang es den Arbeitsgruppen um Fähndrich und Gift, an unterschiedlichen Patientengruppen eine gute bis sehr gute Reliabilität von $r = 0,79$ [90] bis $r = 0,97$ [91] nachzuweisen. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse scheint auch auf diese Studie gegeben. Dies betont die Sinnhaftigkeit der Frage danach, wie gut die Probanden ihre Fähigkeiten zu riechen und zu schmecken einschätzen.

Ein weiterer, sehr verlässlicher Aspekt von visuellen Analogskalen ist ihre von Fähndrich und Linden nachgewiesene sehr gute Retest-Reliabilität ($r = 0,98$) [89], deren Übertragbarkeit auch auf andere Patientenkollektive plausibel erscheint. Somit eignen sich visuelle Analogskalen hervorragend für eine künftige erneute Untersuchung und

Befragung der Patienten. Damit ist ein Werkzeug geschaffen, den Verlauf der Selbsteinschätzung der Riech- und Schmeckfähigkeit zu erfassen und die Angaben der Patienten auf der visuellen Analogskala erneut in späteren Studien in Relation zum SDI-Wert zu setzen, um bisherige in der medizinischen Literatur beschriebene Korrelationen zu prüfen.

Als effizientes und verlässliches Instrument, die Riechfähigkeit eines Patienten zu untersuchen und eine mögliche Hyposmie oder eine funktionelle Anosmie zu diagnostizieren, hat sich die subjektive Olfaktometrie mittels Sniffin' Sticks etabliert, wengleich die ehrliche Mitarbeit seitens der Probanden fundamental wichtig ist und durch mangelnde Motivation, Compliance, steigende Erschöpfung oder bewusst falschnegative Antworten seitens der Probanden die Reliabilität reduziert sein kann [77, 78]. Gleiches gilt für die Testung des Geschmackssinnes mittels TST [84]. Jedoch ist –wie bereits beschrieben– keine rein objektive Testung des Geruchs- und Geschmackssinnes von Probanden vorhanden, die für sich gestellt eine zuverlässige und hinreichend präzise Beurteilung der Funktionen der olfaktorischen und gustatorischen Systeme in all ihren Teilaspekten, insbesondere in puncto Festlegung der jeweiligen Wahrnehmungs-, Identifikations- und Diskriminierungsschwelle von Gerüchen erlaubt.

Innerhalb der Untersuchung mittels subjektiver Olfaktometrie werden, beziehungsweise wurden, teils sehr unterschiedliche Verfahren verwendet, deren Vergleichbarkeit eingeschränkt zu bewerten ist. Aus den Verfahren, die meist durch einen Untersucher geleitet werden, zum Teil aber auch Selbsttests durch Patienten darstellen, ist der vor allem im amerikanischen Raum und der dort ansässigen Forschung angewandte University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) herauszuheben. Der UPSIT besteht aus 40 verschiedenen überschwelligen Gerüchen, die der Patient anhand eines Multiple-Choice-Fragenkataloges aus vier Auswahlmöglichkeiten identifizieren muss. Die Ergebnisse sind prinzipiell mit der in der vorliegenden Studie verwandten subjektiven Olfaktometrie vergleichbar [78]. Jedoch erscheinen wie durch Hummel et al. nachgewiesen die Ergebnisse aus Sniffin'-Sticks-Tests genauer [77]. Aufgrund der einfacheren Handhabung und der Wiederverwendbarkeit der Sniffin' Sticks, ihrer zunehmenden Etablierung im klinischen und wissenschaftlichen Alltag und ihrer hohen Reliabilität ($r=0,72$) [99], wurde die psychophysische Untersuchung der

olfaktorischen Fähigkeiten der Probanden mittels Sniffin' Sticks durchgeführt. Dies spiegelt sich auch in den offiziellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie wider, die die Anwendung von Sniffin' Sticks zur subjektiven Olfaktometrie empfehlen **[100]**.

Zusätzlich zur psychophysischen subjektiven Olfaktometrie mittels Sniffin' Sticks erschien es als indiziert, die objektive Olfaktometrie mittels Olfaktometer und Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale durchzuführen, um die Ergebnisse beider Testverfahren miteinander zu vergleichen. Die Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale mittels Elektroenzephalogramm und ihr Evozieren durch ein Olfaktometer stellt sich als supportives Verfahren zur Beurteilung der Reizverarbeitung als hilfreich dar und kann insbesondere zwischen dem Zustand der funktionellen Anosmie und der Normosmie gut unterscheiden. Daraus und aus der Tatsache des hohen zeitlichen und apparativen Aufwandes resultiert auch der hauptsächliche Einsatz in gutachterlichen Fragestellungen, um beispielsweise falschnegative Antworten im Sinne einer Simulation oder Aggravation seitens der Patienten objektiv zu validieren **[92]**. Der Anwender muss sich bei Auswertung der Ergebnisse bewusst sein, dass es methodenbedingt zu widersprüchlichen Ergebnissen, wie zum Beispiel dem Fehlen von Potentialen trotz hohen SDI-Wertes kommen kann. Das Verfahren wird derzeit hauptsächlich in der Forschung und zur gutachterlichen Fragestellung bei quantitativen Riechstörungen, die mittels subjektiver Olfaktometrie diagnostiziert wurden, durchgeführt. Somit kann eine funktionelle Anosmie – also das Unterschreiten eines SDI-Wertes von 15,5 – durch die objektive Olfaktometrie bestätigt beziehungsweise ein Restriechvermögen nachgewiesen werden **[93]**. Zweifelhafte Ergebnisse, also beispielsweise hohe SDI-Werte mit gleichzeitig fehlenden olfaktorisch evozierten Potentialen im Elektroenzephalogramm und umgekehrt, implizieren nicht zwangsläufig falsche Angaben seitens der Probanden in der subjektiven Olfaktometrie oder eine fehlerhafte Durchführung der objektiven Olfaktometrie. Vielmehr können auch diskrepante Ergebnisse unter Artefaktbildung durch muskuläre Einflüsse, Überlagerung mit anderen zerebralen Potentialen oder durch Desensibilisierung durch fortlaufende olfaktorische Stimulierung sowie mangelnde Aufmerksamkeit seitens des Probanden begründet sein **[94]**. Die Forschungsgruppe um Caminiti konnte in ihrer 2014 veröffentlichten Studie bei 23 von 30 untersuchten MS-Patienten eine Reduktion der olfaktorisch evozierten

Potentiale nachweisen, die mit der Krankheitsdauer invers korrelierten, wohingegen bei sieben Probanden kein Nachweis von olfaktorisch evozierten Potentialen gelang [95]. Dies spiegelt einerseits den Nutzen, andererseits auch die noch existente Problematik der objektiven Olfaktometrie in Verbindung mit der Ableitung eines Elektroenzephalogramms wider. Auch ein zunehmendes Alter der Patienten kann eine Abnahme der Wahrscheinlichkeit der Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale bewirken, wie die Arbeitsgruppe um Murphy im Jahre 2000 nachwies [96]. Die Reliabilität der elektrophysiologischen Testung mittels objektiver Olfaktometrie überschreitet bei einem SDI-Wert von 22,6 Punkten die Schwelle von 50 %, so dass mit steigendem SDI-Wert eine Zunahme der Reliabilität der objektiven Olfaktometrie angenommen werden kann [94]. Die objektive Olfaktometrie wird somit als objektivierendes Instrument herangezogen, um zweifelhafte SDI-Werte zu validieren, als alleiniges Instrument zur quantitativen Bestimmung der Riechfähigkeit eines Patienten ist sie jedoch heutzutage noch nicht in ausreichendem Maße geeignet. In der hier vorliegenden Studie wurde –basierend auf der Literatur– von einer deutlichen Reduktion des Riechvermögens (sinkender SDI-Wert) über die Zeit ausgegangen. In diesem Szenario wären Resultate der arbeits- und belastungsintensiven objektiven Olfaktometrie sicherlich von höherem Wert und Interesse.

Als weiteres objektivierendes Instrument zur Bestimmung der Riechfähigkeit im indirekten Sinne steht die Erstellung einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) als recht neues Verfahren zur Verfügung. Durch Erfassung der Aktivitäten (Durchblutung, Stoffwechsel) der an der Integration der Reize beteiligter zentralnervöser Strukturen bei gleichzeitiger Applikation eines olfaktorischen Reizes ist eine Objektivierung der Riechfähigkeiten von Probanden in Ansätzen möglich. Die fMRT bedarf jedoch noch weiterer Erforschung und Verbesserung [97, 98]. Zusammenfassend steht heute somit noch kein objektives Verfahren zur Verfügung, das alle Teilaspekte des Riechvermögens eines Probanden in ausreichendem Maße abbilden kann.

Die Untersuchung des Schmeckvermögens der Patienten erfolgte mittels standardisierter Taste Strips, die nachgewiesen sichere Ergebnisse produzieren [84]. Andere Verfahren, die zwar durchaus in wissenschaftlichen Studien in der Vergangenheit eingesetzt worden sind, wie beispielsweise Schmecksprays oder die

Drei-Tropfen-Methode wurden wegen ihrer nicht verlässlich bestimmten Reliabilität nicht angewandt [101]. Hier erscheinen Studien wünschenswert, die nicht nur die subjektive Gustometrie mittels Taste Strips weiteruntersuchen und in Relation zu vorhandenen Normwerten zu Hypogeusien und Ageusien setzen, sondern diese Ergebnisse auch in Relation zu sich entwickelnden Verfahren der objektiven Gustometrie setzen.

Verfahren zur Überprüfung und Objektivierung der im TST gewonnenen Ergebnisse konnten nicht durchgeführt werden, da hierzu noch keine in der Wissenschaft etablierte und zuverlässig durchführbare Methodik vorhanden ist. Erste Ansätze zur Anwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie zur Objektivierung von Schmeckstörungen haben Hummel et al. eröffnet, die bei Gabe von Schmeckreizen Aktivitäten im orbitofrontalen und insulären Cortex nachweisen konnten [102]. Diese im fMRT detektierten Aktivitäten lassen somit einen Nachweis der Integration der aufgenommenen gustatorischen Reize im ZNS vermuten. Eine weitere Erforschung des fMRT zur Abklärung gustatorischer Befunde, auch unter Hinzuziehung elektroenzephalographischer Verfahren erscheint somit sinnvoll und vielversprechend.

Die im Vorfeld unabhängig von dieser Studie erfolgte Diagnose der MS der einzelnen Patienten wurde zu Beginn der Studie und im Verlauf unter anderem mittels der McDonald-Kriterien gestellt, beziehungsweise bestätigt. Die seit 2002 angewandten McDonald-Kriterien überzeugen durch ihre Präzision und durch ihre Etablierung im klinischen Alltag. Sie weisen eine hohe Spezifität, Sensitivität und Reliabilität auf, die in zahlreichen Studien untersucht und unter anderem mit den sogenannten Poser-Kriterien, die 1982 von Poser et al. postuliert wurden, verglichen worden sind. Die Kriterien nach Poser stützen sich auf den klinischen, paraklinischen und auf den Liquor-Befund durch Rückenmarkspunktion, benötigen aber in der Regel zur Diagnosestellung ein zweites Schubereignis [112]. Der Magnetresonanztomographie wird bei Diagnosestellung anhand der McDonald-Kriterien eine höhere Gewichtung zuteil als der Liquordiagnostik, wenngleich sie ein wichtiges Kriterium bleibt. In diversen Studien, die seit Einführung der McDonald-Kriterien durchgeführt worden sind, konnte die eindeutige Tendenz nachgewiesen werden, dass anhand der McDonald-Kriterien erstens häufiger und zweitens im Verlaufe der Erkrankung eher die Diagnose MS gestellt wird. So gelang es der Arbeitsgruppe um Tintore bei einem 139 Probanden

umfassenden Patientenpool anhand der McDonald-Kriterien, dreimal häufiger die Diagnose MS zu stellen als anhand der Kriterien nach Poser [103]. Aufgrund der hohen Reliabilität [104] und der umfassenderen Diagnostik, ist mittlerweile die Diagnosestellung MS mittels McDonald-Kriterien den Kriterien nach Poser et al. vorzuziehen. Bei dieser Praxis ist stets darauf zu achten, dass Fehldiagnosen nicht durch Überbewertung von MRT-Befunden zustandekommen, wie Poser 2004 zu Bedenken gab [105].

Anhand des Expanded Disability Status Scale [70] wurde die Veränderung der klinischen Symptomatik der Patienten erfasst. Der EDSS wurde gewählt, da er seit Jahren die klinische Standard-Methode ist, den neurologischen Status der Patienten zu detektieren und als maßgebliche Einheit sowohl in der Klinik als auch in der Wissenschaft genutzt wird. Jedoch legen Untersuchungen die Vermutung nahe, dass der bereits in den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts im Auftrage der *National MS Society* der Vereinigten Staaten von Amerika entwickelten Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in manchen Teilaspekten adäquater den Status und klinischen Verlauf der MS beschreiben könnte [106]. Die Fokussierung des EDSS auf die unteren Extremitäten –und damit auf die Gehfähigkeit der Patienten– wird durch die *National MS Society* als Nachteil angesehen. Dies werde durch den MSFC dergestalt behoben, dass in der Untersuchung die oberen Extremitäten eine höhere Gewichtung erfahren. Diese Vernachlässigung der oberen Extremitäten bei Erhebung des EDSS könne ab einem EDSS-Wert von 4 Punkten aufwärts zu einer Abnahme der Aussagekraft über die tatsächliche Schwere der Symptomatik der MS führen, so dass daher der MSFC für Patienten ab einem EDSS-Wert von vier Punkten genauer erscheinen könne. Seine Sensitivität und seine Reliabilität seien laut der Forschungsgruppe um Meyer-Moock höher als die des EDSS, wohingegen die Validität der des EDSS entsprächen. Ferner erfasse der MFSC kleine Änderungen des neurologischen Status und damit eine geringe Progression der Erkrankung genauer [107]. Diese Aussagen bedürfen jedoch der Bestätigung durch weitere Studien.

Die für diese longitudinale Studie vor Beginn der Erstuntersuchung festgelegten Einschlussgrenzen von maximal 14 Punkten im Beck Depressions Inventar und einer Mindestanzahl von 24 in der Mini Mental State Examination dienen zusammen mit der Anamneseerhebung zu Grunderkrankungen und nasalen Malfunktionen dazu, die

physische und psychische Konstitution der Probanden zu erfassen und sind unabdingbar für die aussagekräftige Durchführung dieser klinischen Studie. Aufgrund der Vielzahl von Depressionsindizes und Demenzscreeningtests wurden die jeweils etablierten Verfahren gewählt, um eine gute Vergleichbarkeit der Einschluss-beziehungsweise Ausschlusskriterien zu gewährleisten. Eine strikte Probandenselektion ist obligat, um Erkrankungen, pathologische und physische wie psychische Veränderungen, die die Partizipation an den Testverfahren der Studie negativ beeinflussen, zu verhindern, damit eine hohe Reliabilität der Untersuchungen und somit belastbare Ergebnisse sichergestellt werden.

Trotz sorgfältiger Voruntersuchung und Einhaltung der Einschluss- und Ausschlusskriterien, konnte in dieser Studie keine negative Korrelation zwischen Δ SDI und Δ EDSS nachgewiesen werden. Dies kann jedoch nicht als Beweis dafür genommen werden, dass eine negative Korrelation zwischen steigender klinischer Symptomatik und olfaktorischen Fähigkeiten generell nicht vorhanden sein kann. Eine Korrelation zwischen Fortschreiten der Symptomatik der MS und der Verschlechterung des Riechvermögens konnte in oben genannten früheren Studien [37-48] nachgewiesen werden. Kritisch zu bewerten ist, dass das Patientenkollektiv dieser Pilotstudie klein war. Außerdem war der überwiegende Teil der an dieser Studie teilnehmenden Patienten bisher erst von mildereren Krankheitssymptomen betroffen, was auf eine noch recht geringe zentralnervöse Schädigung schließen lässt. Gleichwohl beinhaltet die Studie auch Patienten, die schon seit mehr als 20 Jahren an MS erkrankt sind, und entweder stark beeinträchtigt sind oder aber durch neuere Medikamente eine sehr geringe klinische Symptomatik zeigen. Insgesamt wurde bei der Studienplanung davon ausgegangen, dass die untersuchten Teilnehmer eine deutliche Progression ihrer MS-Erkrankung über die Zeit aufweisen. Die neu gewonnenen Ergebnisse im Bereich Geschmack sind jedoch als äußerst hilfreich einzustufen. Weitere Studien zu dieser Thematik sind zur Reevaluation äußerst wünschenswert.

In der Literatur genannte Beeinträchtigungen der olfaktorischen und gustatorischen Fähigkeiten von an neurodegenerativen Erkrankungen betroffenen Patienten lassen es wichtig erscheinen, die MS in Verbindung zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen zu setzen. So konnten –wie bereits beschrieben– Hyposmien und

Hypogeusien (bis hin zu Anosmien und Ageusien) auch bei Patienten nachgewiesen werden, die an anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer erkrankt sind. Welge-Lüssen beschreibt eine Veränderung der Aktivitäten im Corpus amygdaloideum und im Hippocampus zum Negativen, so dass eine gestörte Verarbeitung von olfaktorischen und gustatorischen Reizen erfolgt. Diese Veränderung scheint schon Jahre vor der eigentlichen klinischen Manifestation der Parkinson-Erkrankung vorzuliegen, so dass eine Beeinträchtigung des Geruchssinnes das Frühsymptom dieser Erkrankung sein kann [108, 34, 36]. Hawkes bestätigt die Reduktion olfaktorischer Wahrnehmung und beschreibt dieses Frühsymptom überdies auch bei Chorea Huntington und amyotropher Lateralsklerose (Moto Neuron Disease) [109]. Eine Koinzidenz zwischen Degeneration kognitiver Fähigkeiten und dem Auftreten von Hyposmie beziehungsweise von funktioneller Anosmie vermochte die Arbeitsgruppe um Damholdt zu erkennen: Es konnten zwei Patientengruppen, die an Morbus Parkinson erkrankt waren, miteinander verglichen werden. Die Patientengruppe, die gleichzeitig und im Gegensatz zu der Vergleichsgruppe an funktioneller Anosmie litt, imponierte durch eine Verminderung der kognitiven Fähigkeiten im Sinne einer dementiellen Erkrankung [110]. Auch die Arbeitsgruppe um Kielvik untersuchte anhand eines norwegischen Patientenguts mittels Brief Smell Identification Test diese Hypothese und konnte eine negative Korrelation zwischen Veränderung der neurologischen Fähigkeiten (hier anhand der MMSE) und der Veränderung der olfaktorischen Fähigkeiten feststellen [111].

Letztlich ist zu konstatieren, dass neurodegenerative Erkrankungen viele Areale des Zentralnervensystems schädigen und daraus eine Abnahme bis hin zum Verlust großer Teile der kognitiven Fähigkeiten resultiert. Eine Verschlechterung der Riechfähigkeiten scheint bei den genannten neurodegenerativen Erkrankungen stattzuhaben, so dass die Untersuchung des olfaktorischen Systems obligat erscheint, um Riechstörungen als Frühsymptom einer neurodegenerativen Erkrankung erkennen zu können und weitere Untersuchungen des ZNS anzuschließen, beziehungsweise um im Krankheitsverlauf die Progression unter anderem durch Untersuchung des Geruchssinnes abschätzen zu können. In dem Patientenpool dieser Studie wurde eine Korrelation zwischen der Anzahl stattgehabter Schübe und einer zunehmenden Beeinträchtigung der Diskriminationsfähigkeit für Gerüche gemessen. Dies bestätigt in diesem kleinen Patientenpool, dass Riechstörungen ein Symptom bei Patienten mit Multipler Sklerose

sind. Ein Vergleich der Ergebnisse der MS mit den oben genannten neurodegenerativen Erkrankungen et vice versa erscheint erlaubt, da in allen Fällen eine Schädigung zentraler olfaktorischer und gustatorischer Reize integrierender Areale wie Hippocampus und Corpus amygdaloideum nachgewiesen worden sind. Diese zentralnervöse Schädigung durch steigende Läsionslast sowie progressives Volumen der Läsionen, wurde auch in dieser Studie mittels Magnetresonanztomographie in der Erstuntersuchung nachgewiesen. Aus ihr können eine Abnahme des Volumens des Bulbus olfactorius sowie eine Abnahme der Diskriminationsfähigkeit für Gerüche resultieren. Die Überschneidungen zwischen gustatorischen und olfaktorischen Bahnen im Bereich des Riechhirnes können dann, bei Entstehung von MS-bedingten Läsionen in diesen Bereichen, eine Reduktion des Vermögens, Geschmacksrichtungen zu erkennen bzw. zu unterscheiden folgen lassen, was die in dieser Studie gemessene Abnahme des TST-Wertes repräsentiert.

Zusätzlich zur bisher in der Wissenschaft erfolgten Erforschung der Koinzidenz von Riechstörungen mit neurodegenerativen Erkrankungen ist die weitere Erforschung der gustatorischen Beeinträchtigungen wünschenswert, da in dieser Studie eine negative Korrelation zwischen der Fähigkeit zu schmecken und dem neurologischen Status der Patienten anhand des EDSS gemessen wurde. Herauszustellen ist an dieser Stelle noch einmal, dass die gezeigten Veränderungen des Geschmackes sich auf die gustatorischen Grundqualitäten beziehen und nicht etwa auf den sogenannten Feingeschmack, der dem N. olfactorius zuzuordnen ist. Da der Forschungsstand bezüglich der Koinzidenz von Hypogeusie mit neurodegenerativen Erkrankungen noch als relativ übersichtlich zu beschreiben ist, bieten sich hier vielversprechende Forschungsansätze.

Zusammenfassend lässt sich anhand der erlangten Ergebnisse dieser longitudinalen Studie konstatieren, dass die anamnestische Befragung der Patienten bezüglich ihrer Selbsteinschätzung des Riech- und Schmeckvermögens sinnvoll erscheint, um eine mögliche Progression der MS abschätzen zu können. Hierzu bietet sich die Befragung gemäß visueller Analogskala an, so dass die Patienten sich eine Note zwischen eins und zehn geben, um ihr subjektives Riech- und Schmeckempfinden darzustellen. Damit vermag eine erste Einschätzung getroffen werden, ob ein Verdacht einer tendentiell

progredient verlaufenden Form der MS vorliegen könnte. Gleichwohl schließt dies weitere anamnestiche Punkte, wie die Frage nach eventuell aufgetretenen Schubereignissen, etc. nicht aus.

Der Zusammenhang zwischen gustatorischen Fähigkeiten und Krankheitsprogression (Δ TST und Δ EDSS), scheint auf einen Zusammenhang zwischen Progression der Multiplen Sklerose und damit einhergehender Verschlechterung des Geschmackssinnes hinzudeuten. Hierzu sind weitergehende Untersuchungen mit einer höheren Probandenzahl wünschenswert, um die gewonnenen Ergebnisse zu untermauern. Eine Möglichkeit zur Akquirierung eines größeren und heterogeneren Patientenkollektives ist der Zusammenschluss einzelner Behandlungszentren im Sinne einer Multi-zentrischen Studie.

7. Anhang

7.1 McDonald-Kriterien

Die Diagnose MS wird mit Hilfe der McDonald-Kriterien durch klinische Untersuchung [28], Liquorpunktion und labormedizinische Untersuchungen [29] sowie mittels der Magnetresonanztomographie [30] gestellt. Die Diagnosestellung anhand der sich in den letzten Jahren etablierten McDonald-Kriterien nach Poser et al. [112] bedient sich der klinischen Symptomatik und der MRT: Hierbei müssen mindestens zwei zeitlich voneinander abgrenzbare Schübe und zwei Läsionen im ZNS nachgewiesen werden. Zusätzlich müssen ebendiese Läsionen topographisch getrennt liegen und dürfen nicht gleichzeitig auftreten. Durch die Etablierung der modifizierten McDonald-Kriterien ist die Liquoruntersuchung mittels Liquorpunktion zwar nicht verdrängt worden, jedoch nicht mehr das primäre Mittel zur Diagnosestellung. Durch die Liquoruntersuchung ist eine MS anhand folgender Charakteristika diagnostizierbar: Pleozytose¹ [113], normaler oder erhöhter Albuminwert ($>0,6$ g/l), Liquor-IgG² $>0,7$ und positives oligoklonales IgG (in der Regel bei 90 % der Patienten vorhanden). Durch eine 2010 erfolgte Revision der Kriterien der MS ist es darüber hinaus nun möglich, bereits anhand eines einzigen Schubes einhergehend mit einer Läsion im ZNS die Diagnose MS zu stellen, wenn keine andere Erkrankung in Frage kommt [112]. Bei Unklarheit, besteht die Option eine *mögliche MS* zu diagnostizieren, wobei weitere Untersuchungen folgen sollten.

¹ Pleozytose = erhöhte Zellzahl über 12/3 pro mm^3 ; bei MS 20-30/3 Zellen. Die Angabe erfolgt in Dritteln pro mm^3 , da bei der verwendeten Fuchs-Rosenthalkammer zur Zellzahlbestimmung ein Volumen von 3 mm^3 zugrundegelegt wird.

² IgG-Index: Quotient aus der Konzentration der Immunglobuline g und der Albuminkonzentration

8. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e. V. 2013. (01.12.2013 <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/index.php?w3pid=ms>)
2. Gold R. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener HC. Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 5. vollständig überarbeitete Auflage Thieme 2012;5:366-8.
3. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:844-50.
4. Dean, G, Bhigjee AI, Bill PL, Fritz V, Chikanza IC, Thomas JE, Levy LF, Saffer D. Multiple sclerosis in black South Africans and Zimbabweans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(9):1064-9.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502-17.
6. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 1995;47(4-5):425-48.
7. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol* 2000;6 Suppl 2:S134-40.
8. Gronning M, Riise T, Kvale G, Albrektsen G, Midgard R, Nyland H. Infections in childhood and adolescence in multiple sclerosis. A case-control study. *Neuroepidemiology* 1993;12(2):61-9.
9. Tzartos JS, Khan G, Vossenkamper A. Association of innate immune activation with latent Epstein-Barr virus in active MS lesions. *Neurology* 2012;78(1):15-23.
10. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6(2):81-116.
11. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 2000;11(2):220-4.
12. Casiraghi C, Dorovini-Zis K, Horwitz MS. Epstein-Barr virus infection of human brain microvessel endothelial cells: a novel role in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2011; 230:173-177.

13. Bartholomäus I, Kawakami N, Odoardi F. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature* 2009;462(7269):94-8.15.
14. Hickey WF, Hsu BL, Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosci Res* 1991;28(2):254-60.
15. Lodygin D, Odoardi F, Schläger C, Körner H, Kitz A, Nosov M, van den Brandt J, Reichardt HM, Haberl M, Flügel A. A combination of fluorescent NFAT and H2B sensors uncovers dynamics of T cell activation in real time during CNS autoimmunity. *Nat Med* 2013;19(6):784-90.
16. Heckl R, Multiple Sklerose: Klinik - Differentialdiagnose - Behandlung. In: Thieme Verlag Stuttgart, 1994.
17. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46(4):907-11.
18. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *J Neurol* 2009;256(3):374-81.
19. Bermel RA, Balcer LJ. Optic neuritis and the evaluation of visual impairment in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(4):1074-86.
20. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S, Spallek M, Quarcoo D, Groneberg DA, Uibel S. Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. ISSN 1861-6704 *Prakt Arb med* 2009;17:12-18.
21. Rosche B, Kieseier B, Hartung HP, Hemmer B. [New understanding of the immunopathogenesis of multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 2003;74(8):654-63.
22. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7(3):115-21.
23. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995;80(5):695-705.
24. Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(3):278-85.

25. Poser S. Multiple Sklerose. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft, 1986;12;143-62.
26. Dargin J, Lowenstein R. The painful eye. *Emergency medicine clinics of North America* 2008;26(1):199–216.
27. Seidel D, Gehlen W. Schmerzsyndrome bei Multipler Sklerose. *Nervenheilkunde* 1986;5:258-62.
28. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. In: *Ann Neurol* 2011;69(2):292-302.
29. Matas SL, Glehn F, Fernandes GB, Soares CA. Cerebrospinal fluid analysis in the context of CNS demyelinating diseases. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(9B):685-8.
30. Miller DH, Filippi M, Fazekas F, Frederiksen JL, Mathews PM, Montalban X, Polman CH. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurology* 2004;56:273–278.
31. Hähner A, Welge-Lüssen A. Olfactory dysfunction in neurodegenerative disorders. *HNO* 2010;58(7):644-49.
32. Göktas Ö, Fleiner F, Sedlmaier B, Bauknecht C. Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry. *Eur J Radiol* 2009;71(3):469-73.
33. Krüger S, Hähner A, Thiem C, Hummel T. Neuroleptic-induced parkinsonism is associated with olfactory dysfunction. *J Neurol* 2008;255:1574-9 .
34. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse BL. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56(2):173-81.
35. Mesholam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1998;55(1):84-90.
36. Moberg PJ, Doty RL, Mahr RN, Mesholam RI, Arnold SE, Turetsky BI, Gur RE. Olfactory identification in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1997;18(2):163-7.

37. Hawkes CH, Shephard BC. Olfactory evoked responses and identification tests in neurological diseases. *Ann NY Acad Sci* 1998;855:608-15.
38. Zorzon M, Ukmar M, Bragadin LM, Zanier F, Antonello RM, Cazzato G, Zivadinov R. Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a clinical and MR study. *Mult Scler* 2000;6 (6):386-90.
39. Doty RL, Li C, Mannon LJ, Yousem DM. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. Relation to plaque load in inferior frontal and temporal lobes. *Ann NY Acad Sci* 1998;855:781-6.
40. Dahlslett SB, Göktas Ö, 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.
41. Schmidt FA, Göktas Ö, 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.
42. Schmidt FA, Fleiner F, Harms L, Bohner G, Erb K, Lüdemann L, Dahlslett B, Göktas Ö. Pathological changes of the chemosensory function in multiple sclerosis – an MRI study. *RoFo* 2011;183(6):531-535.
43. Göktas Ö, 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.
44. Rolet A, Magnin E, Millot JL, Berger E, Vidal C, Sileman G, Rumbach L. Olfactory Dysfunction in Multiple Sclerosis: Evidence of a decrease in Different Aspects of Olfactory Function. *Eur Neurol* 2013;69(3):166–170.
45. Silva AM, Santos E, Moreira I, Bettencourt A, Coutinho E, Goncalves A, Pinto C, Montalban X, Cavaco S. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: association with secondary progression. *Mult Scler.* 2012;18(5):616-21.
46. Kostić J, Stefanova E, Pekmezović T, Drulović J. Correlation between olfactory dysfunction and various clinical parameters in patients with multiple sclerosis. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(3):203-6.
47. Lutterotti A, Vedovello M. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: association with secondary progression. *Mult Scler.* 2012;18(5):616-21.

48. Benatru I, Terraux P, Cherasse A, Couvreur G, Giroud M, Moreau T. Gustatory disorders during multiple sclerosis relapse. *Rev Neurol (Paris)*. 2003;159(3):287-92.
49. Moulton DG, Beidler LM. Structure and function in the peripheral olfactory system. *Physiol Rev*. 1967 Jan;47(1):1-52.
50. Lüllmann-Rauch R. *Histologie*. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 2006;2:550.
51. Frings S. Chemoelectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates. *Cell Mol Life Sci*. 2001 Apr;58(4):510-9.
52. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991 Apr 5;65(1):175-87.
53. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odorant recognition. *Cell*. 1991;65:127-33.
54. Breer H. Olfactory receptors: molecular basis for recognition and discrimination of odors. *Anal Bioanal Chem*. 2003 Oct;377(3):427-33.
55. DeMaria S, Ngai J: The cell biology of smell. *J Cell Biol* 2010;191:443-52.
56. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus – Kopf und Neuroanatomie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006;1:70.
57. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus – Kopf und Neuroanatomie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006;1:372-3.
58. Probst R, Grevers G, Iro H. *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*. Georg Thieme Verlag Stuttgart:2008;3:9.
59. Cleland TA, Linster C: Central olfactory structures. In: Doty RL (ed.): *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York: Marcel Dekker 2003:165–180.
60. Dodd J, Castellucci VF. Smell and taste: The chemical senses. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM: *Principles of neural sciences*. Elsevier Science Publishing Co, New York 1991:512-529.
61. Trepel M. *Neuroanatomie*. Urban & Fischer Verlag München 1999;2:195-7 u. 308.
62. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus – Kopf und Neuroanatomie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006;1:372.
63. Albrecht J, Wiesmann M: Das olfaktorische System des Menschen. *Nervenarzt* 2006;77(8):931-9.
64. Hummel T, Welge-Lüssen A. *Riech- und Schmeckstörungen*. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 2008;1:27-34.

65. Lüllmann-Rauch R. Histologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006;2:551-2.
66. Probst R, Grevers G, Iro H, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2008;3:69.
67. Trepel M. Neuroanatomie. Urban & Fischer Verlag München 199;2:308-9.
68. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus – Kopf und Neuroanatomie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006;1:81-6
69. Schriever VA, Merkonidis C, Gupta N, Hummel C, Hummel T. Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone. Rhinology. 2012 Sep;50(3):284-9.
70. Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.
71. EDSS-Bewertung nach Urmann, Kollegger und Vass. Neuropsychiatrie 1995 und Kappos 1998 .
72. Hautzinger M. The Beck Depression Inventory in clinical practice. Nervenarzt. 1991;62(11):689-96.
73. Beck AT, Steer RA . Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventories. Journal of Clinical Psychology 1984;40:1365-7.
74. Schmidt, F: Magnetresonanztomographie-Befunde und Störungen des Riechvermögens bei Patienten mit MS 2012:8.
75. Tombaugh TN, McIntyre NJ: The mini-mental state examination: a comprehensive. Journal of the American Geriatrics Society 1992;40(9):922-35.
76. Probst R, Grevers G, Iro H, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2008;3:19.
77. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 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.
78. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. Sniffin Sticks: screening of olfactory performance. Rhinology 1996;34(4):222-6.
79. Hummel T, Welge-Lüssen A. Riech- und Schmeckstörungen. Georg-Thieme-Verlag 2008;1:46-7.
80. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. Sniffin Sticks: Olfactory performance by the combined testing of odor identification, odor discrimination, and olfactory threshold. Chem Senses 1997;22:39-52.

81. Hummel T, Welge-Lüssen A. Riech- und Schmeckstörungen. Georg-Thieme-Verlag 2008;1:50-1.
82. Welge-Lüssen A. Chemosensory evoked potentials. Applications and significance in routine clinical practice. HNO 1999;47(5):453-5.
83. Welge-Lüssen A, Wolfensberger M, Kobal G, Hummel T. Basics, methods and indications for objective olfactometry. Laryngorhinootologie 2002;81(9):661-7.
84. Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T, Kobal G. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". Rhinology 2003;41(1):2-6.
85. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus – Kopf und Neuroanatomie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006;1:370-2.
86. Lemon CH, Katz DB: The neural processing of taste. BMC Neurosci 2007;18:5
87. Small DM: Central gustatory processing in humans. Adv Otorhinolaryngol. 2006;63:191-220.
88. Schmidt F, Uecker FC, Gerz CW, Harms L. Longitudinal changes of olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Philadelphia, 26. April 2014.
89. Hayes MH, Patterson DG. Experimental development of the graphic rating method. Psych Bul 1921;18:98-9.
90. Fähndrich E, Linden M. Reliability and Validity of the Visual Analogue Scale (VAS). Pharmacopsychiatry 1982;15(3):90-4.
91. Gift AG. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. Rehabil Nurs. 1989;14(6):323-5.
92. Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G. Chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory disorders. HNO 2000;48(6):481-5.
93. Stuck BA, Beule A, Damm M, Gudziol H, Hüttenbrink KB, Landis BN, Renner B, Sommer JU, Uecker FC, Vent J, Hummel T. Positionspapier "Die chemosensorische Testung bei der gutachterlichen Abklärung von Riechstörungen". Laryngo-Rhino-Otol 2014;93:327-9.
94. Lötsch J, Hummel T. The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function. Behav Brain Res 2006;170:78-83.

95. Caminiti F, De Salvo S, De Cola MC, Russo M, Bramanti P, Marino S, Ciurleo R. Detection of olfactory dysfunction using olfactory event related potentials in young patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2014;21:9(7):3-4.
96. Murphy C, Morgan CD, Geisler MW, Wetter S, Covington JW, Madowitz MD, Nordin S, Polich JM. Olfactory event-related potentials and aging: normative data. *Int J Psychophysiol.* 2000;36:133-45.
97. Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR, Kwong KK. Activation and habituation in olfaction - an fMRI study. *Neuroimage* 2001;13(4):547-60.
98. Bitter T, Josiger M, Labadie C, Mentzel H, Gudziol H: Aktivierung olfaktorischer Hirnareale nach Stimulation mit Phenylethylethanol - eine fMRT-Studie. Dezentertagung der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen HNO-Gesellschaft, Berlin 2007.
99. Hähner A, Mayer AM, Landis BM, Pournaras I, Lill K, Goudziol V, Hummel T. High Test-Reliability of the Extended Version of the „Sniffin' Sticks“ Test. *Chem Senses* 2009;34:705-11.
100. Hüttenbrink KB, Damm M, Welge-Lüssen A, Just T, Renner B, Hummel T, Göktas Ö, Hähner A, Gudziol H, Muttray A, Hauswald B, Landis B, Haxel B, Müller C. Riechstörungen – Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. Leitlinien der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. 2010 AWMF online.
101. Gudziol H, Hummel T. Normative values for the assessment of gustatory function using liquid tastants. *Acta Otolaryngol* 2007;127(6):658-61.
102. Hummel T, Frasnelli J, Gerber J, Hummel C. Zentralnervöse Verarbeitung von Schmeckreizen bei Patienten mit Schmeckstörungen. Dezentertagung der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen HNO-Gesellschaft, Berlin 2007.
103. Tintoré M, Rovira A, Ríó J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sánchez E, Comabella M, Montalban X. New diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: Application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60(1):27-30.
104. Zipoli V, Portaccio E, Siracusa G, Pracucci G, Sorbi S, Amato MP. Interobserver agreement on Poser's and the new McDonald's diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003;9(5):481-5.

105. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;106(3):147-58.
106. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler* 1999;5(4):244-50.
107. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014;14:58.
108. Welge-Lüssen A. Ageing, neurodegeneration, and olfactory and gustatory loss. *B-ENT* 2009;5(13):129-32.
109. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003;18(4):364-72.
110. Damholdt MF, Borghammer P, Larsen L, Ostergaard K. Odor identification deficits identify Parkinson's disease patients with poor cognitive performance. *Mov Disord* 2011;26(11):2045-50.
111. Kjelvik G, Sando SB, Aasly J, Engedal KA, White LR. Use of the Brief Smell Identification Test for olfactory deficit in a Norwegian population with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(10):1020-4.
112. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227-231.
113. Reiber HO, Wick M. Ausgewählte Methoden der Liquordiagnostik und Klinischen Neurochemie: Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Göttingen 2004:6.

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christian Wolfgang Gerz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Longitudinale Untersuchungen des Riechvermögens bei verschiedenen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose und bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen und Posterbeiträgen

Christian Wolfgang Gerz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Vortrag:

Uecker FC, Gerz CW, Schmidt F. Acute changes of olfactory and gustatory function in a patient with multiple sclerosis. Dezember-Tagung der ArGe Olfaktologie / Gustologie 2013. Basel, 30.11.2013

50 %

Beitrag im Einzelnen:

- Patientenuntersuchung

Publikation 2: Posterbeitrag:

Schmidt F, Uecker FC, Gerz CW, Harms L. Longitudinal changes of olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Philadelphia, 26. April 2014: Suppl Neurology

75 %

Beitrag im Einzelnen:

- Patientenrekrutierung
- Patientenuntersuchung
- Statistische Auswertung und Erstellung der Abbildung unter Zuhilfenahme eines Statistikers

Publikation 3: Vortrag:

Uecker FC, Schmidt F, Gerz CW, Olze H. Veränderungen der olfaktorischen und gustatorischen Funktion bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) über die Zeit (4 Jahre). 85. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. Dortmund, 29. April 2014

75 %

Beitrag im Einzelnen:

- Patientenrekrutierung
- Patientenuntersuchung
- Statistische Auswertung und Erstellung der Abbildung unter Zuhilfenahme eines Statistikers

Publikation 4:

Longitudinal changes of olfactory and gustatory function in MS patients. In preparation.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

10. Lebenslauf

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

11. Publikationsliste

- Longitudinal changes of olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Philadelphia, 26. April 2014: Suppl Neurology
- Acute changes of olfactory and gustatory function in a patient with multiple sclerosis. Dezember Tagung der ArGe Olfaktologie / Gustologie 2013. Basel, 30. November 2013
- Veränderungen der olfaktorischen und gustatorischen Funktion bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) über die Zeit (4 Jahre). 85. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. Dortmund, 29. April 2014
- Longitudinal changes of olfactory and gustatory function in MS patients (in preparation)

12. Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas und Unterstützung möchte ich Frau Prof. Dr. med. Heidi Olze danken.

Ganz besonders danke ich Herrn OA Dr. med. Florian Uecker für die tatkräftige Unterstützung während der Durchführung der Promotion, der mir stets mit Rat und Tat und konstruktiver Kritik zur Seite stand.

Herrn Dr. med. Felix Schmidt gebührt Dank für die Erstuntersuchungen, seine Hilfsbereitschaft und die damit geschaffene Grundlage, auf der diese Promotion aufbaut.

Explizit möchte ich mich auch bei allen Probandinnen und Probanden bedanken, die sich den Untersuchungen unterzogen haben; ohne sie wäre die Promotion nicht möglich gewesen.