

Aus dem

CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Klinik für Neurologie mit Lehrstuhl für experimentelle Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Objektivierung von funktionellen und strukturellen Beeinträchtigungen sensorischer Afferenzen bei neuroimmunologischen Krankheitsbildern

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Experimentelle Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Felix Schmidt

geboren in Frankfurt am Main

Eingereicht: Januar 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Manfred Kaps

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Heesen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Neuroimmunologische Krankheitsbilder	4
1.2 Sensorische Afferenzen.....	7
1.3 Diagnostik von Funktionsstörungen sensorischer Afferenzen	9
1.4 Mögliche Ursachen von Funktionsstörungen sensorischer Afferenzen.....	13
1.5 Ziele	15
2 Eigene Arbeiten	16
2.1 Beeinträchtigung des afferenten visuellen Systems.....	16
2.1.1 B-mode Ultraschall zur Beurteilung der Pupillenfunktion.....	16
2.1.2 B-mode Ultraschall zur Beurteilung einer Störung des afferenten visuellen Systems.....	28
2.1.3 Visuelle Lebensqualität nach struktureller und funktioneller Schädigung des afferenten visuellen Systems.	39
2.2 Beeinträchtigung des afferenten olfaktorischen Systems	46
2.2.1 Das Riechvermögen von Patienten mit Autoimmunenzephalitiden	46
2.2.2 Das Riechvermögen von Patienten mit Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankung.....	53
2.2.3 Das Riechvermögen von Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose	58
3 Diskussion.....	63
4 Zusammenfassung	71
5 Literaturverzeichnis.....	73
6 Danksagung	94
7 Eidesstattliche Erklärung.....	95

Abkürzungsverzeichnis

AE = Autoimmunenenzephalitiden

AQP4 = Aquaporin 4

BO = Bulbus Olfactorius

CRION = Chronisch Schubförmige Inflammatorische Optikusneuritis

CC-SIT = Cross-Cultural Smell ID Test

DTI = Diffusion Tensor Imaging

EEG = Elektroenzephalogramm

IVP = Infrarot-Pupillometrie

LHON = Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie

MOG = Myelin Oligodentrozyten Glykoprotein

MHz = Megahertz

mm = Millimeter

MS = Multiple Sklerose

ms = Millisekunde

MRT = Magnetresonanztomographie

NMOSD = Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankung

NEIVFQ = National Eye Institute Visual Function Questionnaire

ON = Optikusneuritis

OEP = Olfaktorisch Evoziertes Potential

OCT = Optische Kohärenztomographie

pRNFL = Peripapilläre Retinale Nervenfaserschicht

PPMS = Primär Progrediente Multiple Sklerose

PLR = Pupillenlichtreflex

RAPD = Relativer Afferenter Pupillendefekt

RRMS = Schubförmig Remittierende Multiple Sklerose

SDI = Schwelle Diskrimination Identifikation

SWIFT = Swinging Flashlight Test

UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test

VEP = Visuell Evoziertes Potential

ZNS = Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Neuroimmunologische Krankheitsbilder

Die Neuroimmunologie beschäftigt sich mit Krankheitsbildern, die auf dem Boden einer Wechselwirkung zwischen dem Immunsystem und dem zentralen sowie peripheren Nervensystem entstehen [Lynch et al., 2012]. Bei neuroimmunologischen Krankheitsbildern kommt es zu einer Immunreaktion gegen körpereigene Antigene, meist in Form einer Entzündungsreaktion, was eine Schädigung von körpereigenem Gewebe zur Folge haben kann [Calvanico, 1993; Dalmau, 2015; Fereidan-Esfahani et al., 2019]. Man unterscheidet zwischen einer Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS), wie bei beispielsweise bei der Multiplen Sklerose (MS) [Lublin et al., 2014], und einer rein peripheren Affektion, wie beispielsweise beim Guillain-Barré-Syndrom [Wilson et al., 2016] sowie seinen Varianten, zum Beispiel mit Hirnnervenbefall, dem Miller-Fisher-Syndrom [Wakerley et al., 2014]. Bei der Myasthenia Gravis und dem Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom kommt es zu einer neuromuskulären Übertragungsstörung [Titulaer et al., 2011; Gilhus, 2015 und 2016]. Bei einigen neuroimmunologischen Krankheitsbildern ließen sich Autoantikörper identifizieren, die sich gegen körpereigene Antigene richten, wie beispielsweise Antikörper gegen Aquaporin-4 (AQP4) bei der Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankung (NMOSD) [Lennon et al., 2004; Jarius et al., 2014; Wingerchuk et al., 2015; Mori et al., 2018] oder Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) bei der MOG Antikörper-assoziierten Enzephalomyelitis, ebenfalls aus dem Formenkreis der NMOSD [Sato et al., 2014; Zamvill et al., 2015; Jarius et al., 2016 und 2018; Cobo-Calvo et al., 2018; Narayan et al., 2018], und den An-

tikörper-vermittelten Autoimmunenzephalitiden (AE) [Darnell et al., 2003; Lancaster et al., 2012]. Generell bestehen die Therapiekonzepte bei verschiedenen neuroimmunologischen Erkrankungen aus immunmodulierenden oder immunsuppressiven Langzeittherapien in Kombination mit Eskalationstherapien (beispielsweise Plasmapherese-Behandlung, Immunadsorption, intravenöse Immunglobulingabe) bei akuter Krankheitsexazerbation [Vass, 2012]. Es gibt für verschiedene neuroimmunologische Erkrankungen jeweils unterschiedliche spezifische Therapieansätze, eine falsch ausgewählte Therapie kann zu einer Krankheitsverschlechterung führen [Asgari et al., 2014; Wang et al., 2014; Usmani et al., 2014; Gahlen et al., 2017; Wagner et al., 2018]. Umso wichtiger erscheint eine klare differentialdiagnostische Abgrenzung sowie frühe Diagnosestellung, um zeitnah und krankheitsspezifisch die richtige Therapiestrategie beginnen zu können [Ratchford et al., 2009; Polmann et al., 2011; Wingerchuk et al., 2015; Bennett et al., 2015; Kleiter et al., 2016; Ramanathan et al., 2016].

Ich möchte im Folgenden detaillierter auf die AE, die NMOSD und die MS eingehen, da Patienten mit diesen Erkrankungen in den in Kapitel 2 aufgeführten Arbeiten untersucht wurden.

Unter AE versteht man autoimmune Antikörper-vermittelte nicht infektiöse Enzephalitiden mit mesiotemporaler Betonung [Lancaster et al., 2012]. Man unterscheidet paraneoplastische von nicht-paraneoplastischen AE [Darnell et al., 2003]. Häufige Antikörper sind beispielsweise NMDAR-Ak, VGCC-Ak, LGI1-Ak, GABAR-Ak, AMPAR-Ak und CASPR2-Ak [Graus et al., 2016]. Die klinischen Symptome variieren und reichen von epileptischen Anfällen, faziobrachialen dystonen Anfällen, psychiatrischen Auffälligkeiten mit Wesensänderung bis hin

zu schweren Enzephalopathien und Koma [Heine et al., 2015; Kelley et al., 2017].

Die NMOSD ist ebenfalls eine autoimmune Antikörper-vermittelte ZNS Erkrankung, bei der sowohl sequentiell als auch gleichzeitig Entzündungen mindestens eines Sehnervens und des Rückenmarks auftreten [Wingerchuk et al., 2015]. Sie galt lange Zeit als eine schwer verlaufende Variante der MS [Wingerchuk et al., 2007; Jarius et al., 2013]. Im Jahr 2004 gelang die Identifikation eines Autoantikörpers gegen das Wasserkanalprotein AQP4 als Zielantigen [Lennon et al., 2004; Jarius et al., 2010; Metz et al., 2016]. Seither gilt die AQP4-IgG positive NMOSD als eigenständiges Krankheitsbild, das sich hinsichtlich Therapie und Prognose von der MS unterscheidet [Jarius et al., 2010, 2012 und 2014; Kremer et al., 2014; Zekeridou et al., 2015; Mori et al., 2018].

Die MS ist eine immunvermittelte entzündliche ZNS-Erkrankung [Confavreux et al., 2000; Freedman et al., 2005; Frohman et al., 2006; Hauser, 2008]. Pathologische Charakteristika sind entzündliche Entmarkungsherde in unterschiedlichen Bereichen des ZNS, daher variieren die neurologischen Ausfallerscheinungen entsprechend den betroffenen Regionen [Stuke et al., 2009; Tremlett et al., 2010; Polmann et al., 2011; Lublin et al., 2014]. Es handelt sich einerseits um einen chronisch-entzündlichen Demyelinisierungsprozess im ZNS, der vor allem bei der schubförmig remittierenden Verlaufsform im Vordergrund zu stehen scheint [Lublin et al., 2014], zum anderen spielt eine axonale Degeneration eine Rolle, die vor allem bei der primär chronisch progredienten Verlaufsform im Vordergrund zu stehen scheint und zu progredienter Behinderungprogression führt [Lassmann et al., 2012].

1.2 Sensorische Afferenzen

Unter sensorischen Afferenzen werden im weiteren Sinne die zuleitenden Nervenfasern und zentralnervösen Bahnen zusammengefasst, die Informationen von den Sinnesorganen zum Kortex leiten [Trepel, 2008]. Es werden visuelle, olfaktorische, gustatorische, taktile und akustische Sinneswahrnehmungen unterschieden. Im Folgenden werden das visuelle und das olfaktorische afferente System genauer beschrieben, da diese sensorischen Afferenzen in den hier zusammengefassten Arbeiten eingehender untersucht wurden.

Das afferente visuelle System

Die ersten drei Neurone der Sehbahn befinden sich innerhalb der Retina. Hier beginnt der anteriore Abschnitt des afferenten visuellen Systems. Die Photorezeptorzellen bilden das erste Neuron und leiten die Erregung auf die bipolaren Nervenzellen weiter, von dort folgt eine Umschaltung auf die retinalen Ganglienzellen, die das dritte Neuron bilden [Trepel, 2008; Hoon et al., 2014]. Ihre Axone verlaufen in der retinalen Nervenfaserschicht und verlassen gebündelt in der Sehnervenpapille das Auge als *N. opticus* [Reeves et al., 2004]. Nach dem Austritt aus der Sehnervenpapille ist der *N. opticus* myelinisiert, seine nasalen Fasern kreuzen im *Chiasma opticum* [Erskine et al., 2014]. Von dort werden die Signale über den *Tractus opticus* zum *Corpus geniculatum laterale* des Thalamus weitergeleitet, wo eine Umschaltung auf das vierte Neuron erfolgt [Swienton et al., 2014]. Nach dieser Umschaltung beginnt der posteriore Abschnitt des visuellen afferenten Systems. Die Axone ziehen als *Radiatio optica* weiter durch Teile der *Capsula interna* zum fünften Neuron im *Sulcus calcarinus* des primären visuellen Cortex [Kuchling et al., 2017]. Von dort erfolgt eine kom-

plexe Weiterverarbeitung der visuellen Informationen [Martins-Rosa et al., 2013].

Das afferente olfaktorische System

Die Riechbahn beginnt in der *Regio olfactoria* (Riechschleimhaut) im Bereich des Nasendachs [Leong et al., 2009], in der sich die primären Riechsinneszellen befinden [Feron et al., 1998; Nakamura et al., 1998; Leopold et al., 2000; Jafek et al., 2002]. Ihre Axone gelangen als sogenannte *Fila olfactoria* durch die *Lamina cribrosa* zum *Bulbus Olfactorius* (BO) [Buck et al., 1991; Abolmaali et al., 2009]. Die Gesamtheit der *Fila olfactoria* wird als *N. olfactorius* bezeichnet [Abolmaali et al., 2009]. Im BO kommt es zu einer komplexen Verschaltung der Riechimpulse [Mori et al., 1999; Damm et al., 2004 und 2007; Zou et al., 2005 und 2009].

Das BO-Volumen weist eine hohe Plastizität aufgrund kontinuierlicher Neurogenese und Synaptogenese durch Neuroblasten auf, die entlang des rostralen Migrationsweges von der subventrikulären Zone zum BO wandern, um sich dort in der Körnerzellschicht sowie der periglomerulären Zone weiter zu differenzieren [Ljedo et al., 2005 und 2008; Curtis et al., 2007 und 2009; Rombaux et al., 2009].

Vom BO werden die Riechinformationen entlang des *Tractus olfactorius* zum sekundären olfaktorischen Kortex (Nucleus olfactorius anterior, piriformer Kortex, Amygdala, entorhinaler Kortex) weitergeleitet [Hummel et al., 2009]. Von dort erfolgt eine komplexe Weiterverarbeitung der Riecheindrücke in tertiären olfaktorischen kortikalen Arealen (orbitofrontaler Kortex, Hippocampus, Hypo-

thalamus, Cingulum, Nucleus accumbens sowie Inselregion) ohne einer Filterung im Thalamus zu unterliegen [Hummel et al., 2009]. Die Verarbeitung von olfaktorischen Informationen in Teilen des limbischen Systems erklärt teilweise den Einfluss des Geruchssinns auf Emotionen und Erinnerungen [Doty et al., 2003].

1.3 Diagnostik von Funktionsstörungen sensorischer Afferenzen

In diesem Abschnitt werden verschiedene diagnostische Verfahren zur Beurteilung des afferenten olfaktorischen und visuellen Systems beschrieben.

Visuelles System

Bei Verdacht auf eine Sehstörung sollte zunächst eine Messung des Visus und eine Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie) erfolgen [Toosy et al., 2014]. Zur Messung der Integrität des gesamten visuellen afferenten Systems werden in der Routinediagnostik visuell evozierte Potentiale (VEP) abgeleitet [Diem et al., 2003; Horwitz et al., 2014]. Dies erfolgt durch alternierende Kontrastumkehr, zum Beispiel durch intermittierende Flackerlichtreizung oder bei Fixation eines Schachbrettmusters [Kjaer, 1983]. Insbesondere multifokale VEP eignen sich zur Beurteilung des Ausmaßes einer Demyelinisierung und axonaler Schädigung des *N. opticus* nach stattgehabter Optikusneuritis (ON) [Klistoner et al., 2008 und 2009; Pihl-Jensen et al., 2017]. Mittels Pupillenwechselbelichtungstest (engl: Swinging Flashlight Test, kurz: SWIFT) kann in der klinischen Untersuchung mit einer Stablampe ein relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD) nachgewiesen werden. Bei der SWIFT-Methode leuchtet der Untersucher dem Patienten im abgedunkelten Raum mit einer Stablampe abwechselnd in die Augen und beobachtet den Pupillenlichtreflex (PLR). Im Falle eines RAPDs kommt

es nach ipsilateraler Lichtstimulation zu einer abgeschwächten Pupillenkontraktion bis hin zu einer paradoxen Dilatation beider Pupillen [Bremner, 2004]. Ein RAPD ist Ausdruck einer Funktionsstörung des anterioren afferenten visuellen Systems und stellt das pathognomonische klinische Zeichen einer ON dar. Die optische Kohärenztomographie (OCT) gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Beurteilung einer retinalen neuroaxonalen Schädigung [Ratchford et al., 2009; Petzold et al., 2010; Bennett et al., 2015; Knier et al., 2016]. Mittels OCT lässt sich die Retina hoch aufgelöst darstellen, wodurch pathologische Veränderungen, wie beispielsweise Ödeme, Tumore oder eine Makuladegeneration, frühzeitig erkannt werden können [Saidha et al., 2012; Kaufhold et al., 2013; Brandt et al., 2014]. Darüber hinaus lassen sich die verschiedenen Retinaschichtdicken genau messen, was wiederum Aufschluss über unterschiedliche Schädigungsmechanismen geben kann [Gordon-Lipkin et al., 2007; Frohman et al., 2008; Walter et al., 2012; Oberwahrenbrock et al., 2012 und 2013]. Im Rahmen einer ON kommt es frühzeitig zu einer Ausdünnung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) [Trip et al., 2005; Fisher et al., 2006; Saidha et al., 2013]. Die OCT Untersuchungsmethode steht meist nur in spezialisierten Zentren zur Verfügung und wird vor allem für Forschungsfragestellungen verwendet [Petzold et al., 2010]. Ein weiterer wichtiger Bestandteil in der Diagnostik unklarer Sehstörungen ist die cerebrale Magnet Resonanz Tomographie (cMRT) [Balcer et al., 2015] mit der Frage nach raumfordernden Prozessen (insbesondere Tumore, zum Beispiel Hypophysentumore mit Chiasmasyndrom) [Foroozan, 2003; Mejico et al., 2004], entzündlichen Prozessen des *N. opticus* und *Tractus opticus* [Optic Neuritis Study Group, 2008; Tantiwongkosi B et al., 2015; Ramanathan et al., 2016] und retrochiasmalen Schädigungen

im Verlauf der Sehbahn [Menjot de Champfleur et al., 2013]. Es zeigte sich in mehreren Studien eine Korrelation der mittels cMRT und OCT gemessenen strukturellen Schädigung des afferenten visuellen Systems [Wu et al., 2007; Grazioli et al., 2008; Dorr et al., 2011]. Im Rahmen von MRT-Studien konnte mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) eine Schädigung in der Sehstrahlung durch transsynaptische Neurodegeneration festgestellt werden [Oertel et al., 2017; Kuchling et al., 2018]. Im anterioren afferenten visuellen System zeigte sich eine Demyelinisierung und direkte axonale Schädigung [Smith et al., 2011; Naismith et al., 2012]. Die mittels DTI nachgewiesenen strukturellen Schädigungen der Sehbahn lassen möglicherweise in Zukunft weitere Rückschlüsse auf zugrunde liegende Pathomechanismen ziehen [Kuchling et al., 2017].

Olfaktorisches System

Die Diagnostik sollte bei Verdacht auf eine Riechstörung mit einer gezielten Anamnese und einer HNO-ärztlichen Untersuchung mit endoskopischer Evaluierung der Nasendurchgängigkeit, der Nasennebenhöhlen, von Nasenschleimhautschäden sowie dem Vorkommen von Polypen zum Ausschluss einer sinunasalen Genese erfolgen [Landis et al., 2003]. Zur subjektiven Olfaktometrie ist im deutschsprachigen Raum der dreiteilige Schwelle-Diskrimination-Identifikation Test (SDI, Burghart Messtechnik GmbH, Reliabilität $r = 0,72$) verbreitet [Hummel et al., 2007]. Der Test besteht aus 112 Riechstiften und testet die Geruchswahrnehmungsschwelle, die Unterscheidung und die Identifikation einzelner Gerüche. Im angloamerikanischen Raum findet vor allem der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) [Doty et al., 1984] und der

Cross-Cultural Smell ID Test (CC-SIT) Anwendung [Cain et al., 1988]. Bei der objektiven Olfaktometrie werden olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP) abgeleitet [Lorig, 2000; Rombaux et al., 2006]. Diese Untersuchung ist weitestgehend von der Compliance des Patienten unabhängig und misst die Integrität des gesamten afferenten olfaktorischen Systems [Hummel et al., 2000; Mrowinski et al., 2002]. Die Olfaktoriereizstoffe Phenylethylalkohol und Schwefelwasserstoff werden dem Patienten mittels Olfaktometer in verschiedenen Konzentrationen intranasal durch einen Riechschlauch zugeführt. Die Ableitung der OEP erfolgt im Elektroenzephalogramm (EEG) [Welge-Lüssen et al., 1999 und 2002]. Zur Überprüfung des trigeminalen Systems erfolgt eine Reizung des Riechepithels mit Kohlenstoffdioxid [Kobal et al., 1998]. In den eigenen Untersuchungen wurde das OM 2/S Olfaktometer (Burghart Messtechnik GmbH) verwendet. Eine weitere Säule in der Diagnostik von Riechstörungen bildet die cerebrale MRT-Bildgebung. Es können entzündliche oder raumfordernde Prozesse in olfaktorischen Arealen und dem limbischen System (zum Beispiel MS Läsionen, Tumore) [Doty et al., 1999; Schmidt et al., 2011] erkannt werden. Insbesondere die genaue Darstellung des BO spielt eine entscheidende Rolle [Yousem et al., 1998; Buschhüter et al., 2008; Rombaux et al., 2009], zum Beispiel zum Ausschluss einer BO-Aplasie im Rahmen eines Kallmann-Syndroms [Hardelin et al., 2000]. Die Volumetrie des BO und von Teilen des olfaktorischen Kortex gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Diagnostik von Riechstörungen. In verschiedenen Studien konnte eine starke Korrelation zwischen dem BO-Volumen und dem Riechvermögen festgestellt werden [Yousem et al., 1999; Rombaux et al., 2006; Mueller et al., 2005; Bauknecht et al., 2010; Goektas et al. 2011]. Hierzu werden hochauflösende, T2-gewichtete CISS-

Sequenzen (constructive interference in steady state, Schichtdicke 0,5 mm) zur genauen Darstellung olfaktorischer Strukturen verwendet. Die Auswertung erfolgt mittels manueller Segmentation [Bauknecht et al., 2010; Goektas et al., 2011].

1.4 Mögliche Ursachen von Funktionsstörungen sensorischer Afferenzen

Visuelles System

Das afferente visuelle System beginnt in der Retina [Balcer et al., 2015]. Hier kann es zum Beispiel im Rahmen einer diabetischen Retinopathie, einer Netzhautablösung oder von Tumoren zu einer direkten Schädigung kommen [Petzold et al., 2016]. Zudem kann es zu einer Schädigung des *N. opticus* bzw. *Tractus opticus* kommen. Dies geschieht meist im Rahmen einer ON [Costello, 2013; Jasse et al., 2013; Petzold et al., 2014], wie beispielsweise bei MS, NMOSD, Neurosarkoidose oder chronisch schubförmiger inflammatorischer Optikusneuritis (CRION) [Confavreux et al., 2000; Petzold et al., 2014; Bennett et al., 2015; Wingerchuk et al., 2015; Fritz et al., 2016], und stellt bei neurologischen Krankheitsbildern die häufigste Ursache einer Funktionsstörung des afferenten visuellen Systems dar [Martinez-Lapiscina et al., 2014; Balcer et al., 2015]. In seltenen Fällen kann es bei hereditären Erkrankungen, wie der Leberschen hereditären Optikusneuropathie (LHON), zu einer Optikusneuropathie kommen [Pilz et al., 2017]. Darüber hinaus können entzündliche oder degenerative Prozesse, Ischämien und Blutungen sowie Raumforderungen in der *Radiatio optica* oder im visuellen Cortex zu einer Störung des afferenten visuellen Systems führen [Balcer et al., 2015; Kuchling et al., 2017].

Olfaktorisches System

Bei olfaktorischen Afferenzstörungen unterscheidet man zwischen quantitativen und qualitativen Dysosmien. Bei den quantitativen Dysosmien unterscheidet man zwischen einem partiellen Riechverlust (Hyposmie) und einem kompletten Riechverlust (Anosmie) [Damm et al., 2007]. Bei den qualitativen Dysosmien wird zwischen einer Parosmie (Fehlriechen bei vorhandener Duftquelle) und einer Phantosmie (Wahrnehmen von Gerüchen bei fehlender Duftquelle) unterschieden [Knecht et al., 1999]. Sinunasale Genesen bilden mit ca. 70% die häufigste Ursache für Dysosmien gefolgt von postviralen Riechstörungen mit ca. 10% [Klimek et al., 1998 und 2000; Förster et al., 2004; Klossek et al., 2005; Konstantinidis et al., 2005; Welge-Luessen et al., 2006; Steinbach et al., 2008]. Riechstörungen bei neurologischen Krankheitsbildern machen ca. 5% aller Dysosmien aus [Damm et al., 2004]. Eine Schädigung der Riechbahn kann auf verschiedenen anatomischen Ebenen erfolgen, wie im Folgenden dargestellt werden soll:

Das Riechepithel kann durch verschiedene Noxen, wie beispielsweise Pestizide, Formaldehyd oder Drogen (zum Beispiel Kokain), direkt geschädigt werden [Schwartz et al., 1989; Sulkowsky et al., 2000; Conley et al., 2003]. Im Rahmen von Schädeltraumata kann es zu einer Schädigung beziehungsweise einem Abriss der *Fila olfactoria* kommen, die durch die *Lamina cribrosa* der Schädelbasis zum BO ziehen [Doty et al., 1997; Mueller et al., 2005; Costanzo et al., 2006]. Der BO kann direkt geschädigt werden, zum Beispiel durch chronisch entzündliche Läsionen oder raumfordernde Prozesse. In seltenen Fällen kann es zu einer kongenitalen BO-Aplasie kommen [Yousem et al., 1996; Hardelin et

al., 2000]. Darüber hinaus wird angenommen, dass eine direkte Schädigung beziehungsweise Atrophie des olfaktorischen Kortex bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern zu einer Dysosmie führt [Doty et al., 1998; Zorzon et al., 2000; Huisman et al., 2004; Hähner et al., 2010; Schmidt et al., 2011; Goektas et al., 2011]. Möglicherweise kann es sekundär durch komplexe Rückkopplungsmechanismen aufgrund einer Schädigung in Bereichen des primären und sekundären olfaktorischen Kortex zu einer BO-Atrophie kommen [Aqrabawi et al., 2016].

1.5 Ziele

Übergeordnetes Ziel der hier zusammengestellten Arbeiten war es, sensorische Afferenzstörungen bei verschiedenen neuroimmunologischen Erkrankungen zu untersuchen, um hierdurch zu einem besseren Verständnis der Krankheitsbilder beizutragen und mögliche Rückschlüsse auf zugrunde liegende Pathomechanismen ziehen zu können. In den Arbeiten wurden das afferente visuelle und olfaktorische System untersucht. Darüber hinaus sollten die diagnostischen Möglichkeiten zur Objektivierung der Afferenzstörungen, insbesondere zur praktischen „bedside“ Anwendung in der klinischen Routinediagnostik, verbessert werden.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Beeinträchtigung des afferenten visuellen Systems

2.1.1 B-mode Ultraschall zur Beurteilung der Pupillenfunktion

Schmidt FA, Ruprecht K, Connolly F et al. B-mode ultrasound assessment of pupillary function: Feasibility, reliability and normal values. PLoS One 2017; 12(12): e0189016.

In dieser prospektiven Studie konnten wir B-mode Ultraschall als Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Pupillenfunktion etablieren. Wir konnten hierbei erstmals Normwerte für den Pupillendurchmesser, die Amplitude der Pupillenkonstriktion und die Pupillenkonstriktionszeit zur Beurteilung des PLR für vier verschiedene Altersgruppen (Gruppe 1: 18-35 Jahre, Gruppe 2: 36-50 Jahre, Gruppe 3: 51-65 Jahre, Gruppe 4: 66-80 Jahre) angeben. Insgesamt wurden 100 gesunde Kontrollpersonen ohne ophthalmologische Erkrankungen und ohne klinisch erkennbare Pupillenfunktionsstörung untersucht. Alle Patienten wurden mit einem Esaote Mylab 25 Ultraschallsystem mit einem 10 MHz linearen Schallkopf bei geschlossenen Augen unter standardisierten Untersuchungsbedingungen getestet. Zur Pupillenuntersuchung wurde eine Stablampe mit einer Beleuchtungsstärke von 70000 Lux verwendet. Der Mittelwert \pm Standardabweichung des Pupillendurchmessers in Ruhe betrug für das linke Auge $4,7 \pm 0,8$ mm, für das rechte Auge $4,5 \pm 0,8$ mm. Die Amplitude der Pupillenkonstriktion (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach ipsilateralem Lichtstimulus betrug für das linke Auge $1,8 \pm 0,4$ mm und für das rechte Auge ebenfalls $1,8 \pm 0,4$ mm, nach kontralateralem Lichtstimulus für das linke Auge $2,0 \pm 0,4$ mm und für das rechte Auge $2,0 \pm 0,5$ mm. Die Pupillenkonstriktionszeit (Mittelwert \pm Standardabweichung) betrug nach ipsilateraler Stimulation 970 ± 262 ms für

das linke Auge, 967 ± 220 ms für das rechte Auge sowie nach kontralateraler Stimulation 994 ± 193 ms für das linke Auge und 963 ± 189 ms für das rechte Auge. Es zeigte sich eine gute Reproduzierbarkeit der in der Ultraschalluntersuchung erhobenen Parameter. Die Pupillendurchmesser in Ruhe und nach Lichtstimulation korrelierten zudem invers mit dem Alter der Probanden. Die Pupillenfunktionstestung mittels B-mode Ultraschall wurde von den Probanden gut toleriert, die Parameter konnten innerhalb einer kurzen Untersuchungszeit (kleiner fünf Minuten) erhoben werden und es zeigte sich eine gute Reproduzierbarkeit der Daten. B-mode Ultraschall stellt eine innovative, einfach zugängliche, kosten- und zeiteffektive Untersuchungsmethode zur Objektivierung und Quantifizierung der Pupillenfunktion im klinischen Alltag dar.

„Text teilweise aus dem Abstrakt oder der obengenannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor“

<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0189016>

2.1.2 B-mode Ultraschall zur Beurteilung einer Störung des afferenten visuellen Systems

Schmidt FA, Connolly F, Maas MB et al. Objective assessment of a relative afferent pupillary defect by B-mode ultrasound. PLoS One 2018; 13(8): e0202774.

Aufbauend auf den Ergebnissen der unter Kapitel 2.1.1 beschriebenen Studie evaluierten wir im nächsten Schritt die B-mode Ultraschall Methode zur Beurteilung einer visuellen Afferenzstörung. Hierzu untersuchten wir in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie 17 Patienten mit einer unilateren ON, die in der klinischen Untersuchung mittels Stablampe einen RAPD gezeigt hatten. Bei allen untersuchten Patienten ließ sich ein RAPD mittels Ultraschalluntersuchung sicher objektivieren und quantifizieren. Das Auge mit ON hatte eine signifikant verminderte Amplitude der Pupillenkonstriktion nach einem ipsilateralen Lichtstimulus (0,8 [0,4] mm vs. 2,0 [0,5] mm ($p < 0,01$); Angaben in Mittelwert [Standardabweichung]) verglichen mit einer gesunden Kontrollperson. Ebenso war die Pupillenkonstriktionszeit auf dem betroffenen Auge nach ipsilateraler Lichtstimulation signifikant verlängert verglichen mit gesunden Kontrollpersonen (1240 [180] vs. 830 [130] ms ($p < 0,01$); Angaben in Mittelwert [Standardabweichung]). Der Visus auf dem erkrankten Auge korrelierte zudem mit der Amplitude der Pupillenkonstriktion nach ipsilateralem Lichtstimulus ($r = 0,75$, $p < 0,01$). Zur Beurteilung des Schweregrades eines RAPDs bestimmten wir den Quotienten der Pupillenkonstriktionsamplitude nach kontralateraler zu ipsilateraler Lichtstimulation. Als Cut-Off Wert zur Unterscheidung zwischen gesunden und erkrankten Augen wurde ein Konstriktionsquotient von größer 1,3 berechnet. Zusammenfassend ließ sich ein RAPD mittels B-mode Ultraschall gut objektivieren.

vieren und quantifizieren. B-mode Ultraschall könnte als bildgebender Biomarker für eine Läsion des *N. opticus* in der klinischen Diagnostik Anwendung finden.

„Text teilweise aus dem Abstrakt oder der obengenannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor“

<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0202774>

2.1.3 Visuelle Lebensqualität nach struktureller und funktioneller Schädigung des afferenten visuellen Systems

Schmidt F, Zimmermann H*, Mikolajczak J et al. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler Relat Disord 2017; 11:45-50.*

**geteilte Erstautorenschaft*

In dieser Studie wurde erstmals die visuelle Lebensqualität bei NMOSD Patienten untersucht und mit der Ausprägung der strukturellen und funktionellen Beeinträchtigung des visuellen Systems korreliert. Es wurden insgesamt 31 Patienten mit NMOSD untersucht und mit 31 in Alter und Geschlecht übereinstimmenden Patienten mit MS verglichen. Zur Bestimmung der visuellen Lebensqualität wurde der validierte, aus 39 Einzelfragen bestehende National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEIVFQ) angewendet (Reliabilität $\alpha = 0,58 - 0,92$). Zur Untersuchung einer strukturellen Schädigung der Retina wurden OCT-Untersuchungen mit einem Spectralis SD-OCT durchgeführt. Die Visusbestimmung erfolgte mittels Functional Vision Analyzer Optec 6500 P System. Die visuelle Lebensqualität war bei Patienten mit NMOSD im Vergleich zu Patienten mit MS deutlich vermindert. Die retinale Schädigung und Visusminderung war bei den Patienten mit NMOSD stärker ausgeprägt als bei den Patienten mit MS. Die Ausdünnung der pRNFL sowie der kombinierten Ganglienzellschicht und der inneren plexiformen Schicht korrelierte mit einer verminderten visuellen Lebensqualität.

„Text teilweise aus dem Abstrakt oder der obengenannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor“

<http://doi.org/10.1016/j.msard.2016.11.008>

2.2 Beeinträchtigung des afferenten olfaktorischen Systems

2.2.1 Das Riechvermögen von Patienten mit Autoimmunenenzephalitiden

Schmidt FA, Harms L, Pruess H et al. Die Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale in Patienten mit limbischer Enzephalitis. Klin Neurophysiol 2018; 48:1-6.

In dieser Studie wurde erstmals das Riechvermögen bei AE Patienten mittels subjektiver und objektiver Olfaktometrie untersucht. Zur psychophysischen Riechtestung wurde der dreiteilige SDI Test verwendet, der die Geruchsschwelle, die Diskrimination und die Identifikation von Gerüchen untersucht. Zur objektiven Olfaktometrie wurden OEP abgeleitet. Es wurden insgesamt 19 AE Patienten und 19 in Alter und Geschlecht übereinstimmende gesunde Kontrollpersonen untersucht. Zehn AE Patienten (53%) zeigten eine Hyposmie, zwei Patienten eine funktionelle Anosmie (11%) und sieben Patienten (36%) wiesen ein normales Riechvermögen auf. Der SDI-Wert der AE Patienten war im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant vermindert ($p < 0,0001$). Die in der subjektiven Riechtestung festgestellte Hyposmie ließ sich auch in der objektiven Olfaktometrie bei allen AE Patienten in Form von pathologischen OEP objektivieren. Wir schlussfolgerten, dass Riechstörungen vermehrt bei AE Patienten vorkommen. Wir vermuten, dass strukturelle Schädigungen des limbischen Systems, das einen Teil der Riechbahn abbildet und an der Weiterverarbeitung von olfaktorischen Informationen maßgeblich beteiligt ist, hierfür verantwortlich sind.

„Text teilweise aus dem Abstrakt oder der obengenannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor“

<http://doi.org/10.1055/s-0043-124360>

2.2.2 Das Riechvermögen von Patienten mit Neuromyelitis

Optica Spektrum Erkrankung

Schmidt F, Göktas O, Jarius S et al. Olfactory dysfunction in patients with neuromyelitis optica. Mult Scler Int 2013; 2013:654501.

In dieser Studie wurde erstmals das Riechvermögen von NMOSD Patienten untersucht. Das Riechvermögen wurde mit dem dreiteiligen SDI Test gemessen. Insgesamt wurden zehn Patienten mit der Diagnose NMOSD nach den Wingerchuk-2006-Kriterien untersucht sowie zehn in Alter und Geschlecht übereinstimmende gesunde Kontrollpersonen. 50% der NMOSD Patienten zeigten eine Hyposmie, bei den gesunden Kontrollpersonen lag ein normales Riechvermögen vor. 80% der NMOSD Patienten mit einer Hyposmie waren serologisch AQP4-IgG positiv getestet worden.

In einer immunhistochemischen Untersuchung von acht serologischen Patientenproben der NMOSD Patienten sowie Proben von zwei gesunden Kontrollpersonen zeigte sich eine Bindung von AQP4-IgG im BO bei allen fünf AQP4-IgG seropositiven Patienten. Bei drei AQP4-IgG seronegativen Patienten sowie beiden gesunden Kontrollpersonen zeigte sich keine Färbung des BO. Wir schlussfolgerten, dass eine Hyposmie neben den klassischen Symptomen einer ON oder Myelitis möglicherweise ein bisher unbekanntes Symptom bei NMOSD Patienten ist. Ein vermindertes Riechvermögen bei NMOSD Patienten könnte möglicherweise aufgrund von direkter Gewebsschädigung olfaktorischer Strukturen, die AQP4 exprimieren, entstehen.

„Text teilweise aus dem Abstrakt oder der obengenannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor“

<http://dx.doi.org/10.1155/2013/654501>

2.2.3 Das Riechvermögen von Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose

Schmidt FA, Maas MB, Geran R et al. Olfactory dysfunction in patients with primary progressive MS. Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm 2017; 4(4):e369.

Es wurden insgesamt 64 Patienten mit MS und 32 gesunde Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen. 32 Patienten hatten die Diagnose einer primär progredienten Multiplen Sklerose (PPMS) und 32 Patienten die Diagnose einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS). 94% der PPMS Patienten hatten eine Riechstörung (81% eine Hyposmie, 13% eine Anosmie). 41% der RRMS Patienten zeigten eine Hyposmie, kein RRMS Patient eine Anosmie. Nach Anwendung multivariater Modelle unter Berücksichtigung von Kovariaten wie Erkrankungsdauer, Grad der körperlichen Behinderung sowie Alter, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen PPMS und RRMS Patienten hinsichtlich des Riechvermögens, insbesondere bei der Diskrimination und Identifikation von Gerüchen. Hieraus schlussfolgerten wir, dass möglicherweise unterschiedliche Pathomechanismen zur Entstehung von Riechstörungen bei Patienten mit PPMS und RRMS beitragen.

„Text teilweise aus dem Abstrakt oder der obengenannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor“

<http://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000369>

3 Diskussion

Funktionsstörungen sensorischer Afferenzen gehen mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher. Eine Störung visueller Afferenzen wurde in einer Studie von Patienten mit MS als die am stärksten einschränkende Körperfunktionsstörung in Folge ihrer Erkrankung gewertet [Heesen et al., 2008 und 2018]. Auch eine Beeinträchtigung des Geruchssinns hat weitreichende Folgen für die Lebensqualität, die Interaktion mit der Umwelt und das Erkennen von Gefahren. Sie ist in der klinischen Praxis eine (noch) unterschätzte Sinnesfunktionsstörung [Nordin et al., 2003]. Darüber hinaus sind sensorische Afferenzstörungen wichtige klinische Symptome bei neurodegenerativen und neuroimmunologischen Krankheitsbildern [Hähner et al., 2010]. Eine Hyposmie ist beispielsweise das Kardinalsymptom beim Morbus Parkinson [Ponsen et al., 2004], die ON wiederum häufiges Erstsymptom bei Patienten mit MS [Balcer et al., 2015]. Eine frühzeitige Objektivierung sensorischer Afferenzstörungen kann somit entscheidend für eine rasche Diagnosestellung und frühe Therapieinitiierung sein, um bleibende strukturelle Schädigungen und damit verbundene funktionelle Störungen nach Möglichkeit zu verhindern [Roesner et al., 2012; Kleiter et al., 2016].

Beeinträchtigungen des afferenten visuellen Systems

Im Rahmen meiner Forschungsbemühungen habe ich erstmals die visuelle Lebensqualität von Patienten mit NMOSD mit Hilfe des standardisierten NEIVFQ-Testverfahrens untersucht und mit der visuellen Lebensqualität von Patienten mit MS verglichen [Schmidt et al., 2017]. Der validierte NEIVFQ-Test besteht aus insgesamt 39 Elementen mit zwölf Skalen und überprüft alltagsrelevante

Bereiche von Sehvermögenseinschränkungen (allgemeiner Gesundheitszustand, allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von Anderen, Probleme mit dem Autofahren, Fernsehen, peripheres Sehen) [Franke et al., 1998; Cole et al., 2000; Mangione et al., 2001]. Im Vergleich mit publizierten Referenzwerten eines gesunden Kontrollkollektivs zeigten die untersuchten NMOSD Patienten im NEIVFQ-Gesamt-Score sowie in neun von zwölf Teilbereichen eine signifikant reduzierte visuelle Lebensqualität. Darüber hinaus erzielten die NMOSD Patienten im Vergleich mit den untersuchten MS Patienten in allen zwölf Teilbereichen verminderte Punktwerte, im NEIVFQ-Gesamtscore zeigten die NMOSD Patienten eine signifikant verminderte visuelle Lebensqualität verglichen mit den MS Patienten. Die NMOSD Patienten wiesen, wie in anderen Studien, ein größeres Ausmaß an Visusminderung sowie an neuroaxonomer Schädigung in der OCT-Untersuchung im Vergleich zu den MS Patienten auf [Schneider et al., 2013; Bennett et al., 2015]. Der NEIVFQ-Gesamtscore korrelierte mit dem Visus und dem Ausmaß des retinalen neuroaxonalen Schadens. Die Untersuchungsergebnisse untermauern, dass es bei Patienten mit NMOSD aufgrund einer schweren, meist irreversiblen strukturellen Schädigung des afferenten visuellen Systems im Rahmen einer ON zu einer deutlichen Verminderung der visuellen Lebensqualität in verschiedenen alltagsrelevanten Bereichen kommt. Die rasche Diagnosestellung einer ON ist entscheidend für eine frühzeitige Therapieinitiierung mit Kortikosteroiden oder Plasmapherese-Behandlung nach dem Therapieprinzip "hit hard and early" [Ruprecht et al., 2004; Roesner et al., 2012; Kleiter et al., 2016].

Die ON ist eine zumeist klinisch gestellte Diagnose, die auf der Anamnese (subakut aufgetretenes Schleiersehen, Farbentsättigung, Bulbusbewegungsschmerz), einer Visusprüfung und einer Pupillenuntersuchung mittels Stablampe zum Nachweis eines RAPD basiert. Bei der Funduskopie erscheint die Papille meist normal, in ca. einem Drittel der Fälle zeigt sich ein leichtes Ödem [Beck et al., 1992]. Die richtige Diagnosestellung erfordert ein hohes Maß an fachlicher Kompetenz. Die Diagnose ist in einigen Fallkonstellationen nur schwer zu stellen, was auch in dem bekannten Ausspruch zur ON "*Der Patient sieht nichts und der Arzt sieht nichts*" zum Ausdruck kommt [Wilhelm et al., 2015].

Ein RAPD ist das klinisch-pathognomonische Zeichen einer ON und Ausdruck einer direkten funktionellen Störung des anterioren afferenten visuellen Systems [Thompson et al., 1981]. Im Gegensatz zum VEP, welches die Integrität der gesamten Sehbahn widerspiegelt, liegt beim RAPD der mögliche Schädigungsort von der Retina beginnend, über *N. opticus* und *Tractus opticus* bis hin zu den Kerngebieten der *Area pretectalis* [Petzold et al., 2014]. Dem RAPD wird klinisch eine hohe Bedeutung in der Diagnostik einer ON beigemessen und wird als Schubkriterium in multizentrischen Medikamentenstudien verwendet [Cree et al., 2016]. Ein RAPD lässt sich klinisch mittels der SWIFT-Methode nachweisen [Bremner, 2004]. Die SWIFT-Methode hängt in hohem Maße von der individuellen Erfahrung des Untersuchers ab, insbesondere beim Nachweis eines milden RAPD, der Ausdruck einer beginnenden ON sein kann. Sie hängt unter anderem noch von weiteren Faktoren, wie beispielsweise der Raumbelichtung des Untersuchungszimmers und der Leuchtstärke der Untersuchungslampe ab. Darüber hinaus ist zu beachten, dass der Pupillendurchmesser vom Untersucher lediglich geschätzt und nicht gemessen wird. Bei nicht-

standardisierten Untersuchungsbedingungen lassen sich daher Untersuchungsergebnisse nicht ausreichend miteinander vergleichen und quantifizieren. Der aktuelle Goldstandard zur Messung des PLR ist die Infrarot-Pupillometrie (IVP) [Löwenfeld et al., 1974; Volpe et al., 2000; Cayless et al., 2016]. Diese Untersuchungsmethode steht jedoch aufgrund seines eingeschränkten Einsatzgebietes nur in wenigen ophthalmologischen Zentren zur Verfügung.

Vor diesem Hintergrund war das Ziel meines Forschungsvorhabens einen bildgebenden Biomarker für ein RAPD zu etablieren, insbesondere eine einfach anwendbare und weit verfügbare Untersuchungsmethode, die in die klinische Routinediagnostik integriert werden kann. Ich habe B-mode Ultraschall als objektive und quantitative Methode zur Untersuchung der afferenten Pupillenfunktion, insbesondere zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung eines RAPD, erstmals evaluieren können. Ultraschall fand bisher bereits bei anderen ophthalmologischen Fragestellungen, beispielsweise dem Nachweis einer Stauungspapille, Anwendung, jedoch nicht zur Beurteilung der Pupillenfunktion [Trier et al., 1982].

Als ersten Schritt habe ich in einer großen systematischen Untersuchung an 100 gesunden Personen B-mode Ultraschall unter standardisierten Untersuchungsbedingungen als Methode zur Beurteilung der Pupillenfunktion etabliert und habe Normwerte von Pupillendurchmesser und Pupillenkonstriktionszeit für vier verschiedene Altersgruppen veröffentlicht [Schmidt et al., 2017]. In einer Folgestudie habe ich die Ultraschall-Methode an MS und NMOSD Patienten mit Zustand nach einer ON getestet [Schmidt et al., 2018]. Ein RAPD ließ sich in

nur wenigen Minuten Untersuchungszeit gut objektivieren und quantifizieren, der Schweregrad des RAPD korrelierte mit der Visuseinschränkung. Zur schnellen Screening-Untersuchung in der klinischen Routine bei Verdacht auf ein RAPD wurde ein Cut-Off Wert zur Unterscheidung zwischen gesunden und erkrankten Augen ermittelt. In einer weiteren geplanten, durch das BIH Clinician Scientist Programm geförderten Studie, möchte ich den Stellenwert von B-Mode Ultraschall als visuellen Outcome-Parameter für klinische Studien sowie als möglichen objektivierbaren Surrogat-Parameter für eine Funktionsstörung des *N. opticus* überprüfen. Hierzu plane ich die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung direkt mit dem Goldstandard IVP sowie mit der OCT-Methode und der VEP-Methode zu vergleichen.

Beeinträchtigungen des afferenten olfaktorischen Systems

Verschiedene neurodegenerative Erkrankungen gehen mit einer Hyposmie einher. Diese tritt gehäuft beim idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Demenz vom Alzheimer-Typ auf und kündigt die Erkrankungen oftmals als Frühsymptom an [Stern et al., 1994; Meshulam et al., 1998; Ponsen et al., 2004]. Bei diesen beiden Krankheitsbildern werden unterschiedliche Ursachen der olfaktorischen Störungen diskutiert [Braak et al., 2003; Thomann et al., 2007; Hummel et al., 2010]. Bei weiteren neurodegenerativen Krankheitsbildern, insbesondere der Multisystematrophie, der Huntington-Erkrankung, der spinocerebellären Ataxie und der Friedreich-Ataxie, konnten Riechstörungen festgestellt werden [Nordin et al., 1995; Abele et al., 2003; Fernandez-Ruiz et al., 2003; Connelly et al., 2003; Hähner et al., 2010; Barresi et al., 2012].

Verschiedene Arbeiten haben eine enge Wechselwirkung zwischen dem Immunsystem und dem olfaktorischen System beschrieben [Strous et al., 2006; Moscovitch et al., 2009]. Dysosmien spielten bisher in der Wahrnehmung neuroimmunologischer Krankheitsbilder eine untergeordnete Rolle [Lucassen et al., 2016]. Riechstörungen konnten jedoch in verschiedenen Studien bei 15% bis 44% der MS Patienten mit schubförmig remittierender Verlaufsform festgestellt werden [Hawkes et al., 1998; Doty et al., 1998; Zorzon et al., 2000; Fleiner et al., 2010]. Als Ursache der olfaktorischen Störungen werden Demyelinisierungsprozesse im Verlauf der Riechbahn diskutiert [De Luca et al., 2015]. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Riechvermögen und der cerebralen Läsionslast im olfaktorischen Kortex [Doty et al., 1999] sowie einer Atrophie des BO [Goektas et al., 2011] und des Riechhirns [Schmidt et al., 2011] bei hyposmischen RRMS Patienten. Eine weitere Studie berichtete von einem erhöhten Auftreten von Hyposmien bei MS Patienten mit sekundär progredienter Verlaufsform [Silva et al., 2012]. Ich habe erstmals bei einem größeren Patientenkollektiv von PPMS Patienten das Riechvermögen untersucht und mit RRMS Patienten verglichen [Schmidt et al., 2017]. PPMS Patienten zeigten ein signifikant häufigeres Auftreten von Riechstörungen mit 94% (vs. 41% bei RRMS Patienten), der Schweregrad der Hyposmie war bei den PPMS Patienten signifikant stärker ausgeprägt als bei den RRMS Patienten. Möglicherweise sind verschiedene Pathomechanismen der beiden Verlaufsformen für diesen Unterschied verantwortlich. Eine stärkere axonale Degeneration und ZNS-Atrophie bei PPMS Patienten [Lassmann et al., 2012] könnte zu einer verstärkten Einschränkung des Riechvermögens führen.

Die NMOSD und die AE sind zwei seltene heterogene neuroimmunologische Erkrankungen. Bei beiden Krankheitsbildern richten sich Autoantikörper gegen körpereigene Strukturen, was zu komplexen neurologischen Syndromen führen kann. Beide Krankheitsbilder werden aktuell intensiv erforscht, die Diagnosekriterien und Therapieempfehlungen wurden in den letzten Jahren mehrfach von Expertenkonsortien aktualisiert [Wingerchuk et al., 2015; Graus et al., 2016]. Bis zum Untersuchungszeitpunkt lagen keine Studien vor, die das Riechvermögen bei diesen Krankheitsbildern untersucht hatten.

Ich habe erstmals bei NMOSD Patienten [Schmidt et al., 2013] das Riechvermögen untersucht. Im Rahmen dieser Studie zeigten 50% aller NMOSD Patienten eine Hyposmie, 80% aller hyposmischen NMOSD Patienten waren AQP4-IgG positiv getestet worden. Möglicherweise wird die olfaktorische Funktionsstörung aufgrund von direkter Gewebsschädigung olfaktorischer Strukturen, die AQP4 exprimieren, verursacht. Der serologische Nachweis von AQP4-IgG hängt von der Sensitivität des verwendeten Immunassays [Waters et al., 2016] sowie der Krankheitsaktivität ab [Melamed et al., 2015; Sepulveda et al., 2016]. Es ist anzunehmen, dass zum olfaktorischen Testungszeitpunkt (Jahr 2011 bis 2012) die Immunassays weniger sensitiv waren als heute und aus diesem Grund vermutlich nicht bei allen hyposmischen NMOSD Patienten AQP4-IgG nachgewiesen wurde. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde bei hyposmischen NMOSD Patienten eine Atrophie des BO und von Teilen des Riechhirns nachgewiesen [Li et al., 2018].

In einer weiteren Studie habe ich erstmals das Riechvermögen bei AE Patienten untersucht. Es wurde bei 64% der AE Patienten eine Riechstörung nach-

gewiesen. Die afferente olfaktorische Funktionsstörung ließ sich bei allen betroffenen AE Patienten in der objektiven Olfaktometrie in Form von pathologischen OEP objektivieren [Schmidt et al., 2018]. Möglicherweise ist hierfür eine Autoantikörper-vermittelte Schädigung des limbischen Systems, das einen Teil der Riechbahn abbildet und an der Weiterverarbeitung von olfaktorischen Informationen maßgeblich beteiligt ist, verantwortlich. Verschiedene Studien zeigten eine Vulnerabilität, insbesondere des Hippocampus und der Amygdala, für eine strukturelle Schädigung bei AE Patienten [Wagner et al., 2013; Finke et al., 2016 und 2017; Heine et al., 2015 und 2018]. Wir haben bei einem Teil der in die Studie eingeschlossenen AE Patienten olfaktorische Strukturen mittels cMRT untersucht. Die erhobenen Daten sind aktuell noch nicht abschließend ausgewertet und veröffentlicht. In einer Vorauswertung zeigte sich eine signifikante Atrophie der BO-Volumina der AE Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Ein mögliches Erklärungsmodell für die BO-Atrophie bei den untersuchten Patienten wäre das von Aqrabawi et al. beschriebene komplexe kortikale olfaktorische Rückkopplungssystem, das ausgehend vom ventralen Hippokampus zu einer „Top-Down-Modulation“ des BO führt [Aqrabawi et al., 2016].

Aus den Ergebnissen der beschriebenen Arbeiten lässt sich schlussfolgern, dass diese heterogenen Krankheitsbilder eine Funktionsstörung des olfaktorischen Systems verursachen. Dysosmien sollten als mögliches Symptom in der Diagnostik und weiteren differentialätiologischen Zuordnung der zum Teil phänotypisch äußerst heterogen ausgeprägten Krankheitsmanifestationen berücksichtigt werden. Darüber hinaus ist das Erkennen einer Dysosmie für den Patienten von hoher alltäglicher Relevanz, da eine Einschränkung des

Geruchssinns zu einer verminderten Lebensqualität [Temmel et al., 2002] und zu sekundären Erkrankungen, wie einer Depression, führen kann [Kohli et al., 2016].

4 Zusammenfassung

In dieser kumulativen Habilitationsschrift werden eigene Arbeiten zusammengefasst, die sich thematisch mit der Objektivierung sensorischer Afferenzstörungen bei neuroimmunologischen Krankheitsbildern befassen.

B-mode Ultraschall, eine in der klinischen Routine weit verbreitete Methode, wurde als objektives Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der Pupillenfunktion etabliert, Normwerte von Pupillendurchmessern und Pupillenkonstriktionszeiten wurden für verschiedene Altersgruppen publiziert. Das frühzeitige Erkennen und Behandeln einer ON ist entscheidend, um irreversible Schäden des *N. opticus* zu verhindern. Eine Funktionsstörung des afferenten visuellen Systems bei Patienten mit ON ließ sich gut mittels B-mode Ultraschall objektivieren und quantifizieren. B-mode Ultraschall könnte als bildgebender Biomarker für ein RAPD und als Surrogat-Parameter für eine Läsion des *N. opticus* in klinischen Studien und in der Routinediagnostik Anwendung finden. In einer weiteren Studie wurde die visuelle Lebensqualität bei NMOSD und MS Patienten mit Zustand nach ON untersucht. Die Einschränkung an visueller Lebensqualität korrelierte mit dem Ausmaß an funktioneller und struktureller Schädigung des afferenten visuellen Systems, gemessen mittels OCT und Visus.

Die Integrität des afferenten olfaktorischen Systems wurde bei der NMOSD, PPMS und AE in eigenen Arbeiten erstmals untersucht. Zusammenfassend er-

wies sich das Riechvermögen bei diesen seltenen neuroimmunologischen Krankheitsbildern als deutlich eingeschränkt, wobei wir dabei von unterschiedlichen Pathomechanismen ausgehen. Riechstörungen sind möglicherweise ein weiteres Symptom dieser phänotypisch sehr heterogenen Krankheitsbilder. Eine niederschwellige Riechtestung im Rahmen der differentialdiagnostischen Zuordnung sollte bei den untersuchten Krankheitsbildern in Erwägung gezogen werden.

5 Literaturverzeichnis

- Abele M, Riet A, Hummel T et al. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol* 2003; 250(12):1453-5.
- Abolmaali N, Hummel T, Damm M. Two- and three-dimensional, morphologic and functional MR-Imaging in smelling disorders. *Laryngorhinootologie* 2009; 88(1):10-16.
- Aqrabawi AJ, Browne CJ, Dargaei Z et al. Top-down modulation of olfactory-guided behaviours by the anterior olfactory nucleus pars medialis and ventral hippocampus. *Nature Communications* 2016; 7:13721.
- Asgari N, Kyvik KO, Steenstrup T et al. Antibodies against interferon-beta in neuromyelitis optica patients. *J Neurol Sci* 2014; 339(2):52-6.
- Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC et al. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(1):11-27.
- Barresi M, Ciurleo R, Giacoppo S et al. Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative disease. *J Neurol Sci* 2012; 323(2):16-24.
- Bauknecht HC, Jach C, Fleiner F et al. Olfactory dysfunction: correlation of olfactory bulb volume on MRI and objective olfactometry. *RoFo* 2010; 182(2):163-8.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson JR et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326(9): 581-8.
- Bennett JL, De Seze J, Lana-Peixoto M et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler* 2015; 21(6):678-88.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2):197-211.

- Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Kadas EM et al. Dynamic formation of macular microcysts independent of vitreous traction changes. *Neurology* 2014; 83(1):73-7.
- Bremner FD. Pupil assessment in optic nerve disorders. *Eye (Lond)* 2004; 18(11):1175-81.
- Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65(1):175-87.
- Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S et al. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage* 2008; 42(2):498-502.
- Calvanico NJ. The humoral immune response in autoimmunity. *Dermatol Clin* 1993; 11(3):379-89.
- Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB et al. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut chemosensory clinical research center. *Laryngoscope* 1988; (98):83-88.
- Cayless A, Bende T. First results of automated RAPD-SWIFT method in dynamic pupillometry. *Z Med Phys* 2016; 26(2):143-9.
- Connelly T, Farmer JM, Lynch DR et al. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(10):1435-37.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(20):1430-8.
- Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology* 2018; 90(21):e1858-69.
- Conley DB, Robinson AM, Shinnars MJ et al. Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat. *Am J Rhinol* 2003; (17):169-75.

- Costanzo RM, Miwa T. Posttraumatic olfactory loss. *Adv Otorhinolaryngol* 2006; (63):99-107.
- Costello F. The afferent visual pathway: designing a structural-functional paradigm of multiple sclerosis. *ISRN Neurol* 2013; 2013:134858.
- Cole SR, Beck RW, Moke PS et al. The national eye institute visual function questionnaire: experience of the ONTT. *Optic Neuritis Treatment Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(5):1017-21.
- Cree BA, Bennett JL, Sheehan M et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica - ethical and design considerations. *Mult Scler* 2016; 22(7):8622-722.
- Curtis MA, Kam M, Nannmark U et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 2007; 315(5816):1243-9.
- Curtis MA, Monzo HJ, Faull HJ. The rostral migratory stream and olfactory system: smell, disease and slippery cells. *Prog Brain Res* 2009; 175:33-42.
- Dalmau J. Observations on the evolving fields of neuroimmunology and neuroinflammation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(1):e67.
- Damm M. Diagnostik von Riechstörungen - Standards und Forschung. *Laryngorhinootologie* 2007; (86):565-72.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A et al. Riechstörungen. *Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. HNO* 2004; (52):112-20.
- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349(16):1543-54.
- DeLuca GC, Joseph A, George J et al. Olfactory pathology in central nervous system demyelinating diseases. *Brain Pathol* 2015; 25(5):543-51.

- Diem R, Tschirne A, Bahr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *J Clin Neurosci* 2003; 10(1):67-70.
- Doerr J, Wernecke KD, Bock M et al. Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One* 2011; 6(4):e18132.
- Doty RL, Yousem DM, Pham LT et al. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* 1997; 54(9):1131-40.
- Doty RL. *Handbook of olfaction and gustation*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 2003.
- Doty RL, Li C, Mannon LJ et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. Relation to plaque load in inferior frontal and temporal lobes. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855:781-6.
- Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania smell identification test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984; 32(3):489-502.
- Doty RL, Li C, Mannon LJ et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology* 1999; 53(4):880-2.
- Erskine L, Herrera E. Connecting the Retina to the Brain. *ASN Neuro* 2014; 6(6):e1759091414562107.
- Fereidan-Esfahani M, Nayfeh T, Warrington A et al. IgM natural autoantibodies in physiology and the treatment of disease. *Methods Mol Biol* 2019; 1904:53-81.
- Fernandez-Ruiz J, Diaz R, Hall-Haro C et al. Olfactory dysfunction in hereditary ataxia and basal ganglia disorders. *Neuroreport* 2003; 14(10):1339-41.

- Féron F, Perry C, McGrath JJ et al. New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(8):861-6.
- Finke C, Kopp UA, Pajkert A et al. Structural hippocampal damage following anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis. *Biol Psychiatry* 2016; 79(9):727-34.
- Finke C, Prüss H, Heine J et al. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurology* 2017; 74(1):50-59.
- Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113(2): 324-32.
- Fleiner F, Dahlslett B, Schmidt F et al. Olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24(5):e93-7.
- Foroozan R. Chiasmal syndromes. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14 (6):325-31.
- Förster G, Damm M, Gudziol H et al. Riechstörungen: Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO* 2004; 52(8):679-84.
- Fritz D, Van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2016; 16(1):220.
- Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC et al. Optical coherence tomography: a window into mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4(12):664-75.

- Franke GH, Esser J, Voigtländer A et al. Der National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) - Erste Ergebnisse zur psychometrischen Überprüfung eines Verfahrens zur Erfassung der Lebensqualität bei Sehbeeinträchtigten. Zeitschrift für Medizinische Psychologie 1998; 7(4):178-184.
- Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. Arch Neurol 2005; 62(6):865-70.
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis - the plaque and its pathogenesis. N Engl J Med 2006; 354(9):942-55.
- Gahlen A, Trampe Ak, Hauptelshofer S et al. Aquaporin-4 antibodies in patients treated with natalizumab for suspected MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017; 4(4):e363.
- Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med 2016; 375(26):2570-2581.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol 2015; 14(10):1023-36.
- Goektas O, Schmidt F, Bohner G et al. Olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis. Rhinology 2011; 49(2):221-6.
- Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. Neurology 2007; 69(16):1603-9.
- Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2008; 268(2):12-17.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15(4):391-404.

- Hardelin JP, Soussi-Yanicostas N, Ardouin O et al. Kallmann syndrome. *Adv Otorhinolaryngol* 2000; 56:268-74.
- Hawkes CH, Shephard BC. Olfactory evoked responses and identification tests in neurological disease. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855:608-15.
- Hähner A, Welge-Lüssen. Olfactory dysfunction in neurodegenerative disorders. *HNO* 2010; 58(7):644-49.
- Hauser SL. Multiple lessons for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17):1838-41.
- Heesen C, Böhm J, Reich C et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler* 2008; 14(7):988-91.
- Heesen C, Haase R, Melzig S et al. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2018; 137(3):356-62.
- Heine J, Pruss H, Kopp UA, et al. Beyond the limbic system: disruption and functional compensation of large-scale brain networks in patients with anti-LGI1 encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(11):1191-99.
- Heine J, Prüss H, Bartsch T et al. Imaging of autoimmune encephalitis - Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015; 309:68-83.
- Hoon M, Okawa H, Della Santina L et al. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res* 2014; 42:44-84.
- Horwitz H, Friis T, Modvig S et al.: Differential diagnoses to MS: experiences from an optic neuritis clinic. *J Neurol* 2014; 261(1): 98-105.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H et al. Normative data for the "Sniffin´Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264(3):237-43.

- Hummel T, Witt H, Reichmann H et al. Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289(2):119-22.
- Hummel T, Welge-Lüssen A. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2009.
- Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A et al. Chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory disorders. *HNO* 2000; 48(6):481-5.
- Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19(6):687-92.
- Jafek BW, Murrow B, Michaels R et al. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses* 2002; 27(7):623-8.
- Jasse L, Vukusic S, Durand-Dubief F et al. Persistent visual impairment in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms and resulting disability. *Mult Scler* 2013; 19(12):1618-26.
- Jarius S, Wildemann B, Paul F et al. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol* 2014; 176(2):149-64.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1):279.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1):280.

- Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: MOG-IgG-associated brainstem encephalitis. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1):281.
- Jarius S, Metz I, König FB, et al. Screening for MOG-IgG and 27 other anti-gliar and anti-neuronal autoantibodies in 'pattern II multiple sclerosis' and brain biopsy findings in a MOG-IgG-positive case. *Mult Scler* 2016; 22(12):1541-49.
- Jarius S, Paul F, Aktas O et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 2018; 15(1):134.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012; (9):14.
- Jarius S, Probst C, Borowski K et al. Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. *J Neurol Sci* 2010; (291):52-56.
- Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013; (10):8.
- Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 2010; (6):383-92.
- Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E et al. Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis. *PLoS One* 2013; 8(8):e71145.
- Kelley BP, Patel SC, Marin HL et al. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnose. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38(6):1070-78.

- Kjaer M. Evoked potentials. With special reference to the diagnostic value in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1983; 67(2):67-89.
- Klistoner A, Fraser C, Garrick R et al. Correlation between full-field and multifocal VEPs in optic neuritis. *Doc Ophthalmol* 2008; 116(1):19-27.
- Klistoner A, Arvind H, Nguyen T et al. Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: a topographical study of the structure-function relationship. *Doc Ophthalmol* 2009; 118(2):129-37.
- Klimek L, Moll B, Kobal G. Riech- und Schmeckstörungen im Alter. *Dtsch Arztebl* 2000; 97(14):911-18.
- Klimek L, Hummel T, Moll B et al. Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. *Laryngoscope* 1998; 108(1):111-4.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016; 79(2):206-16.
- Klossek JM, Neukirch F, Pribil C et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2005; 60(2):233-37.
- Knecht M, Huttenbrink KB, Hummel T. Störungen des Riechens und Schmeckens. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129(27):1039-46.
- Knier B, Berthele A, Buck D et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *Mult Scler* 2016; 22(7):893-900.
- Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA et al. The association between olfaction and depression: A systematic review. *Chem Senses* 2016; 41(6): 479-86.
- Konstantinidis I, Haehner A, Frasnelli J et al. Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology* 2005; 44(2):135-39.
- Kobal G, Hummel T. Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *Laryngoscope* 1998; 108(7):1033-35.

- Kremer L, Mealy M, Jacob A et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler* 2014; 20(7):843-7.
- Kuchling J, Backner Y, Oertel F et al. Comparison of probabilistic tractography and tract based spatial statistics for assessing optic radiation damage in patients with autoimmune inflammatory disorders of the central nervous system. *Neuroimage Clin* 2018; 19:538-50.
- Kuchling J, Brandt AU, Paul F et al. Diffusion tensor imaging for multilevel assessment of the visual pathway: possibilities for personalized outcome prediction in autoimmune disorders of the central nervous system. *EPMA* 2017; 8(3):279-94.
- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M et al. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 2003; 28(8):691-4.
- Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8(11):647-56.
- Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens - pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012; 8(7):380-90.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364(9451):2106-12.
- Leopold DA, Hummel T, Schwob JE et al. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* 2000; 110(3):417-21.
- Leong SC, Eccles R. A systematic review of the nasal index and the significance of the shape and size of the nose in rhinology. *Clin Otolaryngol* 2009; 34(3):191-8.
- Li LM, Guo HY, Zhao N et al. Comparison of olfactory function between neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 2018; 128(8):772-7.

- Ljedo PM, Merkle FT, Alvarez-Buylla A et al. Origin and function of olfactory bulb interneuron diversity. *Trends Neurosci* 2008; 31(8):392-400.
- Ljedo PM, Gheusi G, Vincent JD. Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiol Rev* 2005; 85(1):281-317.
- Lorig TS. The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial. *Int J Psychophysiol* 2000; 36(2):91-104.
- Löwenfeld IE, Rosskothén HD. Infrared pupil camera. A new method for mass screening and clinical use. *Am J Ophthalmol* 1974; 78(2):304-13.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3):278-86.
- Lucassen EB, Turel A, Knehans A et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: a scoping review of the literature. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 6:1-9.
- Lynch MA, Mills KH. Immunology meets neuroscience - opportunities for immune intervention in neurodegenerative diseases. *Brain Behav Immun* 2012; 26(1):1-10.
- Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(7):1050-58.
- Martinez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Pastor X et al. Is the incidence of optic neuritis rising? Evidence from an epidemiological study in Barcelona (Spain), 2008-2012. *J Neurol* 2014; 261(4):759-67.
- Martins-Rosa A, Silva MF, Ferreira S et al. Plasticity in the human visual cortex: an ophthalmology-based perspective. *Biomed Res Int* 2013; 2013:568354.
- Melamed E, Levy M, Waters PJ et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(4):e134.

- Menjot de Champfleur N, Menjot de Champfleur S, Galanaud D et al. Imaging of the optic chiasm and retrochiasm visual pathways. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94(10):957-71.
- Mejico LJ, Miller NR, Dong LM et al. Clinical features associated with lesions other than pituitary adenoma in patients with an optic chiasm syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(5):908-13.
- Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN et al. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimers and Parkinsons diseases. *Arch Neurol* 1998; 55(1):84-90.
- Metz I, Beißbarth T, Ellenberger D et al. Serum peptide reactivities may distinguish neuromyelitis optica subgroups and multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3(2):e204.
- Mori M, Kuwabara S, Paul F. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(6):555-56.
- Mori K, Nagao H, Yoshihara Y. The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 1999; 286(5440):711-15.
- Moscavitch S, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y et al. Autoimmune pathology accounts for common manifestations in a wide range of neuro-psychiatric disorders: the olfactory and immune system interrelationship. *Clin Immunol* 2009; 130(3):235-43.
- Mrowinski D, Eichholz S, Scholz G. Objective test of smell with cognitive potentials. *Laryngorhinootologie* 2002; 81(9):624-28.
- Mueller A, Rodewald A, Reden J et al. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 2005; 16(5):475-78.
- Nakamura H, Fujiwara M, Kawasaki M et al. Age-related changes in dividing cells of the olfactory epithelium of the maturing guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255(6):289-92.

- Naismith RT, Xu J, Tutlam NT et al. Diffusion tensor imaging in acute optic neuropathies: predictor of clinical outcomes. *Arch Neurol* 2012; 69(1):65-71.
- Narayan R, Simpson A, Fritsche K et al. MOG antibody disease: a review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 25:66-72.
- Nordin S, Paulsen JS, Murphy C. Sensory- and memory-mediated olfactory dysfunction in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1995; 1(3):281-90.
- Nordin S, Bramerson A, Murphy C et al. A Scandinavian adaptation of the multi clinic smell and taste questionnaire: evaluation of questions about olfaction. *Acta Otolaryngol* 2003; 123(4):536-42.
- Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int* 2012; 2012:530305.
- Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler J* 2013; 19(14):1887-95.
- Oertel FC, Kuchling J, Zimmermann H et al. Microstructural visual system changes in AQP4-antibody seropositive NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4(3):e334.
- Optic Neuritis Study Group: Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008; 65(6): 727-32.
- Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: systematic review of 122 cases reported. *J Neurol* 2014; 261(1):17-26.
- Petzold A, Plant GT. Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy. *Autoimmun Rev* 2014; 13(5):539-45.

- Petzold A, Wong S, Plant GT. Autoimmunity in visual loss. *Handb Clin Neurol* 2016; 133:353-76.
- Petzold A, Wattjes MP, Costello F et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(8):447-58.
- Petzold A, De Boer JF, Schippling S et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9(9):921-32.
- Phil-Jensen G, Schmidt MF, Frederiksen JL. Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: A review. *Clin Neurophysiol* 2017; 128(7):1234-45.
- Pilz YL, Bass SJ, Sherman J. A review of mitochondrial optic neuropathies: From inherited to aquired forms. *J Optom* 2017; 10(4):205-14.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2):292-302.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson´s disease. *Ann Neurol* 2004; 56(2):173-81.
- Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22(4):470-82.
- Ratchford JN, Quigg ME, Conger A et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 2009; 73(4):302-8.
- Reeves C, Taylor D. A history of the optic nerve and its diseases. *Eye (Lond)* 2004; 18(11):1096-109.

- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B et al. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2006; 116(3):436-9.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B et al. Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiol Clin* 2006; 36(2):53-62.
- Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology* 2009; 47(1):3-9.
- Roesner S, Appel R, Gbadamosi J et al. Treatment of steroid-unresponsive optic neuritis with plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 2012; 126(2):103-8.
- Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T et al. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004; 63(6):1081-3.
- Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014; 82(6):474-81.
- Saidha S, Sotirchos ES, Oh J et al. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013; 70(1): 34-43.
- Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA et al. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2012; 11(11):963-72.
- Schmidt FA, Ruprecht K, Connolly F et al. B-mode ultrasound assessment of pupillary function: feasibility, reliability and normal values. *PLoS One* 2017; 12(12):e0189016.

- Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J et al. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 11:45-50.
- Schmidt FA, Connolly F, Maas MB et al. Objective assessment of a relative afferent pupillary defect by B-mode ultrasound. *PLoS One* 2018; 13(8):e0202774.
- Schmidt F, Göktas Ö, Harms L et al. Structural correlates of taste and smell loss in encephalitis disseminata. *PLoS One* 2011; 6(5):e19702.
- Schmidt FA, Maas MB, Geran R et al. Olfactory dysfunction in patients with primary progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 14(4):e369.
- Schmidt F, Göktas O, Jarius S et al. Olfactory dysfunction in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2013; 2013:654501.
- Schmidt FA, Harms L, Pruess H et al. Die Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale in Patienten mit limbischer Enzephalitis. *Klin Neurophysiol* 2018, 48:1-6.
- Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T et al. Optical coherence tomography reveals distinct patterns of retinal damage in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *PloS One* 2013; 8(6):e66151.
- Schwartz BS, Doty RL, Monroe C et al. Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methacrylate vapors. *Am J Public Health* 1989; 79(5):613-18.
- Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3:e225.
- Silva Am, Santos E, Moreira I et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: association with secondary progression. *Mult Scler* 2012; 18(5):616-21.

- Smith SA, Williams ZR, Ratchford JN et al. Diffusion tensor imaging of the optic nerve in multiple sclerosis: association with retinal damage and visual disability. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(9):1662-8.
- Steinbach S, Hundt W, Zahnert T. The sense of smell in daily life. *Laryngorhinootologie* 2008; 87(9):657-68.
- Strous RD, Shoenfeld Y. To smell the immune system: olfaction, autoimmunity and brain involvement. *Autoimmun Rev* 2006; 6(1):54-60.
- Stern MB, Doty RL, Dotti M et al. Olfactory function in Parkinsons disease subtypes. *Neurology* 1994; 44(2):266-8.
- Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol* 2009; 256(11):1932-5.
- Sulkowski WJ, Rydzewski B, Miarzynska M. Smell impairment in workers occupationally exposed to cadmium. *Acta Otolaryngol* 2000; 120(2):316-18.
- Swienton DJ, Thomas AG. The visual pathway - functional anatomy and pathology. *Semin Ultrasound CT MRI* 2014; 35(5):487-503.
- Tantiwongkosi B, Mafee MF. Imaging of optic neuropathy and chiasmal syndromes. *Neuroimaging Clin N Am* 2015; 25(3):395-410.
- Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B et al. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(6): 635-41.
- Thomann PA, Dos Santos V, Toro P et al. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease - a MRI study. *Neurobiol Aging* 2007; 30(5):838-41.
- Thompson HS, Corbett JJ, Cox TA. How to measure the relative afferent pupillary defect. *Surv Ophthalmol* 1981; 26(1):39-42.

- Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; 10(12):1098-107.
- Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014; 13(1):83-99.
- Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(24):2004-15.
- Trepel M. *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. 4th ed. München: Elsevier Urban&Fischer; 2008.
- Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005; 58(3):383-91.
- Usmani N, McCarthy M, Rammohan KW et al. Fulminant myelitis with NMO-IgG antibody following treatment with interferon alpha. *J Neurol* 2014; 261(1):240-1.
- Vass K. Current immune therapies of autoimmune disease of the nervous system with special emphasis to multiple sclerosis. *Curr Pharm Des* 2012; 18(29):4513-7.
- Volpe NJ, Plotkin ES, Maguire MG et al. Portable pupillography of the swinging flashlight test to detect afferent pupillary defects. *Ophthalmology* 2000; 107(10):1913-21.
- Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2012; 119(6):1250-7.
- Wagner J, Schoene-Bake JC, Malter MP et al. Quantitative FLAIR analysis indicates predominant affection of the amygdala in antibody-associated limbic encephalitis. *Epilepsia* 2013; 54(9):1679-87.
- Wakerley BR, Uncini A, Yuki N et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndrome - new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(9):537-44.

- Waters P, Reindl M, Saiz A et al. Multicenter comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(9):1005-15.
- Wang KC, Lin KH, Lee TC et al. Poor responses to interferon-beta treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with long spinal chord lesions. *PLoS One* 2014; 9(6):e98192.
- Wagner F, Grunder L, Hakim A et al. Rebound after Fingolimod and a single Daclizumab injection in a patient retrospectively diagnosed with NMO spectrum disorder - MRI apparent diffusion coefficient maps in differential diagnosis of demyelinating CNS disorders. *Front Neurol* 2018; 27(9):782.
- Welge-Lüssen A. Chemosensory evoked potentials. Applications and significance in routine clinical practice. *HNO* 1999; 47(5):453-5.
- Welge-Lüssen A, Wolfensberger M, Kobal G et al. Basics, methods and indications for objective olfactometry. *Laryngorhinootologie* 2002; 81(9):661-7.
- Welge-Lussen A, Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Adv Otorhinolaryngol* 2006; 63:125-32.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2):177-89.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6(9):805-15.
- Wilhelm H, Schabet M. The diagnosis and treatment of optic neuritis. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(37):616-26.
- Wilson HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388(10045):717-27.

- Wu GF, Schwartz ED, Lei T et al. Relation of vision to global and regional brain MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69(23):2128-35.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB et al. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855:546-55.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB et al. Posttraumatic smell loss, relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and temporal lobes. *Acad Radiol* 1999; 6(5):264-72.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W et al. MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166(2):439-43.
- Zamvill SS, Slavin AJ. Does MOG-Ig positive AQP4-seronegative optospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(1):e62.
- Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(4):e110.
- Zou Z, Li F, Buck LB. Odor maps in the olfactory cortex. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102(21):7724-9.
- Zou DJ, Chesler A, Firestein S. How the olfactory bulb got its glomeruli: a just so story? *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(8):611-18.
- Zorzon M, Ukmar M, Bragadin LM et al. Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a clinical and MR study. *Mult Scler* 2000; 6(6): 386-90.

6 Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gebührt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. Lutz Harms, der mich seit dem Beginn meiner wissenschaftlichen und klinischen Laufbahn als Doktorvater und Mentor stets mit viel Weitsicht gefördert hat. Meine Begeisterung für die klinische Forschung und das Fach Neurologie, das Aufzeigen von Entfaltungsmöglichkeiten und seine wertvollen Ratschläge haben mich in vielerlei Hinsicht bereichert und weitergebracht.

Herrn Prof. Dr. med. M. Endres möchte ich sehr für seine weitreichende Förderung hinsichtlich meiner klinischen Ausbildung und wissenschaftlichen Laufbahn danken.

Herrn PD Dr. med. Klemens Ruprecht möchte ich sehr für seine stetige und intensive Förderung meiner wissenschaftlichen Laufbahn als Mentor sowie für die Möglichkeit zur Mitarbeit in der Multiplen Sklerose Ambulanz und seiner klinischen Supervision danken.

Herrn Prof. Dr. med. F. Paul möchte ich sehr für die langfristige Förderung meiner wissenschaftlichen Laufbahn danken, insbesondere für die Möglichkeit einer Forschungsrotation am NeuroCure Clinical Research Center.

Herrn Prof. Dr. med. Stephan Schreiber möchte ich für die gute Zusammenarbeit und Förderung bei dem gemeinsamen Ultraschall-Projekt danken.

Herrn Prof. Dr. med. Ö. Göktas und Dr. med. FC Uecker aus der HNO-Klinik der Charité möchte ich für die gute Zusammenarbeit bei verschiedenen Forschungsprojekten danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Göktas, der mich zu Beginn meiner wissenschaftlichen Laufbahn im Rahmen meiner Promotion mit wertvollen Ratschlägen gefördert und mir zur Seite gestanden hat.

Ich danke den Verantwortlichen und Förderern des BIH Clinician Scientist Programms für die wissenschaftliche Förderung im Rahmen geschützter Forschungszeit.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie für ihre Unterstützung danken.

7 Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurde,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 11.01.2019

Dr. med. Felix Schmidt