

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV Klinikum
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Martin Reincke

**Veränderte Geruchs- und Geschmackswahrnehmung bei
Patienten mit aktivem Cushing-Syndrom: Vergleich von prä- und
postoperativen Patienten mit normativen Daten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elena Heger, geb. Tegtmeyer

aus

Freiburg im Breisgau

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Reincke

Mitberichterstatter: PD Dr. Ariadni Spyroglou
Prof. Dr. Carsten Otto
Prof. Dr. Klaus Stelter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Andrea Oßwald-Kopp

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2021

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Cushing-Syndrom.....	1
1.1.1 Pathomechanismus	2
1.1.2 Klinisches Bild	3
1.1.3 Diagnostik	4
1.1.4 Therapie.....	5
1.1.5 Prognose und Langzeitfolgen	6
1.2 Geruchssinn	6
1.2.1 Störungen des Geruchssinns.....	7
1.3 Geschmackssinn	7
1.3.1 Störungen des Geschmackssinns.....	8
1.4 Geruchs- und Geschmackssinn beim Cushing-Syndrom.....	9
1.5 Fragestellung und Ziele der Arbeit.....	10
2 Material und Methoden.....	11
2.1 Studienpopulation.....	11
2.2 Studienablauf.....	11
2.3 Geruchstestung	12
2.3.1 „Sniffin´Sticks“	12
2.3.2 Versuchsbedingungen.....	14
2.3.3 Schwellen-Test	15
2.3.4 Diskriminations-Test	18
2.3.5 Identifikations-Test.....	18
2.3.6 Auswertung der „Sniffin´Sticks“: Scores für Schwelle, Diskrimination, Identifikation und Gesamtwert.....	20
2.3.7 Auswahl von Literaturwerten zur Validierung der Geruchstestung	20
2.4 Geschmackstestung	21

2.4.1	„Taste Strips“	21
2.4.2	Durchführung Geschmackstestung.....	22
2.4.3	Auswertung der „Taste Strips“	22
2.4.4	Auswahl von Literaturwerten zur Validierung der Geschmackstestung	23
2.5	Fragebogen	23
2.6	Statistische Auswertung	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Studienpopulation.....	25
3.2	Testvalidierung: Geruchstestung der Kontrollgruppe im Vergleich mit Literaturwerten	28
3.3	Testvalidierung: Geschmackstestung der Kontrollgruppe im Vergleich mit Literaturwerten	30
3.4	Geruchs- und Geschmacksverminderung bei Patienten mit floridem Cushing-Syndrom: Vergleich Cushing-Patienten vor Operation mit der Kontrollgruppe	30
3.5	Geruchs- und Geschmacksveränderung nach Therapie eines floriden Cushing-Syndroms: Vergleich Cushing-Patienten vor und nach Operation	33
3.6	Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung bei geheilten Cushing-Patienten: Vergleich Cushing-Patienten nach Operation mit der Kontrollgruppe	35
3.7	Gegenüberstellung von Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigungen der einzelnen Cushing-Subtypen	37
3.8	Zusammenhang zwischen subjektiver und gemessener Beeinträchtigung von Geruch und Geschmack	40
4	Diskussion	43
4.1	Studienpopulation.....	43
4.2	Testvalidierung: Vergleich der gematchten Kontrollgruppe mit Literaturwerten..	44
4.3	Geruchs- und Geschmacksverminderung bei floridem Cushing-Syndrom.....	45
4.4	Schwelle und Diskrimination von Gerüchen	45
4.5	Identifikation von Gerüchen.....	45
4.6	Gesamtscore Geruch	46

4.7	Geschmackssinn	47
4.8	Vergleich von Geruch und Geschmack zwischen den Cushing-Subtypen	48
4.9	Zusammenhang zwischen subjektiver und gemessener Beeinträchtigung von Geruch und Geschmack	48
4.10	Entwicklung der subjektiven Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung der Patienten	50
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	52
6	Literaturverzeichnis	54
7	Anhang	62
8	Danksagung	76
9	Eidesstattliche Versicherung	76

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Extended Test „Sniffin‘Sticks“.....	13
Abbildung 2: Mit Geruchsstoff gefüllter Filzstift: „Sniffin‘Stick“.....	14
Abbildung 3: Durchführung eines „Sniffin‘Sticks“-Tests.....	15
Abbildung 4: Testblatt zur Evaluation der Diskrimination des Geruchs.....	18
Abbildung 5: Imprägnierter Schmeckstreifen: „Taste Strip“.....	22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome des Cushing-Syndroms und ihre Häufigkeiten.....	4
Tabelle 2: Grafische Darstellung des Ergebnisses eines Schwellentests.....	17
Tabelle 3: Geruchsidentifikationstest: Auswahlmöglichkeiten je Stift.....	19
Tabelle 4: Normdaten der vier verschiedenen Geschmacksrichtungen (75).....	23
Tabelle 5: Cushing-Patienten vor Operation: Laborwerte für die Diagnosestellung.....	26
Tabelle 6: Zusammensetzung der Cushing-Patienten nach den Matchingparametern Altersgruppe, Geschlecht und Raucherstatus.....	27
Tabelle 7: Zusammensetzung der Kontrollgruppe nach den Matchingparametern Altersgruppe, Geschlecht und Raucherstatus.....	27
Tabelle 8: Alter von Cushing-Patienten und Kontrollgruppe innerhalb der Altersgruppen. ...	28
Tabelle 9: Literaturvergleich Geruch mit Hummel et al. (64).....	29
Tabelle 10: Literaturvergleich Geschmack mit Landis et al. (77).....	30
Tabelle 11: Vergleich von Geruch und Geschmack bei Cushing-Patienten vor therapeutischer Operation mit der Kontrollgruppe.....	31
Tabelle 12: Hyposmie von Cushing-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe... ..	32
Tabelle 13: Hypogeusie von Cushing-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.....	32
Tabelle 14: Subjektive Beeinträchtigung von Geruch und Geschmack von Cushing- Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.....	33
Tabelle 15: Vergleich von Geruch und Geschmack bei Cushing-Patienten vor und nach therapeutischer Operation.....	34
Tabelle 16: Vergleich von Geruch und Geschmack bei Cushing-Patienten nach therapeutischer Operation mit der Kontrollgruppe.....	36

Tabelle 17: Hyposmie von therapierten Cushing-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.	36
Tabelle 18: Hypogeusie von therapierten Cushing-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.	36
Tabelle 19: Subjektive Beeinträchtigung von Geruch und Geschmack von therapierten Cushing-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe drei Monate nach Therapie.	37
Tabelle 20: Vergleich von Geruch und Geschmack zwischen zentralem und adrenalem Cushing-Syndrom.	38
Tabelle 21: Vergleich von Geruch und Geschmack vor therapeutischer Operation und danach: Separate Analyse für zentrales und adrenales Cushing-Syndrom.	39
Tabelle 22: Zusammenhang von subjektivem und gemessenem Geruchsempfinden von Cushing-Patienten vor der therapeutischen Operation.	40
Tabelle 23: Zusammenhang von subjektivem und gemessenem Geruchsempfinden von Cushing-Patienten nach der therapeutischen Operation.	41
Tabelle 24: Zusammenhang von subjektivem und gemessenem Geschmacksempfinden von Cushing-Patienten vor der therapeutischen Operation.	41
Tabelle 25: Zusammenhang von subjektivem und gemessenem Geschmacksempfinden von Cushing-Patienten nach der therapeutischen Operation.	42

1 Einleitung

Das Glukokortikoid Cortisol, welches auch als „Stresshormon“ bekannt ist, übernimmt lebensnotwendige Aufgaben im Stoffwechsel (1). Beim Cushing-Syndrom jedoch ist das Cortisol stark erhöht, was zu schweren Symptomen wie beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen, starkem Übergewicht und metabolischen Veränderungen führen kann (2), (3). In dieser Dissertation soll das Vorliegen einer Geruchs- und Geschmacksveränderung (Hyposmie und Hypogeusie) unter dem Einfluss eines endogenen Cushing-Syndroms geprüft werden.

1.1 Cushing-Syndrom

„Die Folgen einer länger anhaltenden inadäquaten Erhöhung der Plasmakortikoide werden als Cushing-Syndrom (Hypocortisolismus) bezeichnet“ (3). Es wurde 1932 von dem US-amerikanischen Neurochirurgen Harvey Cushing entdeckt und auch nach ihm benannt (4). Das Cushing-Syndrom kann sowohl endogen sein als auch durch die exogene Zufuhr von Medikamenten hervorgerufen werden, was deutlich häufiger ist (5). Das endogene Cushing-Syndrom, welches in dieser Arbeit thematisiert wird, ist eine sehr seltene Erkrankung: Lehnert gibt als Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland 1-3 Personen pro 1 Mio. Einwohner an. Dies entspricht ca. 80-240 Neuerkrankungen pro Jahr in der ganzen Bundesrepublik (3). Deshalb dauert es oft Jahre bis zur korrekten Diagnose des Cushing-Syndroms (6), (7). Frauen erkranken deutlich häufiger als Männer: So geben Liu et al. ein Verhältnis von 4,6:1 an (8), während nach Lacroix et al. etwa drei Mal mehr Frauen als Männer erkranken (9). Das Cushing-Syndrom findet sich am häufigsten bei Patienten im vierten bis sechsten Lebensjahrzent, es kann aber in jedem Lebensalter auftreten (2).

Ein endogenes Cushing-Syndrom entsteht durch eine erhöhte Sekretion von Cortisol. Man unterscheidet zwischen einer ACTH abhängigen (80-85%) und einer ACTH unabhängigen Form (15-20%) (10): Beim ACTH abhängigen Cushing-Syndrom ist der Cortisolspiegel durch eine vermehrte Ausschüttung der Hormone ACTH bzw. CRH erhöht. Das ACTH unabhängige Cushing-Syndrom zeichnet sich durch eine erhöhte Cortisol Ausschüttung aus, die nicht durch andere Hormone ausgelöst wird (9).

Das ACTH abhängige Cushing-Syndrom gliedert sich weiter in zentrales und ektope Cushing-Syndrom: Das zentrale Cushing-Syndrom (Morbus Cushing) wird durch ein hypophysäres Adenom ausgelöst und macht mit 75% den Großteil aller endogenen Cushing-Syndrome aus (11). Das ektope Cushing-Syndrom wird nicht durch einen hypophysären Tumor, sondern

durch gutartige oder häufiger bösartige Tumore, wie beispielsweise einem kleinzelligen Lungenkarzinom, verursacht, welche ACTH und in seltenen Fällen auch CRH sezernieren (12). Die ACTH unabhängige Form, welche auch als adrenales Cushing-Syndrom bezeichnet wird, wird durch einen Cortisol produzierenden Nebennierenrindentumor oder eine Nebennierenrindenhyperplasie ausgelöst (3).

1.1.1 Pathomechanismus

1.1.1.1 Hypothalamisch-Hypophysärer Regelkreis

Hormone sind Botenstoffe, welche verschiedene Körperfunktionen regulieren. Diese Signalmoleküle werden sowohl im Hypothalamus, in der Hypophyse und der Nebenniere, als auch in weiteren hormonproduzierenden Organen gebildet (13). Sie unterliegen eigenen Regelkreisen, in denen sie durch rückkoppelnde Signale ausgeschüttet oder gehemmt werden. Der Hypothalamus übernimmt als übergeordnete Steuerzentrale die Ausschüttung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH), welches im Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) zur Freisetzung von Proopiomelanocortin (POMC) führt, aus welchem wiederum das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) abgespalten wird. Das ACTH stimuliert die Nebenniere dazu, in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde Cortisol auszuschütten. Unter physiologischen Bedingungen kommt es durch die negative Rückkopplung zur Hemmung der Freisetzung von ACTH aus der Hypophyse und CRH aus dem Hypothalamus (14).

Beim zentralen Cushing-Syndrom kommt es durch ein Adenom in der Hypophyse zu einer uneingeschränkten Ausschüttung von ACTH, welches die Cortisol Produktion in der Nebenniere stimuliert. Das ausgeschüttete Cortisol hemmt zwar die CRH Ausschüttung, das ACTH wird jedoch weiter vom Tumor produziert und kann damit nicht effektiv gehemmt werden. Beim ektopen Cushing-Syndrom kommt es typischerweise ebenfalls zu einer erhöhten Produktion von ACTH und Cortisol. Varianten vom ektopen Cushing-Syndrom mit zusätzlicher CRH-Produktion existieren, sind aber deutlich seltener (15), (10). Beim adrenalen Cushing-Syndrom sind Tumore in den Nebennieren direkt für eine erhöhte Cortisol-Produktion verantwortlich. Dadurch findet sich beim adrenalen Cushing-Syndrom ein erhöhtes Cortisol bei gleichzeitig erniedrigtem ACTH (9).

1.1.1.2 Cortisol

Beim Cushing-Syndrom besteht ein Hypercortisolismus (3). Das Cortisol gehört zu den Steroidhormonen. Es übernimmt lebensnotwendige Aufgaben im Stoffwechsel und ist sowohl für die Glucose-Versorgung des Organismus, als auch für die Mobilisierung von Energiespeichern zuständig (1). Die Ausschüttung des Cortisols unterliegt einer zirkadianen Rhythmik und erfolgt pulsatil. Es wird in mehreren Schüben am Tag freigesetzt, wobei es in den Morgenstunden sein Maximum und zur Nacht sein Minimum findet (16). Beim Cushing-Syndrom kann das übermäßige Cortisol zu diversen Symptomen führen, die aber jeweils nicht bei jedem Patienten auftreten müssen: Symptome sind beispielsweise eine diabetogene Stoffwechsellage, ein Proteinabbau in den Muskeln, welcher sich durch eine Myopathie äußern kann und ein Knochenabbau (2). Durch den Umbau des Fettgewebes kann es zu einer Stammfettsucht mit relativ schlank bleibenden Extremitäten kommen (3). Neben dem Stoffwechsel greifen die Glukokortikoide auch in verschiedene Organsysteme ein. Durch die Hemmung der Interleukine kann es zu einer immunsuppressiven Wirkung kommen (17). Aufgrund der mineralkortikoiden Wirkung des Cortisols kann es zu kardiovaskulären Symptomen, wie zum Beispiel der Hypertonie, kommen (18).

1.1.2 Klinisches Bild

Durch die vielseitigen Einflüsse des Cortisols auf den Körper ergibt sich ein komplexes Bild an Symptomen (siehe Tabelle 1, entnommen aus (3)).

Dabei kann das Ausmaß der klinischen Symptomatik von der Dauer des Cortisol Überschusses abhängen (19). Die erhöhte Mortalität des Cushing-Syndroms ist auf die metabolischen Veränderungen zurückzuführen (2). Bei Kindern muss bei einer Wachstumsstörung auch an ein Cushing-Syndrom gedacht werden (20). Ursächlich hierfür ist eine Hemmung der Sekretion des Wachstumshormons durch einen erhöhten Cortisolspiegel (21).

Symptom	Häufigkeit (%)
rotes, gerundetes Gesicht (Vollmondgesicht, Plethora)	90
stammbetonte Fettsucht	85
diabetische Stoffwechsellage	85
Hypertonie	80
Hypogonadismus (Amenorrhoe, Libido- und Potenzverlust)	75
Osteoporose	65
Striae rubrae, hämorrhagische Diathese	60
Hirsutismus (Frauen)	70
Muskelschwäche	65
Knöchelödeme	55
Stiernacken	55
Akne	55
Rücken- und Knochenschmerzen	50
Psychische Veränderungen	45
schlechte Wundheilung (Ulcus cruris)	35
Polyurie, Polydipsie	30
Kyphose	25
Nierensteine	20
leichte Polyzythämie	20

*Tabelle 1: Symptome des Cushing-Syndroms und ihre Häufigkeiten.
Übernommen aus (3).*

1.1.3 Diagnostik

Durch die Symptomvielfalt des Cushing-Syndroms und die Tatsache, dass oft nur einzelne Symptome vorliegen und keine Vollaussprägung des Cushing-Syndroms besteht, stellt die Diagnostik eine große Herausforderung dar (22). Daher bleibt die facettenreiche, endokrinologische Erkrankung nicht selten über Jahre unerkant (23), (24). Die Funktionsdiagnostik des Cushing-Syndroms ist eine Stufendiagnostik, da kein einzelner Test zur definitiven Diagnostik existiert (25), (11). Der erste Schritt der Diagnostik ist die Klinik mit eingehender Anamnese und die Sichtung des Patienten. Hier ähnelt das Cushing-Syndrom in seiner Ausprägung den Symptomen eines metabolischen Syndroms (Hypertonie, Adipositas und Dislipidämie) (3), wodurch das Cushing-Syndrom oft übersehen, bzw. erst spät diagnostiziert wird (26). Im Rahmen der Anamnese muss eine ausführliche

Medikamentenanamnese erfolgen, um ein exogen verursachtes Cushing-Syndrom, welches durch die Einnahme von Glukokortikoiden verursacht sein kann, ausschließen zu können (5). Die biochemische Diagnostik wird durch eine dreiteilige Hormonanalytik (Cortisol im Speichel im Tagesverlauf, Cortisol im 24-Stunden Sammelurin, 1 mg Dexamethason-Hemmtest) gesichert. Wichtig hierbei ist, dass ein einzelnes positives Testergebnis nicht ausreicht, um die Diagnose Cushing-Syndrom auszuschließen oder zu bestätigen (27).

Die zweite Stufe dient zur Differentialdiagnostik des Cushing-Syndroms, um sowohl den Subtyp des Cushing-Syndroms als auch die Lokalisation zu bestimmen. Hierzu wird im Rahmen einer morgendlichen Blutentnahme der basale ACTH-Wert bestimmt, um zwischen einem ACTH abhängigen und einem ACTH unabhängigen Cushing-Syndrom unterscheiden zu können. Niedrige ACTH-Werte können Hinweise auf ein adrenales Cushing-Syndrom geben, welches eine autonome Cortisolsekretion durch die Nebenniere aufweist (10). Hier ist eine Untersuchung der Nebennieren mittels der Computertomographie mit genauer Lokalisationsdiagnostik indiziert, um ein Nebennierenrindenadenom bzw. Nebennierenkarzinom zu identifizieren (10). In seltenen Fällen handelt es sich auch um eine bilaterale makronoduläre Hyperplasie, bzw. bilaterale mikronoduläre Hyperplasie (9). Hohe ACTH-Werte weisen auf ein ACTH abhängiges Cushing-Syndrom hin. Zur genauen Unterscheidung zwischen dem zentralen Cushing-Syndrom und dem ektopen Cushing-Syndrom wird der CRH-Test, der hochdosierte Dexamethason-Hemmtest (8 mg) und gegebenenfalls der Sinus-Petrosus-Katheter durchgeführt (25). Nach der serologisch-endokrinologischen Diagnostik und der gesicherten Cushing-Diagnose sollte im Anschluss eine Bildgebung erfolgen (25).

1.1.4 Therapie

Die Therapie der ersten Wahl bei einem endogenen Cushing-Syndrom ist die operative Entfernung des hormonproduzierenden Tumors (28), (22). Mittel der zweiten Wahl, falls eine operative Entfernung des Tumors nicht erfolgreich oder möglich war, ist die Radiotherapie, die medikamentöse Behandlung (zum Beispiel Ketoconazol, Metyrapone) oder die bilaterale Adrenalektomie (29). Beim zentralen Cushing-Syndrom ist das Ziel der Therapie die Entfernung des Hypophysenadenoms (28). Hierbei wird in den meisten Fällen der transnasal-transsphenoidale Zugang gewählt, da diese Operationstechnik eine geringe Komplikationsrate aufweist (30). Bei einem adrenalen Cushing-Syndrom (ACTH unabhängig) ist das Mittel der ersten Wahl die Entfernung des Nebennierentumors und die damit verbundene Entfernung des Hormonexzesses (22).

Bei einem ektope Cushing-Syndrom mit ACTH, oder der sehr seltenen CRH-Produktion, gibt es aufgrund der Tumorvielfalt kein Standardverfahren. Daher kann die rein symptomatische bilaterale Adrenalektomie und der damit entfernte Hypercortisolismus indiziert sein, wenn der Primärtumor nicht gefunden werden kann, oder durch einen chirurgischen Eingriff die Tumorerkrankung nicht erfolgreich therapiert werden kann (22).

Nach erfolgreicher Therapie durch Entfernung des hormonproduzierenden Tumors ist eine Substitutionstherapie mit Hydrocortison über mehrere Monate bis Jahre indiziert. Bei einer bilateralen Adrenalektomie muss ein Leben lang substituiert werden (31). Die Zeit bis zur Wiederherstellung der Nebennierenfunktion ist vom Cushing-Subtyp abhängig (31).

1.1.5 Prognose und Langzeitfolgen

Bei einem unbehandelten Cushing-Syndrom ist die Mortalität deutlich erhöht (9), (32). Auch nach erfolgreicher Therapie scheinen sich nicht alle Symptome zurückzubilden, so dass die Lebenserwartung unter anderem durch Kreislauferkrankungen reduziert ist (33). Nach einer Operation besteht die Gefahr einer Nebennierenkrise, die durch Stress oder eine Erkrankung ausgelöst werden kann (34). Die Operation des zentralen Cushing-Syndroms birgt die Gefahr der Hypophyseninsuffizienz (35).

1.2 Geruchssinn

Der Mensch ist in der Lage mehrere tausend Gerüche wahrzunehmen (36). Der Geruchssinn als Fernsinn erfüllt eine Vielzahl an Aufgaben: Er kann vor giftigen Lebensmitteln oder Gasen, wie beispielsweise dem Brandgeruch warnen, dient dem Aufbau sozialer Kontakte und Emotionen, kann durch Wiedererkennen bestimmter Stoffe Erinnerungen hervorrufen und trägt zur Lebensqualität bei (37). Der Mensch ist in der Lage sieben Geruchsklassen zu unterscheiden: Ätherisch, kampferartig, moschusartig, blumig, stechend, faulig und minzig (Primärgerüche von Amoore, 1952).

In der Nase befinden sich ca. 30 Mio. Riechzellen, die immer wieder erneuert werden, da sie eine befristete Lebensdauer von wenigen Monaten haben (38). Ein Duftstoff bindet an die Riechzellen und löst über eine Signalkaskade Aktionspotentiale aus. Die Axone der Riechsinneszellen werden in der Fila olfactoria (I. Hirnnerv) gebündelt. Der Nervus olfactorius durchbricht die Lamina cribrosa und zieht zum Bulbus olfactorius des Großhirns. Von dort aus gelangen die Informationen über den Tractus olfactorius zum olfaktorischen Kortex (39). Nach Verarbeitung der Informationen werden diese an den Hypothalamus und das limbische System mit Amygdala und Hippocampus weitergeleitet. Diese Verbindung erklärt auch die emotionale

Komponente des Geruchssinns (40).

Im Laufe des Lebens nimmt der Geruchssinn ab, was subjektiv oft nicht erkennbar ist (41), (42). Diese Abnahme ist entweder auf eine Reduktion der Anzahl der Sinnesrezeptoren oder einen Rückgang von funktionsfähigen Riechzellen zurückzuführen (43).

1.2.1 Störungen des Geruchssinns

Bei Störungen des Geruchssinns können nach der Leitlinie der deutschen Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde zwischen quantitativen und qualitativen Störungen, sowie Störungen je nach Entstehungsursache unterschieden werden (44):

Quantitative Geruchsstörungen zeichnen sich durch eine Verminderung bis zum Aufheben oder durch eine Verstärkung des Geruchs aus und werden in folgende Verlaufsformen unterteilt (44):

- Anosmie – kompletter Verlust des Geruchssinns
 - Partielle Anosmie – teilweiser Verlust der Wahrnehmung von Duftklassen
 - Funktionelle Anosmie – Einschränkung des Riechvermögens
- Hyposmie – verminderte Riechleistung
- Normosomie – normaler Geruchssinn
- Hyperosmie – gesteigerter Geruchssinn

Eine angeborene Anosmie ist sehr selten, wurde aber bei dem Kallmann-Syndrom oder dem Turner-Syndrom (X0) beschrieben (45).

Qualitativ wird eine Phantosmie, Geruchswahrnehmung in Abwesenheit einer Reizquelle, von einer Parosmie, bei der die Geruchswahrnehmung verändert ist, unterschieden (44). Insgesamt berichten Deems et al. über eine Abnahme der Lebensqualität bei Patienten, die durch eine Riechstörung verursacht wird (46). Die Ursachen für eine Riechstörung sind vielfältig. Beispielsweise wurden bei verschiedenen Medikamenten wie Hydrocortison und Dexamethason eine Veränderung des Geschmacks- und Geruchssinns berichtet (47), (48). Diese Beobachtung ergab den Anlass dazu, dies beim Cushing-Syndrom genauer zu untersuchen.

1.3 Geschmackssinn

Der Mensch ist in der Lage fünf Geschmacksqualitäten voneinander zu unterscheiden: Süß, sauer, bitter, salzig und umami, Letzteres kommt aus dem Japanischen und bedeutet

wohlschmeckend (49). Bitter und sauer warnen den Menschen vor giftigen oder unbekömmlichen Nahrungsmitteln und lösen eine Abwehrreaktion aus, wohingegen süße und salzige Nahrung als angenehm empfunden und auch aus physiologischen Gründen aufgenommen wird (50), (51). So führt ein Mangel an Kochsalz oder Glucose zu einem Appetit auf salzige oder süße Lebensmittel.

Der Geschmack wird über drei verschiedene Hirnnerven weitergeleitet (49). Der Nervus facialis übernimmt die vorderen zwei Drittel der Zunge und den Gaumen. Der Nervus glossopharyngeus übernimmt das hintere Drittel der Zunge. Der Nervus vagus übernimmt die Rachenwand, sowie Epiglottis und den tiefen Zugengrund. Die Geschmacksinformation, welche über die drei Hirnnerven transportiert wird, sammelt sich im Tractus solitarius der Medulla oblongata, um von dort weiter zum Gyrus postcentralis und Hippocampus zu ziehen, wo der Geschmackssinn gemeinsame Projektionsgebiete mit dem Geruchssinn aufweist (49). Es handelt sich um einen Nahsinn, so dass ein Reiz nur ausgelöst werden kann, wenn Kontakt zu den Sinneszellen der Zunge besteht (49). Der Geschmackssinn ist von anderen Sinnen, wie beispielsweise dem Geruchssinn, durch die gemeinsamen Projektionsgebiete abhängig (52). So gibt es einen additiven Effekt bei der Präsentation von Lösungen mit Geschmack und Geruch (53).

1.3.1 Störungen des Geschmackssinns

Da das Schmecken eng mit dem olfaktorischen System verknüpft ist, muss bei einer Geschmacksstörung auch immer eine Geruchsstörung in Betracht gezogen werden, wie es beispielsweise bei einem Infekt der oberen Atemwege der Fall sein kann (54). Insgesamt ist eine isolierte Störung des Geschmackssinns seltener als olfaktorische Störungen (54). Die drei Hirnnerven, welche für die Geschmackswahrnehmung zuständig sind, innervieren verschiedene Bereiche der Zunge, was für eine Diagnostik bei Geschmacksstörungen richtungsweisend sein kann. So kann bei einer Mittelohrentzündung die Chorda tympani des Nervus facialis, welcher durch die Paukenhöhle verläuft, beeinträchtigt sein (55).

Bei Störungen des Geschmackssinns kann zwischen quantitativen und qualitativen Störungen sowie Störungen je nach Entstehungsursache unterschieden werden. Quantitativ werden folgende Verlaufsformen unterteilt (44):

- Ageusie - kompletter Verlust des Geschmackssinns
 - Partielle Ageusie – Reduktion der Empfindlichkeit gegenüber einem Geschmacksstoff
 - Funktionelle Ageusie – Einschränkung der Geschmackswahrnehmung

- Hypogeusie - verminderte Geschmackswahrnehmung
- Normogeusie – normale Geschmackswahrnehmung
- Hypergeusie – gesteigerte Geschmackswahrnehmung

Qualitativ grenzt man die Parageusie mit einer veränderten Wahrnehmung von Geschmacksreizen von einer Phantogeusie, bei der Geschmackseindrücke ohne Reizquelle wahrgenommen werden, ab (44). Die Ursachen einer Geschmacksstörung sind vielfältig. Da die Wahrnehmung im Gehirn stattfindet, sind auch Störungen des zentralen Nervensystems als Ursache denkbar (44).

1.4 Geruchs- und Geschmackssinn beim Cushing-Syndrom

Im Rahmen ausführlicher Anamnesegespräche in der Cushing-Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV in München klagen Patienten häufig über Beeinträchtigung ihres Geruchs- und Geschmackssinns. Bisher existieren noch keine Studien, die Hyposmie und Hypogeusie bei Patienten mit aktivem Cushing-Syndrom untersucht haben, es konnte jedoch eine Minderung des Geruchssinns bei Patienten mit anderen systemischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, Lupus erythematodes und der Granulomatose mit Polyangiitis nachgewiesen werden (56), (57). Auch beim idiopathischen Parkinson-Syndrom, Demenz, Depression, Hypothyreose und Diabetes mellitus ist eine Abnahme des Geruchssinns zu beobachten (58), (59), (46), (60). Dies gibt Anlass dazu, genauer zu untersuchen, inwiefern sich ein Hypercortisolismus auf das Riech- und Geschmacksvermögen bei Cushing-Patienten auswirkt. Als mögliche Ursachen sind sowohl eine direkte Beeinflussung der Hirnnerven durch den Hypercortisolismus denkbar, als auch eine langfristige strukturelle Veränderung im zentralen Nervensystem der Patienten. Eine Beeinflussung der Morphologie und Funktion von Hippocampus, Basalganglien und Kleinhirn durch Glukokortikoide wurden im Tierexperiment und beim Menschen beschrieben (61): Diskutiert werden Veränderungen der Neurogenese, der Expression und Sekretion von Neurotransmittern und ihrer Rezeptoren, der Genexpression in Nerven- und Gliazellen, und des Glucosestoffwechsels als mögliche Mechanismen. Damit ist auch eine Beeinflussung der Hirnnerven durch Glukokortikoide denkbar. Zusätzlich beschreiben Santos et al. eine Reduktion des Volumens von Hippocampus und Kleinhirnrinde bei Patienten mit Cushing-Syndrom (62). Auch nach hormoneller Remission verbleiben langfristig strukturelle Veränderungen im Gehirn von Patienten mit Cushing-Syndrom (63), die ebenfalls für die Beeinflussung des Geruchs- und Geschmackssinns eine Rolle spielen könnten.

1.5 Fragestellung und Ziele der Arbeit

In dieser Studie soll das Vorliegen von Geruchs- und Geschmacksveränderungen unter dem Einfluss erhöhter Cortisolspiegel im Rahmen eines aktiven Cushing-Syndroms geprüft werden. Dazu wird zum Zeitpunkt der Diagnose und drei Monate nach erfolgreicher operativer Therapie bei allen Patienten der Geruch mit den „Sniffin´Sticks“ und der Geschmack mit den „Taste Strips“ gemessen.

Wir stellen die Hypothese auf, dass Patienten unter einem Hypercortisolismus sowohl ein geringeres Riech- als auch Geschmacksvermögen aufweisen. Um dies zu überprüfen, werden neu diagnostizierte Cushing-Patienten mit einer gematchten Kontrollgruppe verglichen. Zudem soll herausgefunden werden, ob die therapeutische Operation der Cushing-Patienten wieder zu einer Verbesserung von Geruch und Geschmack führt. Dazu werden die Messwerte der Patienten nach therapeutischer Operation mit ihren Messwerten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung verglichen. Schlussendlich stellt sich die Frage, ob sich die Werte wieder vollständig normalisieren, wozu die Patienten nach der Operation nochmals mit der Kontrollgruppe verglichen werden.

Diese Untersuchung soll einen Beitrag zur Frage der Interaktion zwischen Glukokortikoiden und Riech-/Geschmacksvermögen leisten.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Mit Erhalt eines positiven Votums der Ethikkommission (siehe Anhang) wurde mit der Rekrutierung von 20 Patienten mit aktivem Cushing-Syndrom begonnen. Eingeschlossen wurden Patienten mit neu diagnostiziertem, therapie-naivem endogenem Cushing-Syndrom, welche am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München im Rahmen des von der Ethikkommission im Jahre 2012 bewilligten Deutschen Cushing Registers CUSTODES (Cushing's Syndrome – Therapie und Outcome in Deutschland) behandelt wurden. Ausschlusskriterien waren das Alter (< 18 Jahre und > 70 Jahre), Patienten mit vorbekannter anderweitig erklärbarer Geruchsstörung, Drogenabusus und Nasen- oder Mundhöhlenoperation in den vergangenen 6 Monaten. Dazu wurde von den Patienten ein Fragebogen (siehe Kapitel 2.5) ausgefüllt und der Patient wurde ausführlich befragt. Nur bewusstseinsklare und einwilligungsfähige Patienten bei denen das schriftliche Einverständnis vorlag wurden in die Studie aufgenommen. Die Testung erfolgte in der Cushing-Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der LMU München. Die Rekrutierung und die Durchführung der Testung erstreckten sich von Januar 2018 bis März 2020. Als Kontrollgruppe wurde eine Gruppe von 40 gesunden Individuen anhand von Altersgruppe, Geschlecht und Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher) ausgesucht, die zu den Patienten gematcht werden konnten. Hierbei galten dieselben Ausschlusskriterien wie für die Patienten. Als Altersgruppen wurden 18-35, 36-55, >55 Jahre gewählt. Diese Altersgruppen sind grob genug um noch ausreichend Patienten zu beinhalten und vereinfachen den Vergleich mit den Geruchs-Literaturwerten, da Hummel et al. (64) ähnliche Altersgruppen verwendet. Da einige der Cushing-Patienten im unteren Bereich der Altersgruppe 18-35 einzuordnen sind (siehe Tabelle 8), wurden auch in der Kontrollgruppe vermehrt Probanden im unteren Altersbereich eingeschlossen.

2.2 Studienablauf

Nach Diagnose des Cushing-Syndroms erfolgte der Einschluss ins Cushing-Register mit umfangreicher Diagnostik inklusive einer Geruchstestung mittels der „Sniffin' Sticks“ (siehe Kapitel 2.3.1) und einer Geschmackstestung mit den „Taste Strips“ (siehe Kapitel 2.4.1). Zusätzlich wurde den Patienten ein Fragebogen ausgehändigt, um Ausschlusskriterien abzufragen (siehe Kapitel 2.5), eine subjektive Beeinträchtigung des Geruchs- und Geschmacksempfindens festzustellen und die Matchingparameter Alter, Geschlecht und

Raucherstatus festzuhalten. Eine erneute Untersuchung aller oben genannten Parameter fand nach drei Monaten zur Verlaufskontrolle statt, wenn das Cushing-Syndrom mittels Entfernung des Hypophysenadenoms, Nebennierenadenoms, oder der ektopen Hormonproduktion therapiert worden war.

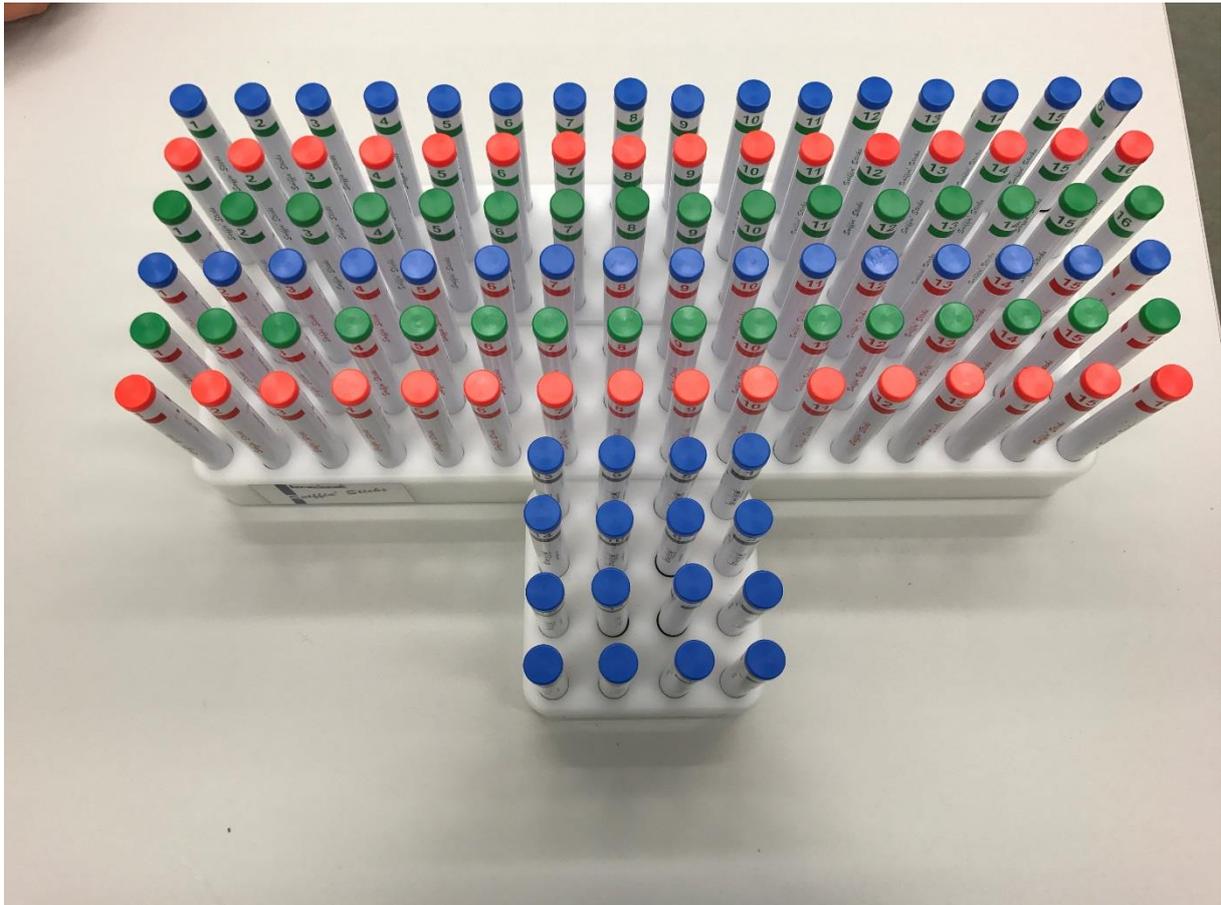
Die Patienten wurden vor Beginn der Studie über den Ablauf der Testung sowie den Zeitaufwand von ca. 45 Minuten (35 Minuten „Sniffin’Sticks“ und 10 Minuten „Taste Strips“) aufgeklärt und darüber informiert, dass 30 Minuten vor Beginn der Testung mit der Ausnahme von Wasser nicht gegessen oder getrunken werden durfte. Zusätzlich sollte von dem Kauen eines Kaugummis oder dem Rauchen von Zigaretten abgesehen werden, um den individuellen Geruchs- und Geschmackssinn nicht zu beeinträchtigen. Auch Parfüm kann zu Verfälschungen führen und durfte daher am Tag der Testung nicht aufgetragen werden. Die Aufklärung erfolgte anhand der Patienteninformation (siehe Anhang: Patienten-/Probanden-Information und Einwilligungserklärung) und durch ein ausführliches Aufklärungsgespräch. Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass alle Patientendaten und erhobenen Befunde der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und die Datendokumentation und der Nachweis einzelner Parameter komplett pseudonymisiert erfolgt. Es erfolgte eine Pseudonymisierung der Daten unter Verwendung eines rein numerischen Verfahrens für die Auswertung der Daten, in dem den Patienten Nummern zugeteilt wurden. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass keine Vergütung für die Testung vorgesehen ist, dass die Teilnahme freiwillig ist und sie jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden könne.

2.3 Geruchstestung

2.3.1 „Sniffin’Sticks“

Die „Sniffin’Sticks“ (65), (66) sind „Riechstifte“ der Firma Burghart Messtechnik (Firmensitz: Wedel, Deutschland). Es handelt sich um ein Set aus Filzstiften, die anstelle von Farben mit Geruchsstoffen gefüllt sind. Mittels drei verschiedenen Sets von Stiften können sowohl die Riechschwelle als auch die Diskrimination und Identifikation von Gerüchen bestimmt werden. Die „Sniffin’Sticks“ wurden aus folgenden Gründen für die Geruchstestung ausgewählt: Sie beinhalten drei verschiedene Tests für Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation von Gerüchen. Es existieren etliche Veröffentlichungen von Normdaten mit vielen Probanden (67), (64), (68)) und die „Sniffin’Sticks“ wurden gegenüber früheren Tests validiert (69) und wurden auch mit anderen Nationalitäten verglichen (70), (71), (72). Zusätzlich sind die Riechstifte einfach und schnell anwendbar (ca. 35 Minuten für den gesamten Geruchstest) und

das Testverfahren hat nur geringe Anforderungen an den Probanden (30-minütige Nahrungskarenz und Rauchstopp). Wichtig ist auch, dass die Testergebnisse der „Sniffin‘Sticks“ gut reproduzierbar sind (65), (73). Die „Sniffin‘Sticks“ stellen in Deutschland den aktuellen Standard zur Untersuchung bzw. Überprüfung des Riechvermögens dar und werden von der Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie der Deutschen HNO-Gesellschaft empfohlen.



*Abbildung 1: Extended Test „Sniffin‘Sticks“.
Von oben nach unten sind Diskriminationstest, Schwellentest und Identifikationstest gezeigt.*

Die „Sniffin‘Sticks“ enthalten 4 ml Duftstoff und sind wiederverschließbar, um eine Verflüchtigung des Duftstoffs, eine Geruchsbelastung im Raum und eine Gewöhnung des Probanden an den Duftstoff zu verhindern. Zudem dient die Verschließbarkeit dem Schutz vor Austrocknung und Kontamination. Daher wurde die Kappe lediglich zur Darbietung des Geruchsstoffes abgenommen und im Anschluss wieder aufgesetzt. Zur Riechtestung wurde dem Patienten ein Stift mit dem zu riechenden Duftstoff etwa zwei Zentimeter vor seiner Nase präsentiert. Die Präsentation dauerte ca. 4 Sekunden und durfte nicht wiederholt werden. Nach Entfernung der Kappe wurde der Patient zum Riechen aufgefordert. In dieser Testung wurde

birhinal getestet. Der Riechstift durfte, um eine Kontamination zu vermeiden, den Patienten nicht berühren. Der Test besteht insgesamt aus drei Teilen:

- 1) Schwellenbestimmung
- 2) Diskriminationstest
- 3) Identifikationstest

Begonnen wurde immer mit der Bestimmung der Schwelle, gefolgt von dem Diskriminationstest und zuletzt dem Identifikationstest. Zwischen den drei Tests wurde eine Pause von drei Minuten eingehalten.



Abbildung 2: Mit Geruchsstoff gefüllter Filzstift: „Sniffin´Stick“.

2.3.2 Versuchsbedingungen

Während der Testung wurde darauf geachtet, dass der Untersucher geruchlose Baumwollhandschuhe trug, um eine Irritation durch andere Gerüche zu verhindern. Die Testung wurde zudem in einem geruchsneutralen Raum, hier ein gut belüftetes Untersuchungszimmer in der Cushing-Ambulanz, durchgeführt, um die Testperson gegenüber Störfaktoren abzuschirmen. Die Testung wurde nicht unterbrochen. Auch wurde darauf geachtet, dass die zweite Testung, drei Monate nach der Operation, am gleichen Ort stattfand, um eine Verzerrung durch andere äußere Gegebenheiten entgegenzuwirken. Während der Untersuchung der Riechschwelle sowie während des Diskriminationstests trug der Patient eine

Schlafbrille zur Verblindung um ein visuelles Erkennen der farblich codierten Stifte zu verhindern. Bei dem Identifikationstest war eine Verblindung nicht notwendig. Alle drei Tests funktionieren nach dem „forced-choice-Prinzip“, was bedeutet, dass der Patient immer eine Antwort geben musste, auch wenn der Geruch nicht erkannt oder wahrgenommen wurde. Die Ergebnisse wurden dem Patienten erst nach komplett durchgeführter Testung mitgeteilt und wurden auf einem Protokollblatt, welches durch den Patienten nicht einzusehen war, dokumentiert.

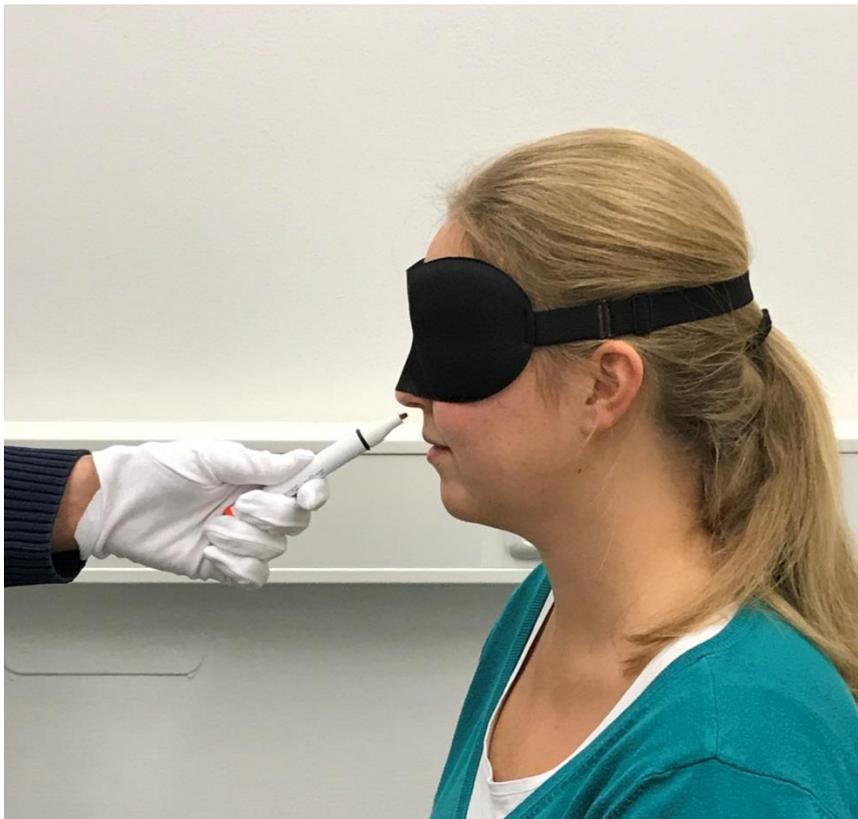


Abbildung 3: Durchführung eines „Sniffin’Sticks“-Tests.

2.3.3 Schwellen-Test

Ziel des ersten Tests war die Bestimmung der Riechschwelle, also ein Maß dafür, welche Konzentrationen vom Patienten noch wahrgenommen werden konnten. Mit diesem Test wurde immer begonnen, da hier die geringste Duftstoffkonzentration dargeboten wurde. So wurde eine Gewöhnung zu Beginn der Testung vermieden und daher die Testung kleinster Geruchsstoffkonzentrationen ermöglicht. Die Schwelle wurde mittels n-Iso-Butanol in 16 Konzentrationsstufen, welche von 4% bis 0,00012% reichen, getestet (74). Dieser Test umfasst 16 Stiftriplets, von denen jeweils zwei Stifte keinen Geruchsstoff enthielten und lediglich mit geruchslosem Lösungsmittel befüllt waren und ein Stift, der je nach Triplet mit verschiedenen

Konzentrationsstufen von n-Iso-Butanol befüllt war. Während des Tests wurden dem Patienten nacheinander verschiedene Triplets präsentiert. Der Patient hatte die Aufgabe den Stift im Triplet zu identifizieren, der anders riecht. Jeder Stift aus dem Triplet wurde nur einmal präsentiert. Da der Test nach dem forced-choice-Prinzip funktioniert, hatte der Patient die Aufgabe sich für einen Stift zu entscheiden, auch wenn er keinen Duftstoff wahrnehmen konnte. Der richtige Stift, welcher n-Iso-Butanol enthielt, ist für den Untersucher durch eine rote Markierung erkennbar gewesen. Daher wurde eine Verblindung des Patienten mit einer Schlafbrille sichergestellt. Der Stift, welcher mit dem Geruchsstoff gefüllt war, wurde immer an wechselnder Position innerhalb des Triplets angeboten.

Begonnen wurde mit der Präsentation des zu identifizierenden Geruchsstoffs, um den Patienten mit dem Geruch vertraut zu machen. Hierfür wurde dem Patienten der Stift Nummer 1, welcher die höchste Konzentration an n-Iso-Butanol enthält, präsentiert. Im Anschluss wurde dem Patienten seine Aufgabe, aus drei Stiften denjenigen herauszufinden, welcher den Geruchsstoff enthält, erklärt. Begonnen wurden dann mit dem Triplet Nummer 16, dessen dritter Stift die geringste Konzentration (0,00012%) von n-Iso-Butanol enthält. Die Triplets wurden in aufsteigender Konzentration präsentiert, solange, bis der Patient zweimal aufeinanderfolgend bei der gleichen Verdünnungsstufe den Stift, der den Duft enthält, klar identifizieren konnte. Dieser Punkt wird als Wendepunkt bezeichnet. Ab diesem Punkt wurde dann die Richtung der Konzentrationen gewechselt und dem Patienten wurden Triplets mit absteigender Konzentration präsentiert. Hier ist der zweite Wendepunkt erreicht, wenn der Patient den Stift, welcher den Duftstoff enthält, nicht mehr zweimal hintereinander richtig identifizieren konnte. Ab diesem Punkt wurden wieder Triplets mit aufsteigender Konzentration zur Testung dargeboten, bis ein weiterer Wendepunkt erreicht war. Dieses Verfahren, welches als „single staircase method“ bezeichnet wird (65), wurde solange weitergeführt, bis sieben Wendepunkte erreicht wurden. Ein typischer Messverlauf ist in Tabelle 2 dargestellt. Die Zeit zwischen aufeinanderfolgenden Triplet Präsentationen betrug 30 Sekunden. Jedem Triplet entspricht eine Zahl von 1-16, wobei niedrige Konzentrationen einer hohen Stiftnummer entsprechen und umgekehrt. Diese Zahlen wurden den Wendepunkten zugeordnet. Die Schwelle des Patienten errechnete sich dann aus den Mittelwerten der letzten vier der insgesamt sieben Wendepunkte. Hierbei konnte ein Wert, welchen man als S-Wert (im englischen als THR, odor threshold) bezeichnet, von 1-16 Punkten erreicht werden.

1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9			XX		XX		XX
10	XX		-	-		X-	
11	-	XX	-X				
12	X-	X-					
13	-						
14	-						
15	-						
16	-						

Tabelle 2: Grafische Darstellung des Ergebnisses eines Schwellentests.

Auf der Y-Achse sind die Verdünnungsstufen dargestellt. Ein „-“ stellt einen Test dar, bei dem der Patient den Stift mit n-Butanol nicht erkannt hat. Eine erfolgreiche Erkennung wird durch das „X“ symbolisiert. Der Test beginnt, wie alle Schwellentests, bei der kleinsten Verdünnungsstufe (Stift Nummer 16). Es werden so lange Tests durchgeführt, bis der Patient einen Stift einer Verdünnungsstufe zweimal hintereinander erfolgreich erkannt hat. Da danach die Konzentration wieder reduziert wird, wird diese erfolgreiche Messung als „Wendepunkt“ bezeichnet. Jede neue Spalte auf der X-Achse stellt den Weg zu genau einem neuen Wendepunkt dar: Nach einem oberen Wendepunkt (zweimal richtig erkannt) wird die Konzentration solange reduziert bis der Patient einen Stift nicht erkennt. Das ist dann ein unterer Wendepunkt und die Konzentration wird wieder erhöht. Die letzten vier Wendepunkte, aus denen der Schwellenscore berechnet wird, sind rot eingekreist.

2.3.4 Diskriminations-Test

Mit Hilfe des Diskriminationstests wurde untersucht, ob der Patient verschiedene überschwellige Duftstoffe voneinander unterscheiden konnte. Auch bei diesem Test wurden, ähnlich wie bei dem Schwellentest, nacheinander 16 Stiftriplets präsentiert. Ein Triplet bestand aus zwei identisch riechenden Duftstoffen, den sogenannten Distraktoren und einem anders riechenden Duftstoff, dem sogenannten Zielduft. Die Aufgabe des Patienten war es, den anders riechenden Duftstoff (Zielduft) zu identifizieren. Auch bei diesem Test wurde anhand des forced-choice-Prinzips vorgegangen. Die Pause zwischen den einzelnen Triplets wurde bei diesem Test mit ca. 30 Sekunden veranschlagt. Um eine objektive Antwort zu gewährleisten wurde auch hier der Proband mit Hilfe einer Schlafbrille verblindet, um die Stifte des Zieldufts nicht sehen zu können, die grün markiert waren. Der anders riechende Stift wurde dem Patienten immer an anderer Position angeboten und die Protokollierung wurde für den Patienten nicht sichtbar durchgeführt. Bei dem Diskriminationstest konnte ein Punktwert zwischen 0 und 16 Punkten erreicht werden. Dieser entspricht der Anzahl der Triplets bei denen der Patient den Zielduft korrekt identifizieren konnte. Diese Summe der richtigen Diskriminationen bildet den D-Wert (im englischen als DIS, odor discrimination score bezeichnet).

beidseitige Testung																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

Ergebnis (Summe der korrekten Diskriminationen*)	<input type="text"/>	beidseits
---	----------------------	-----------

Abbildung 4: Testblatt zur Evaluation der Diskrimination des Geruchs.

2.3.5 Identifikations-Test

Dieser Test dient zur Prüfung der Fähigkeit, überschwellige Duftstoffe zu identifizieren. Dafür wurden dem Patienten 16 Riechstifte im Abstand von ca. 30 Sekunden präsentiert, die alle mit unterschiedlichen Duftstoffen befüllt waren. Mit einer Mehrfach-Auswahl-Vorlage von vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten sollte der Patient diejenige Antwort wählen, die seiner Meinung nach am ehesten dem Geruch im Riechstift ähnelte (siehe Tabelle 3). Bei den Duftstoffen des Identifikationstests handelt es sich um aus dem Alltag bekannte Düfte. Auch

bei diesem Verfahren wurde, genau wie bei den anderen beiden oben erklärten Tests, das forced-choice-Prinzip angewandt. Allerdings konnte bei diesem Test auf eine Verblindung verzichtet werden. Die Summe aus den richtig identifizierten Duftstoffen bildet den I-Wert (im Englischen als ID, odor identification bezeichnet). Hier konnte eine Punktezahl zwischen 0-16 Punkten erreicht werden, die wieder der Anzahl der korrekten Antworten entsprach.

Stift 1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
Stift 2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
Stift 3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
Stift 4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
Stift 5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
Stift 6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
Stift 7	Lakritz	Gummibär	Kaugummi	Kekse
Stift 8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin
Stift 9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
Stift 10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
Stift 11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
Stift 12	Gewürznelken	Pfeffer	Zimt	Senf
Stift 13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
Stift 14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
Stift 15	Anis	Rum	Honig	Fichte
Stift 16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Tabelle 3: Geruchsidentifikationstest: Auswahlmöglichkeiten je Stift. Die richtigen Duftstoffe sind rot markiert.

2.3.6 Auswertung der „Sniffin´Sticks“: Scores für Schwelle, Diskrimination, Identifikation und Gesamtwert

Bei der Schwellentestung konnte ein S-Wert zwischen 1 und 16 Punkten erreicht werden. Für den Diskriminationstest sowie den Identifikationstest konnten ein D-Wert von 0-16 Punkten und ein I-Wert zwischen 0 und 16 Punkten erreicht werden. Die Summe aus S, D und I- Werten ergibt den SDI-Wert von 1-48 Punkten (im Englischen als TDI (threshold-discrimination-identification) bezeichnet). Dieser TDI-Wert gibt einen genauen Aufschluss über das Riechvermögen des zu testenden Patienten. Laut Burghart Messtechnik ist bei einem TDI-Wert von <16,5 der Patient funktionell anosmisch. Bei einem Wert zwischen 16,5 und 30,5 spricht man von einer Hyposmie. Ist der Wert >30,5 so ist der Patient normosmisch. Werte für Anosmie und Hyposmie finden sich auch bei Kobal et al. (67): Sie haben das 10. Perzentil des Geruchsgesamtscores TDI für gesunde Probanden der Altersgruppe 16-35 Jahre als Grenze für Hyposmie (< 31 Punkte) definiert. Die TDI Grenze für Anosmie (< 16 Punkte) bestimmten sie durch Messung von Patienten, bei denen eine Anosmie diagnostiziert war. Die Grenze ist deshalb so hoch, weil auch durch Zufall Punkte bei den Tests erreicht werden können. Die Definitionen sind damit altersunabhängig, obwohl der Geruchssinn mit dem Alter abnimmt (64). Der TDI-Wert für Hyposmie wurde bei Hummel et al. (64) im Jahr 2007 nochmals für 3282 Probanden evaluiert und die Patienten galten dort bei einem TDI < 30,5 als hyposmisch. In der weiteren Auswertung verwenden wir die Grenzwerte von Hummel et al. (64). In einer weiteren Studie mit mehr Probanden stellte sich heraus, dass bei Männern alle Scores der drei Tests im Vergleich zu Frauen vermindert waren (68). Deshalb wird das Geschlecht unserer Patienten beim Matching mit der Kontrollgruppe berücksichtigt und Vergleiche mit den Literaturwerten werden geschlechtsspezifisch durchgeführt.

2.3.7 Auswahl von Literaturwerten zur Validierung der Geruchstestung

Um die Geruchstestung zu validieren, wurden die Testergebnisse der Kontrollgruppe mit Literaturwerten verglichen. In der Literatur sind mehrere Publikationen veröffentlicht, die den Geruch mit den „Sniffin´Sticks“ bei einer gesunden Kontrollgruppe messen. In der Publikation von Kobal et al. werden normative Daten von 1036 Probanden beschrieben, die nach den Altersgruppen 6-15, 16-35, 36-55 und > 55 Jahren aufgeteilt sind (67). Hier findet keine Aufteilung nach Geschlecht oder Raucherstatus statt. Bei Hummel et al. werden 3282 Probanden nach denselben Altersgruppen aufgegliedert, zusätzlich wird noch das Geschlecht der Probanden berücksichtigt (64). Oleszkiewicz et al. teilen ihre 9139 Probanden in feingranularere Altersgruppen auf (5-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 und

> 80 Jahre) (68). Wie bei Hummel et al. wird nach Geschlecht unterschieden. Keine dieser genannten Publikationen berücksichtigt den Raucherstatus.

Da bei Kobal et al. keine Geschlechtertrennung vorgenommen wurde, haben wir die Publikation für den Vergleich mit unserer Kontrollgruppe ausgeschlossen. Die feingranularen Altersgruppen bei Oleszkiewicz et al. hätten bei einem Vergleich dazu geführt, dass wir bei unserer Studie pro Altersgruppe zu wenig Patienten hätten einschließen können, so dass wir auch hier von einem Vergleich absahen. Für unseren Vergleich haben wir unseren Probanden daher die Werte von Hummel et al. gegenübergestellt, da hier eine Aufteilung nach Geschlecht und geeigneten Altersgruppen gegeben ist.

Für den Vergleich wurden die Altersgruppen wie bei Hummel et al. eingeteilt (64) mit dem Unterschied, dass wir nur Probanden ab 18 Jahren eingeschlossen haben, wie in den Einschlusskriterien im Ethikantrag beschrieben. Für den Vergleich der 18-35-jährigen Probanden wurde trotzdem der Literaturwert für die Altersgruppe 16-35 Jahre herangezogen. Zusätzlich zu den Altersgruppen wurde noch nach Geschlecht unterschieden.

2.4 Geschmackstestung

2.4.1 „Taste Strips“

Die „Taste Strips“ (75) sind ein Testverfahren zur Bestimmung des Geschmacksvermögens. Es handelt sich um etwa acht Zentimeter lange Papierstreifen, die nach einer der Geschmacksrichtungen süß, sauer, salzig, oder bitter schmecken. Die „Taste Strips“ wurden für die Geschmackstestung ausgewählt, da sie gegenüber früheren Tests validiert sind (76) und normative Daten zum Vergleich verfügbar sind (77). Sie stammen von der Firma Burghart Messtechnik. Die Testung nimmt ca. 10 Minuten pro Patient in Anspruch. Ein Satz besteht aus 16 Teststreifen, von denen jeweils vier Streifen einer Geschmacksrichtung mit unterschiedlicher Konzentration zugeordnet sind. Nach Mueller et al. sind die insgesamt 16 „Taste Strips“ mit folgenden Geschmacksstoffen imprägniert (75):

süß: 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 g/ml Saccharose

sauer: 0.05, 0.09, 0.165, 0.3 g/ml Zitronensäure

salzig: 0.016, 0.04, 0.1, 0.25 g/ml Natriumchlorid

bitter: 0.0004, 0.0009, 0.0024, 0.006 g/ml Chinin-Hydrochlorid

Pro Geschmacksrichtung sind es also insgesamt vier „Taste Strips“, die dem Patienten in randomisierter Reihenfolge aber in aufsteigender Konzentration angeboten werden.

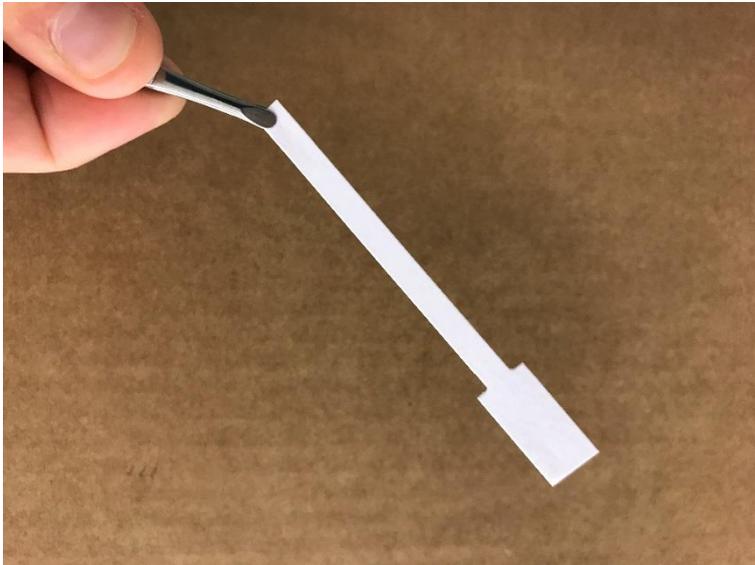


Abbildung 5: Imprägnierter Schmeckstreifen: „Taste Strip“.

2.4.2 Durchführung Geschmackstestung

Nach Aufklärung des Patienten wurde dieser aufgefordert den Mund zu öffnen und bei der Testung die Augen zu schließen. Der Patient wurde gebeten, sich aus den vier Auswahlmöglichkeiten für eine Geschmacksrichtung zu entscheiden. Die Teststreifen wurden ca. 1,5 cm von der Zungenspitze entfernt aufgelegt und verblieben bei der Testung ca. 30 Sekunden auf der Zunge. Zwischen den verschiedenen „Taste Strips“ durften die Patienten Wasser trinken, um den vorherigen Geschmack zu neutralisieren.

2.4.3 Auswertung der „Taste Strips“

Der Geschmacksscore entspricht der Anzahl der richtig identifizierten Geschmacksrichtungen. Durch die vier verschiedenen Geschmacksrichtungen süß, sauer, salzig und bitter mit jeweils vier verschiedenen Konzentrationen konnte der Patient also eine Punktzahl von 0-16 Punkten erreichen. Mueller et al. veröffentlichten in ihrem Paper die Normdaten für alle 4 Geschmacksrichtungen (75). Bei gesunden Probanden liegt der Median bei 13 Punkten. Fällt der Punktwert unter 9 Punkte, so spricht man von einer Hypogeusie (75).

Geschmacksqualität	Normdaten Median (10.-90. Perzentil)
Süß	4,0 (2,0-4,0)
Sauer	3,0 (2,0-4,0)
Salzig	3,0 (2,0-4,0)
Bitter	3,0 (1,0-4,0)
Gesamt	13,0 (9,0-15,0)

Tabelle 4: Normdaten der vier verschiedenen Geschmacksrichtungen (75).

Das 10. Perzentil des Gesamtgeschmacksscores wurde von Mueller et al. als Grenze zur Hypogeusie definiert.

2.4.4 Auswahl von Literaturwerten zur Validierung der Geschmackstestung

Mueller et al. veröffentlichten in ihrem Paper die Normdaten für die „Taste Strips“ (75) für 69 Probanden. Dabei unterschieden sie aber weder nach Alter noch Geschlecht. Normative Daten sind ebenfalls bei Landis et al. beschrieben (77): Hier wurden 537 Probanden untersucht. Die Daten werden sowohl separat für die linke und rechte Zungenseite angegeben als auch als Summe von beiden Seiten. Außerdem werden die Ergebnisse unter anderem nach Geschlecht und nach den Altersgruppen 18-40, 41-60, > 60 Jahre unterschieden.

Da der Geschmack von Alter und Geschlecht beeinflusst ist (77) und den Normdaten von Landis et al. eine größere Probandenmenge zu Grunde liegt, verglichen wir mit diesen Normwerten. Die Probanden unserer Kontrollgruppe wurden für unseren Vergleich in dieselben Altersgruppen und nach Geschlecht unterteilt. Unsere Tests wurden mit einem Set an „Taste Strips“ für die gesamte Zunge durchgeführt. Für einen Vergleich müssen die Summenwerte beider Zungenhälften von Landis et al. somit halbiert werden.

2.5 Fragebogen

Der verwendete Fragebogen eruiert Probleme mit Geruch oder Geschmack und fragt potenzielle Ursachen ab. Unter anderem finden sich Fragen zu Medikamentenanamnese, beruflicher Schadstoffexposition, chronischen Erkrankungen (Morbus Alzheimer, Idiopathisches Parkinson-Syndrom, Depression, Neoplasien), Operationen im Kopf/Halsbereich und Noxen (Alkohol, Nikotin). Er wird zum Ausschluss von Probanden und Patienten mit zusätzlichen Einschränkungen des Riech- und Schmeckvermögens verwendet, was beispielsweise bei einer Sinusitis der Fall sein kann (78) (siehe Ausschlusskriterien in

Kapitel 2.1.). Zusätzlich wurden die Matchingparameter Alter, Geschlecht und Raucherstatus sowie das subjektive Geruchs- und Geschmacksempfinden erfragt. Der Fragebogen stammt vom Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Universität Dresden, wird von der Deutschen Gesellschaft für Olfaktologie und Gustologie empfohlen und kann im Anhang eingesehen werden.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS (Statistical Packages for Social Sciences 21) und durch die Beratungsstelle des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) in München. Es wurde dabei eine Power von 0,8 und ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

Die Testscores von „Sniffin’Sticks“ und „Taste Strips“ wurden mit Hilfe von statistischen Tests (Kolmogorov-Smirnoff, Shapiro-Wilk) auf eine Normalverteilung überprüft. Da der Großteil der Daten keiner Gaußverteilung folgt, wurde bei allen Analysen auf nicht-parametrische Tests zurückgegriffen. Für den Vergleich einer Stichprobe mit einem Literaturwert und für den Vergleich von zwei gepaarten Stichproben wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet, für den Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test. Dementsprechend wurden Mediane und Perzentile angegeben.

Die binäre Beurteilung der subjektiven Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung aus dem Fragebogen und eine Kategorisierung der Patienten in Hyposmie/Normosmie beziehungsweise Hypogeusie/Normogeusie wurden mithilfe des exakten Tests nach Fischer auf Zusammenhänge untersucht. Die Effektstärke von signifikanten Wechselwirkungen wurde mit Cramer’s V angegeben. Der exakte Test nach Fischer wurde ebenfalls genutzt, um das Auftreten von subjektiver Beeinträchtigung von Geruch und Geschmack bei Patienten und Kontrollgruppe zu vergleichen. Alle diese Testverfahren sind in (79) beschrieben.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In dieser Arbeit vergleichen wir drei Gruppen miteinander: Cushing-Patienten mit floridem Cushing-Syndrom vor Operation, Cushing-Patienten mit therapiertem Cushing-Syndrom nach Operation und eine Kontrollgruppe mit gesunden und gematchten Probanden passend zu unseren Cushing-Patienten. Die Studienpopulation der Cushing-Patienten setzt sich aus 18 Frauen und 2 Männern zusammen, von denen der größte Anteil mit 13 Patienten (65%) ein zentrales Cushing-Syndrom aufwies, gefolgt vom adrenalen Cushing-Syndrom mit 6 Patienten (30%) und dem ektopen Cushing-Syndrom mit einem Patienten (5%). Das Alter der Patienten hat einen Median von 45 Jahren (25. P. – 75. P.: 28-57 Jahre).

In Tabelle 5 sind die Werte des basalen Cortisols, des ACTH, des Cortisols im 24-Stunden-Sammelurin, des 1 mg Dexamethason-Hemmtests und des Mitternachtscortisols im Speichel aufgeführt um aufzuzeigen, dass die eingeschlossenen Cushing-Patienten vor der Operation unter einem floriden Cushing-Syndrom litten.

			Cushing-Patienten vor Therapie				
Normwerte Einheit			1,8-24 µg/dL	4-50 pg/mL	< 83 µg/24h	< 1,8 µg/dL	< 1,5 ng/mL
Alter	Raucherstatus	Subtyp	basales Cortisol	ACTH	Cortisol 24h- Sammelurin	im Cortisol 1mg Dexamethason	nach Mitternachts- Speichel- Cortisol
45	Nichtraucher	ektop	32,5	104	789	36,4	6,7
33	Raucher	zentral	25,6	54	1240	52,8	5,8
53	Nichtraucher	adrenal	7,3	2	167	8,2	3,4
34	Nichtraucher	zentral	27,9	63	101	3	1,4
56	Nichtraucher	zentral	20,6	64	270	5,6	5,7
19	Nichtraucher	zentral	20,3	109	483	15,1	4
51	Raucher	adrenal	10,4	2	162	10,5	9,2
57	Raucher	adrenal	11	8	104	8	4,1
21	Nichtraucher	zentral	43,7	93	606	5,1	45,4
45	Nichtraucher	zentral	11,4	87	172	6,3	6,9
44	Nichtraucher	zentral	16	43	297	18,4	2,6
51	Raucher	zentral	15	68	782	4	3,2
18	Nichtraucher	zentral	10,9	24	185	11	9,3
58	Nichtraucher	zentral	20,8	107	203	7,8	5,4
37	Nichtraucher	adrenal	24,1	2	1364	23,3	11,9
22	Nichtraucher	zentral	26,1	39	372	22,6	3,3
18	Nichtraucher	adrenal	24,5	2	673	14,5	11,5
61	Nichtraucher	zentral	20,5	57	148	3,2	2,6
59	Nichtraucher	zentral	21,6	77	164	18,1	4,2
59	Nichtraucher	adrenal	9,1	4	176	11,2	6,9

Tabelle 5: Cushing-Patienten vor Operation: Laborwerte für die Diagnosestellung.

Die Studienpopulation der Kontrollgruppe setzt sich aus 36 Frauen und 4 Männern zusammen, so dass wir eine Kontrollgruppe rekrutiert haben, die doppelt so groß ist wie die Gruppe der Cushing-Patienten. Die Kontrollgruppe wurde zu den Cushing-Patienten hinsichtlich Altersgruppe, Raucherstatus und Geschlecht gematcht, wie es in Tabelle 6 und Tabelle 7 sichtbar ist. So hatten sowohl die Cushing-Patienten als auch die Kontrollgruppe einen Raucheranteil von 20 % und einen Frauenanteil von 90%. Als Altersgruppen wurden 18-35 Jahre, 36-55 Jahre und >55 Jahre gewählt und wir haben überprüft, dass das Alter in den Altersgruppen ähnlich verteilt ist: Wie in Tabelle 8 sichtbar, ist der Median in der Altersgruppe 18-35 bei den Cushing-Patienten bei 21,0 Jahren und bei der Kontrollgruppe bei 21,5. In der Altersgruppe 36-55 ist der Median bei den Cushing-Patienten 45,0 und bei der Kontrollgruppe bei 46,5 und in der Altersgruppe über 55 Jahren liegt er bei den Cushing-Patienten bei 58,5 und bei der Kontrollgruppe bei 58,0. Laut Mann-Whitney-U-Test stimmen die Mediane des Alters der Cushing-Patienten mit der gematchten Kontrollgruppe so gut überein, dass es keine

signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gibt ($p=0,971 / 0,913 / 1,0$ für die einzelnen Altersgruppen, siehe Tabelle 8). Zusätzlich wurde noch untersucht, ob Probanden der Kontrollgruppe eine objektiv messbare Geruchs- oder Geschmacksbeeinträchtigung aufwiesen: Die Kontrollgruppe bestand aus 39 normosmischen (Definition: $\text{TDI} \geq 30,5$) und einem hyposmischen (Definition: TDI zwischen 16 und 30,5) Probanden, welcher 64 Jahre alt war. Keiner der Probanden aus der Kontrollgruppe zeigte eine Hypogeusie (Definition: Geschmacksscore < 9 Punkte).

Die Auswertung des Fragebogens ergab, dass 12 Patienten bei Diagnosestellung einen subjektiven Geruchs- und Geschmacksverlust empfanden. Kein Patient gab eine Geruchsbeeinträchtigung ohne Geschmacksbeeinträchtigung oder umgekehrt eine Geschmacksbeeinträchtigung ohne Geruchsbeeinträchtigung an. Kein Proband der Kontrollgruppe gab eine Geruchs- oder Geschmacksbeeinträchtigung an. Abgesehen vom Cushing-Syndrom ergab die Anamnese bei keinem eingeschlossenen Patienten oder Probanden Hinweise auf eine Erkrankung, die den Geruchs- oder Geschmacksinn beeinträchtigen könnte.

		Altersgruppe		
		18-35	36-55	>55
		Anzahl	Anzahl	Anzahl
weiblich	Nichtraucher	5	5	4
	Raucher	1	2	1
männlich	Nichtraucher	1	0	1

Tabelle 6: Zusammensetzung der Cushing-Patienten nach den Matchingparametern Altersgruppe, Geschlecht und Raucherstatus.

		Altersgruppe		
		18-35	36-55	>55
		Anzahl	Anzahl	Anzahl
weiblich	Nichtraucher	10	10	8
	Raucher	2	4	2
männlich	Nichtraucher	2	0	2

Tabelle 7: Zusammensetzung der Kontrollgruppe nach den Matchingparametern Altersgruppe, Geschlecht und Raucherstatus.

		Alter		p
		Cushing-Patienten	Kontrollgruppe	
		Median (25.-75. Perzentil)	Median (25.-75. Perzentil)	
Altersgruppe	18-35	21,0 (18-33)	21,5 (18-27)	0,971
	36-55	45,0 (44-51)	46,5 (43-50)	0,913
	>55	58,5 (57-59)	58,0 (57-60)	1,000

Tabelle 8: Alter von Cushing-Patienten und Kontrollgruppe innerhalb der Altersgruppen. Angezeigt sind die Altersgruppen, die zum Matchen verwendet wurden. Verglichen wurden die Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test.

3.2 Testvalidierung: Geruchstestung der Kontrollgruppe im Vergleich mit Literaturwerten

Wir haben Literaturwerte von Hummel et al. (64) für den Vergleich der Geruchsscores ausgewählt (siehe Kapitel 2.3.7). Der Vergleich der Kontrollgruppe mit diesen Literaturwerten findet sich in Tabelle 9.

In den Altersgruppen 18-35 Jahre und 36-55 Jahre gibt es für die Frauen keinen signifikanten Unterschied zu den Medianen aus der Literatur. In der Altersgruppe > 55 Jahre muss die Nullhypothese jedoch abgelehnt werden. Hier unterscheiden sich Kontrollen und Literaturwerte: Die Kontrollen schneiden besser ab. Bei dem männlichen Geschlecht zeigt sich kein signifikanter Unterschied in allen Altersgruppen; es handelt sich aber nur um jeweils 2 Probanden in den Altersgruppen 18-35 und >55 Jahre.

Alters- gruppe		weiblich			männlich		
		Kontrolle Median (25.- 75.P.)	Hummel et al. Median (25.- 75.P.)	p	Kontrolle Median (25.- 75.P.)	Hummel et al. Median (25.- 75.P.)	p
18-35	Anzahl	12	≥ 704		2	≥ 552	
	Schwelle	8,6 (8,3-9,5)	9,00 (7,50-11,25)	0,528	8,6 (8,3-9,0)	8,75 (7,00-11,50)	0,655
	Diskrimination	13,5 (12,5-14,0)	13 (12-14)	0,760	12,5 (12,0-13,0)	13 (11-14)	0,317
	Identifikation	14,0 (13,0-15,0)	14 (13-15)	0,791	14,5 (14,0-15,0)	14 (12-15)	0,317
	TDI	35,3 (34,6-37,4)	36,00 (33,50- 39,00)	0,783	35,6 (34,3-37,0)	35,00 (32,00- 38,60)	0,655
36-55	Anzahl	14	≥ 288		0	≥ 207	
	Schwelle	8,5 (7,8-8,8)	8,75 (6,75-11,00)	0,121	-	8,50 (6,25-10,50)	-
	Diskrimination	12,0 (12,0-13,0)	13 (11-14)	0,059	-	12 (10-14)	-
	Identifikation	14,0 (13,0-15,0)	14 (13-15)	0,875	-	13 (12-14)	-
	TDI	34,3 (33,3-36,8)	35,50 (32,50- 38,00)	0,208	-	34,50 (29,50- 37,50)	-
> 55	Anzahl	10	≥ 143		2	≥ 139	
	Schwelle	7,6 (7,3-8,0)	7,25 (5,50-9,00)	0,018	7,0 (6,8-7,3)	7,50 (4,44-9,25)	0,180
	Diskrimination	12,5 (12,0-13,0)	11 (9-13)	0,016	13,5 (13,0-14,0)	11 (9-13)	0,180
	Identifikation	13,5 (13,0-14,0)	12 (11-14)	0,007	13,0 (12,0-14,0)	13 (11-14)	1,00
	TDI	33,8 (32,5-34,3)	30,50 (25,75- 34,25)	0,007	33,5 (32,8-34,3)	31,00 (26,25- 34,50)	0,180

Tabelle 9: Literaturvergleich Geruch mit Hummel et al. (64).

Es wird die Kontrollgruppe für die Scores von Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest und Gesamtwert (TDI) jeweils einzeln mit Literaturwerten verglichen. Dazu wurde mit dem „Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für eine Stichprobe“ überprüft, ob die Scores um den jeweiligen Median aus der Literatur verteilt sind. Die Probandenanzahl bei Hummel et al. unterscheidet sich nicht nur je Altersgruppe, sondern auch zwischen den Scores. Wir geben je Altersgruppe deshalb die minimale Probandenzahl an.

3.3 Testvalidierung: Geschmackstestung der Kontrollgruppe im Vergleich mit Literaturwerten

Zur Validierung des Geschmackstests wurde die Kontrollgruppe mit Literaturwerten von Landis et al. (77) verglichen (siehe Kapitel 2.4.4):

Der Vergleich des Geschmacksscores der Kontrollgruppe mit den Literaturwerten ist in Tabelle 10 dargestellt. Die Mediane für Frauen in den Altersgruppen 18-40 Jahre und 41-60 Jahre unterscheiden sich nicht signifikant vom Literaturwert ($p=0,585$ und $p=0,302$). Auch bei den Frauen >60 Jahre und bei den Männern in den Altersgruppen 18-40 und 41-60 Jahre finden sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,317$, $p=0,180$, $p=0,157$). Hier besteht die Altersgruppe aber jeweils nur aus zwei Probanden.

Altersgruppe		weiblich			männlich		
		Kontrolle Median (25.- 75.P.)	Landis et al. Median (25.- 75.P.)	p	Kontrolle Median (25.- 75.P.)	Landis et al. Median (25.- 75.P.)	p
18-40	Anzahl	13	141		2	84	
	Geschmack	13,0 (13,0-14,0)	13,5 (11,5-15,0)	0,585	14,5 (14,0-15,0)	12,5 (10,5-14,0)	0,180
41-60	Anzahl	21	122		2	84	
	Geschmack	12,0 (11,0-12,0)	12,0 (9,5-13,5)	0,302	11,0 (11,0-11,0)	10,5 (6,5-12,375)	0,157
> 60	Anzahl	2	55		0	51	
	Geschmack	11,5 (11,0-12,0)	11,0 (8,0-13,0)	0,317	-	9,5 (6,5-12,0)	-

Tabelle 10: Literaturvergleich Geschmack mit Landis et al. (77).

Es wird der Geschmacksscore der Kontrollgruppe mit Literaturwerten verglichen. Dazu wurde mit dem „Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für eine Stichprobe“ überprüft, ob der Geschmacksscore um den Median aus der Literatur verteilt ist.

3.4 Geruchs- und Geschmacksverminderung bei Patienten mit floridem Cushing-Syndrom: Vergleich Cushing-Patienten vor Operation mit der Kontrollgruppe

Um eine Veränderung von Geruch und Geschmack bei floridem Cushing-Syndrom zu analysieren, wurden die Patienten vor der therapeutischen Operation mit der Kontrollgruppe verglichen. Werte der betrachteten Geruchsscores (Schwelle, Diskrimination, Identifikation und Gesamtwert (TDI)) und der Geschmacksscore sind in Tabelle 11 aufgeführt. Die Mediane

aller Scores der Patienten sind nicht nur kleiner als die Mediane in der Kontrollgruppe, sondern liegen auch unterhalb des entsprechenden 25. Perzentils in der Kontrollgruppe. Die Verteilungen scheinen also klar separiert.

Für den statistisch validen Nachweis verminderter Scores wurde für jeden Testscore die Nullhypothese „Die Mediane der Scores sind bei Patienten und Kontrollgruppe identisch.“ mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft. Die Nullhypothese konnte für jeden Score verworfen werden ($p=0,003$ für den Identifikationsscore, $p<0,0005$ für alle anderen Scores). Damit sind alle untersuchten Aspekte von Geruch und Geschmack bei den Patienten mit floridem Cushing-Syndrom signifikant vermindert.

	Patienten vor Operation Median (25.-75.P.)	Kontrollgruppe Median (25.-75.P.)	p
Geruch:			
Schwelle	7,0 (6,3-7,9)	8,3 (7,8-8,8)	0,000
Diskrimination	11,0 (8,5-12,0)	13,0 (12,0-13,0)	0,000
Identifikation	12,0 (11,5-14,0)	14,0 (13,0-15,0)	0,003
TDI	30,3 (25,3-32,9)	34,4 (33,6-36,6)	0,000
Geschmack	9,5 (7,0-11,0)	12,0 (11,0-13,0)	0,000

Tabelle 11: Vergleich von Geruch und Geschmack bei Cushing-Patienten vor therapeutischer Operation mit der Kontrollgruppe.

Verglichen werden jeweils die Geruchsscores von Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest und Gesamtwert (TDI), sowie der Geschmacksscore. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob die Mediane der Scores in beiden Gruppen identisch sind.

Die Unterschiede beim Geruch zeigen sich auch bei der Einteilung in Hyposmie ($16 \leq \text{TDI} < 30,5$) und Normosmie ($\text{TDI} \geq 30,5$): Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung galten 11 Patienten als hyposmisch während 9 Patienten als normosmisch galten (Tabelle 12). Damit bestand ein signifikanter Unterschied ($p<0,0005$) zur Kontrollgruppe, die aus 39 normosmischen und einem hyposmischen Probanden bestand, welcher 64 Jahre alt war. Beim Geschmack zeigt sich ein ähnliches Bild: 8 Patienten zeigten vor der therapeutischen Operation eine Hypogeusie (Geschmacksscore < 9 Punkte) während 12 Patienten einen normalen Geschmackssinn (≥ 9 Punkte) aufwiesen (Tabelle 13). Keiner der Probanden aus der Kontrollgruppe zeigte eine

Hypogeusie, so dass auch hier ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte ($p < 0,0005$).

	Cushing-Patienten	Kontrollgruppe	Summe	Signifikanz (p)
Normosmie	9	39	48	0,000
Hyposmie	11	1	12	
Summe	20	40	60	

Tabelle 12: Hyposmie von Cushing-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fischer bestimmt und gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass das Auftreten von Hyposmie unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ist.

	Cushing-Patienten	Kontrollgruppe	Summe	Signifikanz (p)
Normogeusie	12	40	52	0,000
Hypogeusie	8	0	8	
Summe	20	40	60	

Tabelle 13: Hypogeusie von Cushing-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fischer bestimmt und gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass das Auftreten von Hypogeusie unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ist.

Eine subjektive Geruchs- und Geschmacksverminderung gaben 12 Cushing-Patienten an, während 8 Patienten keine Geruchs- und Geschmacksverminderung empfanden (siehe Tabelle 14). Kein Proband der Kontrollgruppe gab eine Geruchs- und Geschmacksverminderung an. Damit ist der Anteil an subjektiv beeinträchtigten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ($p < 0,0005$).

	Cushing-Patienten	Kontrollgruppe	Summe	Signifikanz (p)
subjektive Beeinträchtigung	12	0	12	0,000
keine subjektive Beeinträchtigung	8	40	48	
Summe	20	40	60	

Tabelle 14: Subjektive Beeinträchtigung von Geruch und Geschmack von Cushing-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Die Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fischer bestimmt und gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die subjektive Beeinträchtigung unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ist. Alle Patienten gaben im Fragebogen entweder keinerlei subjektive Beeinträchtigung an, oder berichteten von sowohl einer Geruchs- als auch einer Geschmacksbeeinträchtigung. Deshalb wird hier nicht zwischen Geruch und Geschmack unterschieden.

3.5 Geruchs- und Geschmacksveränderung nach Therapie eines floriden Cushing-Syndroms: Vergleich Cushing-Patienten vor und nach Operation

Als nächstes untersuchten wir die Veränderung durch die kurative Therapie des Cushing-Syndroms und verglichen dazu die Testwerte unter einem floriden Cushing-Syndrom und drei Monate nach erfolgreicher Therapie (siehe Tabelle 15). Bei Betrachtung der Mediane wird ersichtlich, dass in allen Geruchsscores und beim Geschmacksscore ein erhöhter Median bei therapierten Cushing-Patienten imponiert. Die Mediane von Schwellentest, Diskriminationstest, Gesamtscore (TDI) und Geschmackstest liegen nach der Therapie bei oder über dem 75. Perzentil der Werte für Patienten mit floridem Cushing-Syndrom. Lediglich der Median des Identifikationstests befindet sich nach der therapeutischen Operation noch innerhalb des Interquartilabstands der Identifikation vor Operation.

Der Therapieerfolg ist auch bei der Unterscheidung zwischen Hyposmie ($16 \leq \text{TDI} < 30,5$) und Normosmie ($\text{TDI} \geq 30,5$) sichtbar: Von den 11 hyposmischen Patienten erholten sich 6 so stark, dass sie nach der Therapie als normosmisch galten. Die verbleibenden 5 Patienten, die nach Therapie noch hyposmisch waren, hatten aber durch die Therapie eine Verbesserung des TDIs. Des Weiteren gab es keine Patienten, die vor der Therapie normosmisch waren und danach hyposmisch.

Auch beim Geschmack zeigen sich deutliche Therapieerfolge: Während vor der Operation 8 Patienten eine Hypogeusie aufwiesen (Geschmacksscore < 9 Punkte), waren es nach der

Therapie nur noch zwei von ihnen. Auch hier gab es keine Änderung von Normogeusie zu Hypogeusie.

	Patienten vor Operation Median (25.-75.P.)	Patienten nach Operation Median (25.-75.P.)	p
Geruch:			
Schwelle	7,0 (6,3-7,9)	8,1 (7,3-9,0)	0,000
Diskrimination	11,0 (8,5-12,0)	12,0 (11,0-14,0)	0,003
Identifikation	12,0 (11,5-14,0)	13,0 (12,0-14,0)	0,148
TDI	30,3 (25,3-32,9)	33,4 (30,8-35,0)	0,000
Geschmack	9,5 (7,0-11,0)	11,5 (10,0-13,0)	0,003

Tabelle 15: Vergleich von Geruch und Geschmack bei Cushing-Patienten vor und nach therapeutischer Operation.

Verglichen werden jeweils die Geruchsscores von Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest und Gesamtwert (TDI), sowie der Geschmacksscore. Dazu wurde mit dem „Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für zwei Stichproben“ überprüft, ob die Unterschiede der Scores verschwinden.

Für den Nachweis verbesserter Scores nach Operation wurde für jeden Testscore die Nullhypothese „Die Mediane der Scores sind bei Patienten vor und nach Operation identisch.“ mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test überprüft. Die Nullhypothese konnte für den Geschmacksscore und für die Geruchsscores Schwelle, Diskrimination, und Geruchsgesamtscore (TDI) verworfen werden ($p < 0,0005$ für den Schwellenscore und den Gesamtscore, $p = 0,003$ für den Diskriminationsscore und den Geschmack), nicht aber für den Identifikationsscore ($p = 0,148$). Damit zeigt sich, dass mit Ausnahme des Identifikationsscores sowohl der Geruchssinn als auch der Geschmackssinn von der Therapie profitierten. Der Identifikationsscore des Geruchs zeigt hingegen keine signifikante Verbesserung.

Von 12 Cushing-Patienten, die vor der Operation subjektiv in Geruch und Geschmack beeinträchtigt waren, hatten 8 Patienten auch drei Monate nach Therapie noch eine subjektive Beeinträchtigung, während die Beeinträchtigung bei 4 Patienten verschwand. Weitere 8 Patienten, die schon vor Therapie keine Beeinträchtigung verspürt hatten, blieben weiterhin unbeeinträchtigt. Einen Patienten, bei dem eine Beeinträchtigung nach Therapie neu auftrat, gab es nicht.

3.6 Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung bei geheilten Cushing-Patienten: Vergleich Cushing-Patienten nach Operation mit der Kontrollgruppe

Um Verringerungen von Geruch und Geschmack zu untersuchen, die nach Therapie verbleiben, wurden Cushing-Patienten drei Monate nach erfolgreicher operativer Therapie mit der gesunden Kontrollgruppe verglichen (Tabelle 16). Die Mediane aller Scores der Patienten sind nach Operation immer noch leicht reduziert, allerdings ist der Unterschied zwischen geheilten Patienten und Kontrollgruppe nicht mehr groß: Die Mediane der Scores der geheilten Patienten sind entweder zwischen dem 25. und 75. Perzentil der Kontrollgruppe (Schwellentest, Gesamtscore, Geschmack) oder sind identisch mit dem 25. Perzentil (Identifikationstest, Diskriminationstest).

Für den statistisch validen Nachweis wurde für jeden Testscore die Nullhypothese „Die Mediane nach Operation sind identisch zu den Medianen der gesunden Kontrollgruppe.“ mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft. Die Nullhypothese konnte für die beiden Geruchsscores Schwelle und Diskrimination sowie den Geschmack nicht abgelehnt werden ($p=0,403$ für den Schwellentest, $p=0,171$ für den Diskriminationstest, $p=0,103$ für den Geschmack). Die Nullhypothese bei der Identifikation und dem Gesamtscore muss abgelehnt werden. Hier verbleiben auch drei Monate nach der Operation noch signifikante Unterschiede ($p=0,010$ bei der Identifikation, $p=0,025$ beim Gesamtscore).

Nach Therapie waren nur noch 5 Patienten, also 25%, hyposmisch ($16 \leq \text{TDI} < 30,5$; Tabelle 17). In der Kontrollgruppe befand sich nur ein hyposmischer Proband (2,5%), welcher 64 Jahre alt war. Die Kontrollgruppe wies also immer noch signifikant weniger Probanden mit reduziertem Geruchsvermögen auf ($p=0,013$). Zwei Patienten zeigten noch eine Hypogeusie (Geschmacksscore < 9 Punkte), was 10 % entspricht (Tabelle 18). Im Vergleich dazu befand sich kein Proband mit Hypogeusie in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist damit nicht mehr signifikant ($p=0,107$).

	Patienten nach Operation Median (25.-75.P.)	Kontrollgruppe Median (25.-75.P.)	p
Geruch:			
Schwelle	8,1 (7,3-9,0)	8,3 (7,8-8,8)	0,403
Diskrimination	12,0 (11,0-14,0)	13,0 (12,0-13,0)	0,171
Identifikation	13,0 (12,0-14,0)	14,0 (13,0-15,0)	0,010
TDI	33,4 (30,8-35,0)	34,4 (33,6-36,6)	0,025
Geschmack	11,5 (10,0-13,0)	12,0 (11,0-13,0)	0,103

Tabelle 16: Vergleich von Geruch und Geschmack bei Cushing-Patienten nach therapeutischer Operation mit der Kontrollgruppe.

Verglichen werden jeweils die Geruchsscores von Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest und Gesamtwert (TDI), sowie der Geschmacksscore. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob die Mediane der Scores in beiden Gruppen identisch sind.

	Cushing-Patienten	Kontrollgruppe	Summe	Signifikanz (p)
Normosmie	15	39	54	0,013
Hyposmie	5	1	6	
Summe	20	40	60	

Tabelle 17: Hyposmie von therapierten Cushing-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Die Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fischer bestimmt und gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass das Auftreten von Hyposmie unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ist.

	Cushing-Patienten	Kontrollgruppe	Summe	Signifikanz (p)
Normogeusie	18	40	58	0,107
Hypogeusie	2	0	2	
Summe	20	40	60	

Tabelle 18: Hypogeusie von therapierten Cushing-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Die Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fischer bestimmt und gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass das Auftreten von Hypogeusie unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ist.

Eine subjektive Geruchs- und Geschmacksverminderung gaben noch 8 Cushing-Patienten nach erfolgreicher Therapie an, während 12 Patienten keine Geruchs- und Geschmacksverminderung empfanden (siehe Tabelle 19). Kein Proband der Kontrollgruppe gab eine Geruchs- und Geschmacksverminderung an. Damit bleibt der Anteil an subjektiv beeinträchtigten Patienten signifikant erhöht ($p < 0,0005$).

	Cushing-Patienten	Kontrollgruppe	Summe	Signifikanz (p)
subjektive Beeinträchtigung	8	0	8	0,000
keine subjektive Beeinträchtigung	12	40	52	
Summe	20	40	60	

Tabelle 19: Subjektive Beeinträchtigung von Geruch und Geschmack von therapierten Cushing-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe drei Monate nach Therapie. Die Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fischer bestimmt und gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die subjektive Beeinträchtigung unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ist. Alle Patienten gaben im Fragebogen entweder keinerlei subjektive Beeinträchtigung an, oder berichteten von sowohl einer Geruchs- als auch einer Geschmacksbeeinträchtigung. Deshalb wird hier nicht zwischen Geruch und Geschmack unterschieden.

3.7 Gegenüberstellung von Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigungen der einzelnen Cushing-Subtypen

Schließlich wurden noch Cushing-Patienten anhand ihres Cushing-Subtyps verglichen. Da nur ein Patient mit ektopem Cushing-Syndrom in die Patientengruppe eingeschlossen wurde, beschränken wir uns auf den Vergleich zwischen adrenalem Cushing-Syndrom (6 Patienten) und zentralem Cushing-Syndrom (13 Patienten). Bei der Gegenüberstellung von hyposmischen ($16 \leq \text{TDI} < 30,5$) und normosmischen ($\text{TDI} \geq 30,5$) Patienten fällt auf, dass Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom stärker betroffen scheinen: Vor der Therapie waren 5 von 6 Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom hyposmisch (83%), während 5 von 13 Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom von Hyposmie betroffen waren (38 %). Nach der Therapie waren immer noch 3 Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom hyposmisch (50%), während nur 2 Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom eine Hyposmie aufwiesen (15%). Auch beim Geschmack zeigen sich Unterschiede: 3 von 6 Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom

waren vor therapeutischer Operation von Hypogeusie betroffen (50%). Bei den Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom betrug der Anteil 31% (4 von 13 Patienten). Nach der Therapie wiesen jedoch alle Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom einen normalen Geschmackssinn auf, während beim zentralen Cushing-Syndrom zwei Patienten einen verminderten Geschmackssinn zeigten (15%). Eine Aufschlüsselung des Vergleichs der einzelnen Scores der Gruppe der Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom und der Gruppe der Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom zeigt Tabelle 20. Hier wäre ein Matching der Gruppen anhand von Altersgruppe, Geschlecht und Raucherstatus sinnvoll. Da wir aber aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur eine beschränkte Patientenanzahl rekrutieren konnten, mussten wir hier vom Matching absehen. Die Mediane aller Scores sind sowohl vor Operation als auch nach Operation beim adrenalen Cushing-Syndrom niedriger als bei Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom. Sowohl vor Operation als auch nach Operation zeigen sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subtypen.

	Zentrales Cushing-Syndrom	Adrenales Cushing-Syndrom	p
Geruch vor OP:			
Schwelle	7,3 (6,5-8,0)	6,5 (6,0-6,8)	0,244
Diskrimination	12,0 (9,0-12,0)	9,5 (7,0-11,0)	0,127
Identifikation	13,0 (12,0-14,0)	11,0 (8,0-12,0)	0,058
TDI	31,3 (29,3-33,5)	25,3 (24,5-29,8)	0,152
Geschmack vor OP	10,0 (7,0-11,0)	9,5 (8,0-13,0)	0,966
Geruch nach OP:			
Schwelle	8,5 (7,5-9,3)	8,0 (7,3-8,5)	0,639
Diskrimination	12,0 (11,0-14,0)	11,0 (10,0-14,0)	0,323
Identifikation	13,0 (12,0-14,0)	12,0 (12,0-13,0)	0,323
TDI	33,5 (32,5-34,8)	30,5 (29,0-35,5)	0,282
Geschmack nach OP	12,0 (10,0-13,0)	11,0 (10,0-13,0)	0,765

Tabelle 20: Vergleich von Geruch und Geschmack zwischen zentralem und adrenalem Cushing-Syndrom.

Verglichen werden jeweils die Geruchsscores von Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest und Gesamtwert (TDI), sowie der Geschmacksscore. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob die Mediane der Scores in beiden Gruppen identisch sind.

		vor Operation	nach Operation	p
Zentral	Geruch:			
	Schwelle	7,3 (6,5-8,0)	8,5 (7,5-9,3)	0,001
	Diskrimination	12,0 (9,0-12,0)	12,0 (11,0-14,0)	0,040
	Identifikation	13,0 (12,0-14,0)	13,0 (12,0-14,0)	0,671
	TDI	31,3 (29,3-33,5)	33,5 (32,5-34,8)	0,013
	Geschmack	10,0 (7,0-11,0)	12,0 (10,0-13,0)	0,011
Adrenal	Geruch:			
	Schwelle	6,5 (6,0-6,8)	8,0 (7,3-8,5)	0,027
	Diskrimination	9,5 (7,0-11,0)	11,0 (10,0-14,0)	0,042
	Identifikation	11,0 (8,0-12,0)	12,0 (12,0-13,0)	0,039
	TDI	25,3 (24,5-29,8)	30,5 (29,0-35,5)	0,028
	Geschmack	9,5 (8,0-13,0)	11,0 (10,0-13,0)	0,197

Tabelle 21: Vergleich von Geruch und Geschmack vor therapeutischer Operation und danach: Separate Analyse für zentrales und adrenales Cushing-Syndrom. Verglichen werden jeweils die Geruchsscores von Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest und Gesamtwert (TDI), sowie der Geschmacksscore. Dazu wurde mit dem „Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für zwei Stichproben“ überprüft, ob die Unterschiede der Scores verschwinden.

Abschließend wurde untersucht, ob sich der Therapierfolg zwischen den Cushing-Subtypen unterscheidet. Deswegen wurden für adrenales und zentrales Cushing-Syndrom jeweils nur Patienten mit diesem Subtyp vor Operation und nach Operation verglichen (Tabelle 21).

Beim zentralen Cushing-Syndrom zeigen sich signifikante Verbesserungen nach Operation hinsichtlich Geruch beim Schwellentest, Diskriminationstest, Gesamtscore (TDI) und Geschmackstest ($p=0,001$, $p=0,040$, $p=0,013$, $p=0,011$), während die Nullhypothese „Der Median der Identifikation ist vor und nach Operation gleich.“ bei der Identifikation nicht abgelehnt werden kann ($p=0,671$).

Beim Vergleich der Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom zeigt sich hingegen eine signifikante Verbesserung in der Identifikation ($p=0,039$), es ist aber kein Unterschied im Geschmack nachweisbar ($p=0,197$). Schwellentest, Diskriminationstest und Gesamtscore weisen ebenfalls signifikante Verbesserungen auf ($p=0,027$, $p=0,042$, $p=0,028$).

3.8 Zusammenhang zwischen subjektiver und gemessener Beeinträchtigung von Geruch und Geschmack

Diese Arbeit wurde dadurch inspiriert, dass Patienten mit floridem Cushing-Syndrom berichtet hatten, unter einem subjektiv verminderten Geruchs- und Geschmacksvermögen zu leiden. Da wir Geruchs- und Geschmacksvermögen mithilfe von „Sniffin‘Sticks“ und „Taste Strips“ objektiv untersucht haben, soll jetzt der Zusammenhang zwischen subjektiver und objektiver Beeinträchtigung untersucht werden.

In Tabelle 22 wird die subjektive Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung mit der objektiven Geruchsbeeinträchtigung vor therapeutischer Operation verglichen, während in Tabelle 23 derselbe Vergleich nach Therapie betrachtet wird. In beiden Fällen muss die Nullhypothese, dass kein Zusammenhang zwischen subjektiver Beeinträchtigung und objektiver Geruchsbeeinträchtigung besteht, abgelehnt werden ($p=0,005$ vor Operation und $p=0,004$ nach Operation). Die Effektstärken sind jeweils vergleichbar hoch ($V=0,698$ vor Operation und $V=0,707$ nach Operation).

	Hyposmie	Normosmie	Summe	Signifikanz (p)	Effektstärke (Cramer's V)
subjektive Beeinträchtigung	10	2	12	0,005	0,698
keine subjektive Beeinträchtigung	1	7	8		
Summe	11	9	20		

Tabelle 22: Zusammenhang von subjektivem und gemessenem Geruchsempfinden von Cushing-Patienten vor der therapeutischen Operation.

Die Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fischer bestimmt und gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass kein Zusammenhang besteht. Das Maß für die Effektstärke (Cramer's V) reicht von 0 (kein Effekt) bis 1 (perfekter Zusammenhang). Alle Patienten gaben im Fragebogen entweder keinerlei subjektive Beeinträchtigung an, oder berichteten von sowohl einer Geruchs- als auch einer Geschmacksbeeinträchtigung. Damit gibt die Tabelle auch den Zusammenhang zwischen subjektiver Geschmacksbeeinträchtigung und Hyposmie/Normosie an.

	Hyposmie	Normosmie	Summe	Signifikanz (p)	Effektstärke (Cramer's V)
subjektive Beeinträchtigung	5	3	8	0,004	0,707
keine subjektive Beeinträchtigung	0	12	12		
Summe	5	15	20		

Tabelle 23: Zusammenhang von subjektivem und gemessenem Geruchsempfinden von Cushing-Patienten nach der therapeutischen Operation.

Die Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fischer bestimmt und gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass kein Zusammenhang besteht. Das Maß für die Effektstärke (Cramer's V) reicht von 0 (kein Effekt) bis 1 (perfekter Zusammenhang). Alle Patienten gaben im Fragebogen entweder keinerlei subjektive Beeinträchtigung an, oder berichteten von sowohl einer Geruchs- als auch einer Geschmacksbeeinträchtigung. Damit gibt die Tabelle auch den Zusammenhang zwischen subjektiver Geschmacksbeeinträchtigung und Hyposmie/Normosie an.

In Tabelle 24 und Tabelle 25 vergleichen wir subjektive Beeinträchtigung und objektive Geschmacksbeeinträchtigung jeweils vor und nach Therapie. Hier besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen den subjektiv empfundenen und den objektiv gemessenen Werten ($p=1,000$ vor Operation und $p=1,000$ nach Operation). Die Effektstärken sind beide nahe 0 ($V=0,042$ vor Operation und $V=0,068$ nach Operation).

	Hypogeusie	Normogeusie	Summe	Signifikanz (p)	Effektstärke (Cramer's V)
subjektive Beeinträchtigung	5	7	12	1,000	0,042
keine subjektive Beeinträchtigung	3	5	8		
Summe	8	12	20		

Tabelle 24: Zusammenhang von subjektivem und gemessenem Geschmacksempfinden von Cushing-Patienten vor der therapeutischen Operation.

Die Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fischer bestimmt und gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass kein Zusammenhang besteht. Das Maß für die Effektstärke (Cramer's V) reicht von 0 (kein Effekt) bis 1 (perfekter Zusammenhang). Alle Patienten gaben im Fragebogen entweder keinerlei subjektive Beeinträchtigung an, oder berichteten von sowohl einer Geruchs- als auch einer Geschmacksbeeinträchtigung. Damit gibt die Tabelle auch den Zusammenhang zwischen subjektiver Geruchsbeeinträchtigung und Hypogeusie/Normogeusie an.

	Hypogeusie	Normogeusie	Summe	Signifikanz (p)	Effektstärke (Cramer's V)
subjektive Beeinträchtigung	1	7	8	1,000	0,068
keine subjektive Beeinträchtigung	1	11	12		
Summe	2	18	20		

Tabelle 25: Zusammenhang von subjektivem und gemessenem Geschmacksempfinden von Cushing-Patienten nach der therapeutischen Operation.

Die Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fischer bestimmt und gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass kein Zusammenhang besteht. Das Maß für die Effektstärke (Cramer's V) reicht von 0 (kein Effekt) bis 1 (perfekter Zusammenhang). Alle Patienten gaben im Fragebogen entweder keinerlei subjektive Beeinträchtigung an, oder berichteten von sowohl einer Geruchs- als auch einer Geschmacksbeeinträchtigung. Damit gibt die Tabelle auch den Zusammenhang zwischen subjektiver Geruchsbeeinträchtigung und Hypogeusie/Normogeusie an.

4 Diskussion

In dieser Studie haben wir Cushing-Patienten vor und nach erfolgreicher Operation in Bezug auf Geruchs- und Geschmacksveränderungen gemessen und diese mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Zur Validierung wurde ein zusätzlicher Vergleich mit Literaturwerten vorgenommen.

4.1 Studienpopulation

Die Häufigkeiten der Cushing-Subtypen unserer Patienten (65% zentral, 30% adrenal, 5% ektop) stimmen mit den Literaturwerten aus (9) überein, wo in 60-70% ein zentrales, in 20-30% ein adrenales und in 5-10% ein ektopes Cushing-Syndrom angegeben werden. Der deutlich erhöhte Frauenanteil (90%) ist darauf zurückzuführen, dass das Cushing-Syndrom häufiger das weibliche Geschlecht betrifft: Liu et al. geben ein Verhältnis von 4,6:1, also ca. 82% Frauenanteil an (8), während bei Lacroix et al. etwa drei Mal mehr Frauen als Männer angegeben werden (9). Auch das Alter unserer Patienten (Median 45 Jahre) unterscheidet sich nicht signifikant vom Literaturwert für das typische Alter von Cushing-Patienten (Hirsch et al., Median 46 Jahre (80), Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $p=0,422$). Unsere Kohorte ist damit repräsentativ für einen Querschnitt aus Cushing-Patienten.

Da Cushing-Patienten kurz nach therapeutischer Operation in den allermeisten Fällen Nebenniereninsuffizient sind, war es unabdingbar, die Studie unter einer Substitutionstherapie mit Hydrocortison durchzuführen. Es gibt Studien, die eine Veränderung des Geruchs- und Geschmacksinns bei Medikamenten wie Hydrocortison und Dexamethason belegen (47), (48). Bei physiologischen Konzentrationen sollten jedoch dadurch keine Abweichungen auftreten. Die Riechleistung nimmt mit dem Alter ab und ist abhängig vom Geschlecht (41). Zusätzlich kann auch das Rauchen zu einem verminderten Geruchs- und Geschmackssinn führen (81). Deshalb wurde die Kontrollgruppe anhand von Altersgruppen, Geschlecht und Raucherstatus zu den Cushing-Patienten gematcht. Die Wahl der Altersgruppen analog zu Hummel et al. (64) vereinfachte den Vergleich mit den Literaturwerten für die Geruchstests und die Altersgruppen waren nicht zu klein, so dass Vergleiche sinnvoll möglich waren. Da auch der Vergleich der Mediane des Alters in den Altersgruppen keine sichtbaren Unterschiede zwischen Patienten und Kontrolle zeigte, scheint die Kontrollgruppe passend gematcht worden zu sein. Bei der Untersuchung der gesunden Kontrollgruppe fiel auf, dass ein 64-jähriger Proband nach Definition (siehe Kapitel 2.3.6) als hyposmisch galt. Dies können wir darauf zurückführen, dass der Geruchssinn mit dem Alter abnimmt (64) und die Hyposmiegrenze altersunabhängig

festgelegt ist (67). Damit ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Hyposmie bei älteren Probanden deutlich erhöht.

4.2 Testvalidierung: Vergleich der gematchten Kontrollgruppe mit Literaturwerten

Bei weiblichen Probanden der gesunden Kontrollgruppe ließ sich in den Altersgruppen 18-35 Jahre und 36-55 Jahre bei keinem der Geruchsscores ein signifikanter Unterschied zum Literaturwert feststellen. Damit sind die Probanden unserer Kontrollgruppe in diesen Altersgruppen den Probanden aus Hummel et al. (64) sehr ähnlich. Allerdings sind alle gemessenen Geruchsscores in der Altersgruppe der Frauen über 55 Jahren signifikant höher als die entsprechenden Literaturwerte aus (64). Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass sich in unserer Altersgruppe über 55 Jahren viele Probanden an der Untergrenze der Altersgruppe und somit nahe an den 55 Jahren befinden (siehe Tabelle 8), damit wir eine genau zu den Cushing-Patienten gemachte Kontrollgruppe erhalten. Die Literaturwerte von Hummel et al. (64) beinhalten dagegen vermutlich Probanden, die über die Altersgruppe > 55 Jahre deutlich homogener verteilt sind. Die Verteilung des Alters der Probanden innerhalb der Altersgruppen ist aber in (64) nicht beschrieben. Da das Riechvermögen mit dem Alter abnimmt, können die Unterschiede in der Altersverteilung bei Probanden > 55 Jahren die Abweichungen in den Geruchsscores erklären (41), (64). Während sich bei den Männern keine signifikanten Unterschiede der Geruchsscores im Vergleich zu den Literaturwerten zeigen, sind die Ergebnisse hier von begrenztem Wert: Da sich jeweils nur zwei Probanden in den verglichenen Altersgruppen befinden, könnte der Test nur große Unterschiede der Scores belegen.

Bei dem Geschmackstest gab es keine signifikanten Unterschiede für Frauen in der Altersgruppe 18-40 Jahre und 41-60 Jahre im Vergleich zur Literatur (77). Bei Frauen > 60 Jahren und Männern zwischen 18-40 und 41-60 Jahren konnten ebenfalls keine Unterschiede zu den Literaturwerten festgestellt werden. Hier muss allerdings beachtet werden, dass diese drei Gruppen jeweils nur zwei Probanden enthielten und somit nur große Unterschiede signifikant wären.

Abschließend lässt sich sagen, dass nur in einem Vergleich (Geruch bei Frauen > 55 Jahren) Unterschiede festgestellt werden konnten, die aber zufriedenstellend erklärt werden können. Unsere Kontrollgruppe scheint damit vergleichbar zu den in der Literatur beschriebenen Probanden zu sein.

4.3 Geruchs- und Geschmacksverminderung bei floridem Cushing-Syndrom

Patienten mit einem floridem Cushing-Syndrom weisen in allen gemessenen Scores eine signifikante Verminderung des Geruchs- und Geschmackssinns im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Zusätzlich geben 60% der Patienten an, dass sie sich in Geruchs- und Geschmackssinn beeinträchtigt fühlen. Es ist bekannt, dass der Geruchs- und Geschmackssinn durch Glukokortikoide wie Hydrocortison und Dexamethason beeinträchtigt wird (47), (48). Damit ist wahrscheinlich, dass die Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung beim Cushing-Syndrom durch den erhöhten Cortisolspiegel ausgelöst wird. Eine Beeinflussung durch andere beteiligte Hormone wie ACTH scheint unwahrscheinlich, da neben Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom auch Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom betroffen sind, deren ACTH-Spiegel erniedrigt sind. Es gibt in der Literatur diverse Hinweise auf mögliche Wirkmechanismen des Cortisols: Laut Chen et al. wird der Hippocampus, Basalganglien und Kleinhirn durch Glukokortikoide beeinflusst (61). Santos et al. beschrieben eine Volumenreduktion von Kleinhirnrinde und Hippocampus bei Patienten mit floridem Cushing-Syndrom (62). Langfristige strukturelle Schädigungen im Gehirn von Cushing-Patienten finden sich auch nach hormoneller Remission (63).

4.4 Schwelle und Diskrimination von Gerüchen

Die einzelnen Scores von Schwellentest und Diskriminationstest sind bei Patienten mit floridem Cushing-Syndrom gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vermindert. Drei Monate nach der therapeutischen Operation zeigen diese Scores eine deutliche Verbesserung und es ist kein signifikanter Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe mehr nachweisbar. Auch bei separater Betrachtung der Cushing-Subtypen zentral und adrenal ist der Therapieerfolg jeweils signifikant. Man kann davon ausgehen, dass sich diese Aspekte des Geruchsvermögens nahezu vollständig erholen, das heißt Patienten können wieder geringe Duftstoffkonzentrationen wahrnehmen und auch Gerüche unterscheiden.

4.5 Identifikation von Gerüchen

Eine Ausnahme stellt der Identifikationsscore dar. Während er bei Patienten mit floridem Cushing-Syndrom ebenfalls signifikant vermindert ist, zeigt sich keine signifikante Verbesserung durch die Therapie. Auch drei Monate nach der Operation ist ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe festzustellen. Bei genauerer Betrachtung der Cushing-Subtypen zeigt sich, dass die Therapie beim zentralen Cushing-Syndrom zu keiner

Verbesserung der Identifikation führt, wohingegen es beim adrenalen Cushing-Syndrom zu einer signifikanten Verbesserung kommt.

Zunächst ist unklar, ob es sich hierbei um eine dauerhafte Schädigung handelt oder um eine reversible Schädigung, die sich nur langsam zurückbildet. Dazu müsste eine erneute Untersuchung nach einem längeren Zeitraum stattfinden.

Der Proband muss beim Identifikationsscore als einzigem der untersuchten Scores auf die dem Menschen bekannten und erlernten Geruchsstoffe zurückgreifen. Eine mögliche Ursache für die verminderten Testergebnisse könnte deshalb auch eine durch den Hypercortisolismus ausgelöste Störung des Gedächtnisses sein. Dauerhafte Schädigungen des Hippocampus bei Cushing-Patienten sind bei Starkmann et al. beschrieben (82) und stellen eine mögliche Ursache dar. Chen et al. berichten von einer Beeinflussung von Hippocampus, Basalganglien und Kleinhirn durch Glukokortikoide beim Menschen (61). Santos et al. beschrieben in ihrer Veröffentlichung eine Volumenreduktion von Kleinhirnrinde und Hippocampus bei Patienten mit aktivem Cushing-Syndrom (62). Auch nach hormoneller Remission verbleiben langfristig strukturelle Veränderungen im Gehirn von Patienten mit Cushing-Syndrom (63). Da der Hippocampus als Teil des limbischen Systems für das Gedächtnis wichtig ist, könnte eine Schädigung dieser Hirnstruktur die Verminderung des Identifikationsscores erklären (83).

Zumindest bei langen Krankheitsverläufen wäre es auch denkbar, dass der Patient manche Gerüche vergessen haben könnte und er die Identifikation der Gerüche erst wieder erlernen muss. Hier könnte ein Geruchstraining helfen, das nachweislich zu einer Verbesserung der Identifikation führen kann (84).

Schlussendlich ist der Wirkmechanismus aber ungeklärt und lässt Raum für kommende Forschung, beispielsweise mit einer erneuten Durchführung dieser Studie nach längerer Zeit.

4.6 Gesamtscore Geruch

Der Gesamtscore des Geruchs (TDI) ist die Summe der Ergebnisse aus Schwellentest, Diskriminationstest und Identifikationstest. Wie alle seine Bestandteile ist auch der TDI bei Patienten mit floridem Cushing-Syndrom im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert. Da sich die Schwelle und Diskrimination durch die Therapie verbessern, verbessert sich auch der Gesamtscore, obwohl Verbesserungen in der Identifikation nicht signifikant sind. Nach Therapie haben sich Schwelle und Diskrimination vollständig erholt: Hier sind keine signifikanten Unterschiede zwischen therapierten Cushing-Patienten und Kontrollgruppe nachweisbar. Es verbleiben aber signifikante Unterschiede im Identifikationsscore. Diese Unterschiede zeigen sich auch signifikant im TDI, der drei Monate nach Therapie noch nicht

den Normalwert erreicht.

Die Geruchsverminderung in der Patientengruppe mit floridem Cushing-Syndrom ist auch bei der Einteilung in hyposmische und normosmische Patienten deutlich sichtbar: Der Anteil von Hyposmie ist mit 55% signifikant höher als der Anteil in der gesunden Kontrollgruppe (2,5%). Nach Therapie des Cushing-Syndroms ist der Anteil auf 25% gesunken, was immer noch einem signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe entspricht. Wie oben erläutert liegt dies an der Verringerung des Identifikationsscores, der damit auch den Gesamtscore (TDI) vermindert.

4.7 Geschmackssinn

Der Geschmacksscore ist bei Patienten mit floridem Cushing-Syndrom signifikant vermindert. Drei Monate nach der therapeutischen Operation zeigt sich eine deutliche Verbesserung und es ist kein signifikanter Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe mehr nachweisbar. Dies zeigt sich auch in der Aufteilung von Patienten bezüglich Normogeusie und Hypogeusie: Patienten mit floridem Cushing-Syndrom waren zu 40% von Hypogeusie betroffen, während die Probanden der Kontrollgruppe ausschließlich ein normales Geschmacksempfinden aufwiesen. Dies stellt einen signifikanten Unterschied dar, der aber nach Therapie nicht mehr nachweisbar ist: Hier berichteten nur noch 10% der Patienten von einer Hypogeusie.

Bei Aufteilung in Cushing-Subtypen zeigt sich ein unterschiedlicher Therapieerfolg: Während die Verbesserung des Geschmacks durch die therapeutische Operation beim zentralen Cushing-Syndrom signifikant ist, lassen sich beim adrenalen Cushing-Syndrom keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Da nur 6 Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom untersucht wurden, könnte die geringe Patientenanzahl der Grund für die fehlende Signifikanz sein. Auch bei der Klassifikation in Hypogeusie und Normogeusie zeigen sich keine deutlichen Unterschiede: 50% der 6 Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom wiesen vor Therapie eine Hypogeusie auf, während es beim zentralem Cushing-Syndrom 31% von 13 Patienten sind. Alle Patienten mit therapiertem adrenalem Cushing-Syndrom hatten dann ein normales Geschmacksempfinden. 15% der Patienten mit therapiertem zentralen Cushing-Syndrom wiesen noch eine Hypogeusie auf. Die Unterschiede der Anteile sind somit klein und können zufallsbedingt sein.

Hier sind weiterführende Untersuchungen mit mehr Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom nötig.

4.8 Vergleich von Geruch und Geschmack zwischen den Cushing-Subtypen

Beim direkten Vergleich einzelner Scores zwischen zentralen und adrenalen Cushing-Patienten zeigt sich bei keinem Score weder bei floridem Cushing-Syndrom noch drei Monate nach erfolgreicher Therapie irgendein signifikanter Unterschied. Hier muss aber noch einmal betont werden, dass eine Signifikanz bei derart niedrigen Patientenzahlen in der adrenalen Gruppe nur bei starken Unterschieden erreicht werden kann. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass Unterschiede bestehen.

Etlliche Hinweise sprechen dafür, dass eine unterschiedliche Beeinflussung von Geruch und Geschmack bei verschiedenen Cushing Entitäten besteht: Alle gemessenen Mediane aller Scores waren beim adrenalen Cushing-Syndrom niedriger als beim zentralen Cushing-Syndrom. Auch die direkte Untersuchung des Therapieerfolgs, die für zentrales und adrenales Cushing-Syndrom jeweils separat durchgeführt wurde, weist auf Unterschiede hin: Die Therapie führt beim zentralen Cushing-Syndrom zu keiner signifikanten Verbesserung der Identifikation, während es beim adrenalen Cushing-Syndrom zu einer signifikanten Verbesserung kommt. Dies ist auffällig, da nur 6 Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom, aber 13 Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom eingeschlossen waren. Wenn beide Gruppen gleich stark beeinflusst wären, könnte man nicht erwarten, dass die Unterschiede in der kleineren Gruppe signifikant sind, in der größeren Gruppe aber nicht. Genau das ist aber hier der Fall. Dies impliziert, dass die Verbesserung durch die Therapie bei den Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom größer zu sein scheint als bei Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom. Außerdem zeigte sich bei der Klassifizierung hyposmischer Patienten, dass die 6 Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom zu 83% Hyposmie aufwiesen, während bei den 13 Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom nur 38% betroffen waren. Auch nach Therapie verbleiben Unterschiede: 50% der Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom waren noch hyposmisch, während es bei zentralem Cushing-Syndrom 15% waren.

Das motiviert, den Vergleich mit größeren Patientenzahlen noch einmal zu wiederholen.

4.9 Zusammenhang zwischen subjektiver und gemessener Beeinträchtigung von Geruch und Geschmack

Auffällig ist, dass Patienten entweder keinerlei Beeinträchtigung oder eine kombinierte Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung angegeben haben. Ohne einen Blick auf die gemessenen Daten wäre es denkbar, dass Geruchs- und Geschmackssinn vom Cushing-Syndrom gleichermaßen beeinträchtigt werden, da sie gemeinsame Projektionsgebiete

aufweisen (85). Dann müsste sich allerdings ein starker Zusammenhang zwischen subjektiv empfundener Beeinträchtigung und sowohl objektiv gemessener Geruchsbeeinträchtigung als auch Geschmacksbeeinträchtigung nachweisen lassen.

Die subjektive Beeinträchtigung hängt in unserer Studie stark mit der gemessenen Hyposmie bzw. Normosmie zusammen: Vor Therapie erkannten 50% der Patienten eine objektiv gemessene Hyposmie. 35% gaben keine subjektive Beeinträchtigung an und waren auch objektiv normosmisch. 5% fühlten sich nicht beeinträchtigt, obwohl eine Hyposmie vorlag, während 10% sich beeinträchtigt fühlten obwohl sie nicht als hyposmisch klassifiziert waren. Nach Therapie konnten sich die Patienten ebenfalls gut einschätzen: 25% waren hyposmisch und hatten eine subjektive Beeinträchtigung, während 60% normosmisch waren und keine Geruchsbeeinträchtigung angegeben haben. Nur 15% fühlten sich subjektiv beeinträchtigt obwohl sie nicht als hyposmisch galten. Kein hyposmischer Patient gab an, nicht beeinträchtigt zu sein. Sowohl vor als auch nach Therapie passt damit das subjektive Empfinden bei 85% der Patienten zur gemessenen Einteilung in Hyposmie und Normosmie. Nur bei 15% der Patienten stimmt die subjektive Wahrnehmung nicht mit der gemessenen Klassifikation überein. Dieser Zusammenhang ist auch jeweils vor Operation ($p=0,005$) als auch nach Therapie ($p=0,004$) signifikant und die Effektstärken sind jeweils mit 0,698 und 0,707 deutlich über Cramer's $V=0,5$, was einen starken Zusammenhang suggeriert. Damit scheint die subjektive Geruchswahrnehmung relativ gut über die objektiv gemessene Geruchswahrnehmung abgebildet zu werden.

Gemessene Hypogeusie und Normogeusie scheint jedoch nicht mit dem subjektiven Geschmacksempfinden der Patienten zusammenzufallen: 50% der Patienten vor therapeutischer Operation gaben entweder eine Beeinträchtigung des Geschmacks bei gleichzeitig gemessener Normogeusie (35%) oder keine Beeinträchtigung bei klassifizierter Hypogeusie an (15%). Nach Therapie sind es 40% der Cushing-Patienten (35% und 5%). Da eine gewisse Übereinstimmung von subjektivem und objektivem Geschmacksempfinden zufallsbedingt auftreten kann, auch wenn kein Zusammenhang besteht, muss der Zusammenhang statistisch geprüft werden: Die Nullhypothese eines fehlenden Zusammenhangs zwischen subjektivem und objektivem Geschmacksempfinden konnte hier nicht abgelehnt werden. Mit einer Signifikanz von $p=1,000$ und einer Effektstärke nahe 0 (0,042 und 0,068) gibt es auch keinen Grund einen Zusammenhang zu vermuten.

Da die subjektive Geschmacksbeeinträchtigung nicht mit der objektiv gemessenen Hypogeusie zusammenfällt, kann die gemeinsame Angabe von subjektiver Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung nicht dadurch erklärt werden, dass die objektiv gemessenen

Beeinträchtigungen gleichzeitig auftreten. Einen Hinweis liefert der Zusammenhang zwischen subjektiver Geschmacksbeeinträchtigung und objektiv gemessener Hyposmie, der ebenso hochsignifikant ist ($p=0,005$ vor Operation und $p=0,004$ nach Operation) wie der Zusammenhang zwischen subjektiver Geruchsbeeinträchtigung und Hyposmie. Dies impliziert, dass sich die empfundene Geschmacksbeeinträchtigung der Patienten fast ausschließlich am gemessenen Geruchsvermögen orientiert. Deems et al. berichten ebenfalls, dass eine empfundene Geschmacksbeeinträchtigung gewöhnlich auf eine objektiv gemessene Beeinträchtigung des Geruchs zurückzuführen ist (46).

4.10 Entwicklung der subjektiven Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung der Patienten

Bei neu diagnostizierten Cushing-Patienten gaben 60% eine Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung an. Kein Proband der Kontrollgruppe war subjektiv beeinträchtigt. Damit ist der Anteil von subjektiv beeinträchtigten Cushing-Patienten signifikant erhöht. Drei Monate nach Therapie liegt dieser Anteil immer noch bei 40%. Therapierte Cushing-Patienten sind damit weiterhin signifikant stärker von einer Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung im Vergleich zur Kontrollgruppe betroffen. Dies war bisher bei Cushing-Patienten nach erfolgreicher Operation nicht bekannt und stellt eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dar (54), (86). Da ein verminderter Geruchs- und Geschmackssinn zu einer verminderten Lebensqualität führt und auch ein Zusammenhang zwischen Geruchsverminderung und Depressionen nachgewiesen ist (87), ist es von großer Bedeutung, Patienten mit vermindertem Geruchs- und Geschmackssinn zu identifizieren und wenn möglich zu therapieren. Beispielsweise kann der Geruchssinn mit Schulungen gezielt trainiert werden, was sich nachweislich positiv auf Diskrimination und Identifikation von Gerüchen auswirkt (84).

Wie in Kapitel 4.9 erläutert, scheint das objektiv gemessene Geruchsempfinden ausschlaggebend für subjektives Geruchs- und Geschmacksempfinden zu sein. Betrachtet man die einzelnen Geruchsscores, so fällt auf, dass sich Schwelle und Diskrimination vollständig erholt haben, während die Identifikation nach Therapie vermindert bleibt. Das legt den Schluss nahe, dass die verminderte Identifikation das Empfinden einer subjektiven Geruchsbeeinträchtigung maßgeblich beeinflusst. Dies scheint nachvollziehbar, weil die fehlende Identifikation eines Alltagsgeruchs für den Patienten auffällig sein kann. Eine Verminderung der Schwelle ist für den Patienten schwer zu prüfen, weil eine stärkere

Exposition mit dem Geruchsstoff durchaus zu einer Erkennung führt. Die Diskrimination zwischen zwei Gerüchen sollte im Alltag selten bewusst auftreten und würde von den Patienten damit ebenfalls nicht in Frage gestellt. Die Abhängigkeit der subjektiven Beeinträchtigung von der Identifikation von Gerüchen könnte auch die Verbindung zum subjektiv verminderten Geschmackssinn erklären, da damit Aromen in der Nahrung nicht erkannt werden können.

Die Hypothese, dass eine verminderte Identifikation von Gerüchen hauptsächlich für eine subjektive Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung verantwortlich sein könnte, sollte in zukünftigen Studien geprüft werden.

Prinzipiell könnte es sich aber auch um einen Effekt handeln, der von der Identifikation unabhängig ist und nur einem ähnlichen zeitlichen Verlauf folgt. Damit bietet sich auch hier eine erneute Durchführung der Studie nach längerer Zeit an, um zwischen einer dauerhaften Schädigung und einer reversiblen Beeinträchtigung mit verzögerter Remission zu unterscheiden.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bisher existierten keine Studien, die den Geruchs- und Geschmackssinn bei Cushing-Patienten untersucht haben. Es wurde jedoch von einer Beeinflussung des Geruchs- und Geschmackssinns durch Medikamente wie Hydrocortison und Dexamethason berichtet (47), (48). Ziel dieser Arbeit war es deshalb herauszufinden, ob Patienten unter einem floriden Cushing-Syndrom schlechter riechen und schmecken und wenn dies der Fall ist, ob nach der Therapie des Cushing-Syndroms eine Regeneration möglich ist. Dazu wurden 20 Cushing-Patienten durch das Cushing-Register CUSTODES rekrutiert und mit 40 gematchten Kontrollprobanden verglichen.

Als validierte Testverfahren wurden „Sniffin´Sticks“ und „Taste Strips“ verwendet. Erstere erlauben eine separate Quantifizierung von Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation von Gerüchen sowie die Berechnung eines kombinierten Gesamtscores für den Geruch. Die „Taste Strips“ liefern einen kombinierten Geschmacksscore, der Schwellen für die Geschmacksrichtungen süß, sauer, salzig und bitter berücksichtigt. Zusätzlich wurde nach einer subjektiv empfundenen Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung gefragt. Patienten wurden bei Diagnosestellung und erneut drei Monate nach erfolgreicher therapeutischer Operation gemessen. Beide Messungen wurden jeweils mit der Kontrollgruppe und untereinander verglichen.

Beim Vergleich fiel auf, dass bei Patienten mit einem floriden Cushing-Syndrom sowohl die subjektiv empfundene als auch die objektiv gemessene Geruchs- und Geschmackswahrnehmung signifikant beeinträchtigt war. 60% der Patienten gaben eine subjektive Geruchs-/Geschmackbeeinträchtigung an. Objektiv zeigte sich eine Beeinträchtigung des Geruchs bei 55% und des Geschmacks bei 40% der Patienten. Diese scheint sich jedoch in vielen Aspekten durch eine erfolgreiche Therapie schon drei Monate nach der Operation zu erholen: So konnten sich die Riechschwelle, Diskrimination des Geruchs sowie der Geschmackssinn vollständig regenerieren. Drei Monate reichen also aus, damit die Patienten wieder unbeeinträchtigt schmecken und Gerüche geringer Konzentrationen wahrnehmen und unterscheiden können. Die Identifikation von Gerüchen verbessert sich durch die Therapie jedoch nicht signifikant, so dass Patienten auch drei Monate nach der therapeutischen Operation bei der Identifikation von Gerüchen beeinträchtigt sind. Insgesamt besteht bei 25% der Patienten weiterhin eine Hyposmie und bei 10% eine Hypogeusie. Subjektiv berichten die Patienten sogar zu 40% über eine Beeinträchtigung von Geruch und Geschmack. Hier liegt entweder eine dauerhafte Schädigung vor oder es handelt sich um eine reversible Schädigung, die deutlich mehr Zeit zur Regeneration benötigt.

Es scheint zudem eine Abhängigkeit von den verschiedenen Cushing-Subtypen zu geben. So fand sich beim adrenalen Cushing-Syndrom eine signifikante Verbesserung der Identifikation drei Monate nach der Therapie, obwohl nur 6 Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom eingeschlossen wurden. Im Gegensatz dazu lässt sich auch bei 13 Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom kein Therapieerfolg bei der Identifikation feststellen.

Zusätzlich fällt auf, dass die subjektiv empfundene Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung ausschließlich vom objektiv gemessenen Geruchsvermögen abhängt.

Die Ergebnisse machen deutlich, dass es – a.e. ausgelöst durch einen Hypercortisolismus - eine signifikante Verringerung des Geruchs- und Geschmackssinns bei Cushing-Patienten gibt. Es wird auch klar, dass Unterschiede zwischen den Aspekten des Geruchssinns und Abhängigkeiten vom Cushing-Subtyp bestehen.

Zukünftige Untersuchungen könnten die Interaktion zwischen Glukokortikoiden und Riech- bzw. Geschmacksvermögen weiter entschlüsseln: Die Unterschiede in der Geruchs- und Geschmacksbeeinflussung zwischen Cushing-Subtypen könnten mit größeren Patientenzahlen aufgedeckt werden. Einschränkungen der Identifikation von Gerüchen könnten in Zusammenhang mit einer Schädigung des Hippocampus oder anderer Hirnareale stehen, welche maßgeblich am Gedächtnis beteiligt sind und damit auch für die Identifikation von Gerüchen benötigt werden. Die Frage nach der Reversibilität dieser Schädigung könnte durch wiederholte Durchführung der Identifikationsmessung nach längeren Zeiträumen untersucht werden. Es könnte aber auch daran liegen, dass der Patient nach längerem Geruchsverlust die Identifikation von Gerüchen erst wieder erlernen muss. Um eine Steigerung der Lebensqualität zu erreichen bietet sich ein Geruchstraining an, um die Identifikation und die subjektiv empfundene Geruchsbeeinträchtigung bei betroffenen Patienten zu verbessern.

6 Literaturverzeichnis

1. **Rassow J., Hauser K., Netzker R., Deutzmann R.** *Duale Reihe, Biochemie*. 1. Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2006. S. 594-596.
2. **Pivonello R., Isidori AM., De Martino MC., Newell-Price J., Biller BM., Colao A.** Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016, Bde. 4(7):611-29.
3. **Lehnert, H. und Mitarbeiter.** *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. 4. Auflage. s.l. : Thieme, 2014. S. 57-59.
4. **Cushing, H.** The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1932, Bde. 2(5):486-508.
5. **Igaz P., Rácz K., Tóth M., Gláz E., Tulassay Z.** Treatment of iatrogenic Cushing syndrome: questions of glucocorticoid withdrawal. *Orv Hetil*. 2007, Bde. 148(5):195-202.
6. **Lindholm J., Juul S., Jørgensen JO., Astrup J., Bjerre P., Feldt-Rasmussen U., Hagen C., Jørgensen J., Kosteljanetz M., Kristensen L., Laurberg P., Schmidt K., Weeke J.** Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, Bde. 86(1):117-23.
7. **Psaras T., Milian M., Hattermann V., Freiman T., Gallwitz B., Honegger J.** Demographic factors and the presence of comorbidities do not promote early detection of Cushing's disease and acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011, Bde. 119(1):21-5.
8. **Liu X., Zhu X., Zeng M., Zhuang Y., Zhou Y., Zhang Z., Yang Y., Wang Y., Ye H., Li Y.** Gender-Specific Differences in Clinical Profile and Biochemical Parameters in Patients with Cushing's Disease: A Single Center Experience. *Int J Endocrinol*. 2015.
9. **Lacroix A., Feelders RA., Stratakis CA., Nieman LK.** Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015, Bde. 386(9996):913-27.
10. **Arnaldi G., Angeli A., Atkinson AB., Bertagna X., Cavagnini F., Chrousos GP., Fava GA., Findling JW., Gaillard RC., Grossman AB., Kola B., Lacroix A., Mancini T., Mantero F., Newell-Price J., Nieman LK., Sonino N., Vance ML., Giustina A., Boscaro M.** Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, Bde. 88(12):5593-602.
11. **Herold, G.** *Innere Medizin*. Köln : Herold, 2017. S. 784-786.

12. **Witek P., Witek J., Zieliński G., Podgajny Z., Kamiński G.** Ectopic Cushing's syndrome in light of modern diagnostic techniques and treatment options. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015, Bde. 36(3):201-8.
13. **Whitnall, MH.** Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. *Prog Neurobiol.* 1993, Bde. 40(5):573-629.
14. **Lechan RM., Toni R.** Functional Anatomy of the Hypothalamus and Pituitary. *MDText.* 2016.
15. **Young J., Haissaguerre M., Viera-Pinto O., Chabre O., Baudin E., Tabarin A.** Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *European Journal of Endocrinology.* 2020, Bd. 182:4.
16. **Chung S., Son GH., Kim K.** Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta.* 2011, Bde. 1812(5):581-91.
17. **Besedovsky H., Del Rey A., Sorkin E., Dinarello CA.** Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science.* 1986, Bde. 233(4764):652-4.
18. **Isidori AM., Graziadio C., Paragliola RM., Cozzolino A., Ambrogio AG., Colao A., Corsello SM., Pivonello R.** The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens.* 2015, Bde. 33(1):44-60.
19. **Niemann, LK.** Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.* 2015, Bde. 173(4):M33-8.
20. **AWMF online.** S1-Leitlinie 174-004: Kleinwuchs. [Online] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien., 12 2016. [Zitat vom: 20. 04 2020.] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/174-004.html>. 1. Auflage.
21. **Magiakou MA., Mastorakos G., Oldfield EH., Gomez MT., Doppman JL., Cutler GB. Jr, Nieman LK., Chrousos GP.** Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med.* 1994, Bde. 331(10):629-36.
22. **Sharma ST., Nieman LK., Feelders RA.** Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015, Bde. 7: 281–293.

23. **Braun LT., Riester A., Oßwald-Kopp A., Fazel J., Rubinstein G., Bidlingmaier M., Beuschlein F., Reincke M.** Toward a Diagnostic Score in Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019, Bd. 10: 766.
24. **Lila AR., Sarathi V., Jagtap VS., Bandgar T., Menon P., Shah NS.** Cushing's syndrome: Stepwise approach to diagnosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011, Bde. S317–S321.
25. **Nieman LK., Biller BM., Findling JW., Newell-Price J., Savage MO., Stewart PM., Montori VM.** The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, Bde. 93(5):1526-40.
26. **Petersenn, S. und Mitarbeiter.** *Morbus Cushing - Diagnostik und Therapie mit Fallbeispielen.* 2. Auflage. Bremen : Uni-Med, 2016. S. 20.
27. **Castro MD., Moreira AC.** Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007, Bde. 51(8):1191-8.
28. **Mancini T., Porcelli T., Giustina A.** Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag.* 2010, Bde. 6: 505–516.
29. **Biller BMK., et al.** Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, Bde. 93(7): 2454–2462.
30. **Chowdhury T., Prabhakar H., Bithal PK., Schaller B., Dash HH.** Immediate postoperative complications in transsphenoidal pituitary surgery: A prospective study. *Saudi J Anaesth.* 2014, Bde. 8(3):335-41.
31. **Berr CM., Di Dalmazi G., Osswald A., Ritzel K., Bidlingmaier M., Geyer LL., Treitl M., Hallfeldt K., Rachinger W., Reisch N., Blaser R., Schopohl J., Beuschlein F., Reincke M.** Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015, Bde. 100(4):1300-8.
32. **Clayton, RN.** Mortality in Cushing's Disease. *Neuroendocrinology.* 2019, Bde. 92 Suppl 1:71-6.
33. **Clayton RN., Jones PW., Reulen RC., Stewart PM., Hassan-Smith ZK., Ntali G., Karavitaki N., Dekkers OM., Pereira AM., Bolland M., Holdaway L., Lindholm J.** Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016, Bde. 4(7):569-76.

34. **Nieman LK., Biller BM., Findling JW., Murad MH., Newell-Price J., Savage MO., Tabarin A.** Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015, Bde. 100(8):2807-31.
35. **Prete A., Corsello SM., Salvatori R.** Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017, Bde. 8(3):33-48.
36. **Malnic B., Hirono J., Sato T., Buck LB.** Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*. 1999, Bde. 6(5):713-23.
37. **Croy I., Nordin S., Hummel T.** Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses*. 2014, Bde. 39(3):185-94.
38. **Schwob, JE.** Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec*. 2002, Bde. 269(1):33-49.
39. **Su CY., Menuz K., Carlson JR.** Olfactory Perception: Receptors, Cells, and Circuits. *Cell*. 2009, Bde. 139(1):45-59.
40. **Firestein, S.** How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*. 2001, Bde. 413(6852):211-8.
41. **Harris R., Davidson TM., Murphy C., Gilbert PE., Chen M.** Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: one thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego. *Am J Rhinol*. 2006, Bde. 20(1):101-8.
42. **Landis BN., Hummel T., Hugentobler M., Giger R., Lacroix JS.** Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses*. 2003, Bde. 28(8):691-4.
43. **Kaneda H., Maeshima K., Goto N., Kobayakawa T., Ayabe-Kanamura S., Saito S.** Decline in taste and odor discrimination abilities with age, and relationship between gustation and olfaction. *Chem Senses*. 2000, Bde. 25(3):331-7.
44. **AWMF online.** S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen. [Online] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien., 10 2016. [Zitat vom: 20. 04 2020.] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/017-050.html>. 2. Auflage.
45. **Boesveldt S., Postma EM., Boak D., Welge-Luessen A., Schöpf V., Mainland JD., Martens J., Ngai J., Duffy VB.** Anosmia—A Clinical Review. *Chem Senses*. 2017, Bde. 42(7):513-523.

46. **Deems DA., Doty RL., Settle RG., Moore-Gillon V., Shaman P., Mester AF., Kimmelman CP., Brightman VJ., Snow JB Jr.** Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991, Bde. 117(5):519-28.
47. **Doty RL., Bromley SM.** Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004, Bde. 37(6):1229-54.
48. **Bromley, SM.** Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician.* 2000, Bde. 61(2):427-36.
49. **Schmidt RF., Lang, F., Heckmann M.** *Physiologie des Menschen.* 30. Auflage. s.l. : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. S. 422-428.
50. **Behrens M., Meyerhof W.** Bitter taste receptors and human bitter taste perception. *Cell Mol Life Sci.* 2006, Bde. 63(13):1501-9.
51. **Reed DR., Tanaka T., McDaniel AH.** Diverse tastes: Genetics of sweet and bitter perception. *Physiol Behav.* 2006, Bde. 88(3): 215–226.
52. **Gottfried JA., Deichmann R., Winston JS., Dolan RJ.** Functional Heterogeneity in Human Olfactory Cortex: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience.* 2003, Bde. 22(24):10819-28.
53. **Small DM., Voss J., Mak YE., Simmons KB., Parrish T., Gitelman D.** Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. *Journal of Neurophysiology.* 2004, Bde. 92(3):1892-903.
54. **Hummel T., Landis BN., Hüttenbrink KB.:** Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2012.
55. **Snyder DJ., Bartoshuk LM.** Oral Sensory Nerve Damage: Causes and Consequences. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016, Bde. 17(2): 149–158.
56. **Steinbach S., Proft F., Schulze-Koops H., Hundt W., Heinrich P., Schulz S., Gruenke M.** Gustatory and olfactory function in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2011, Bde. 40(3):169-77.
57. **Proft F., Steinbach S., Dechant C., Witt M., Reindl C., Schulz S., Vielhauer V., Hilge R., Laubender RP., Manger K., Nüsslein H., Wendler J., Schuch F., Schulze-Koops H., Grunke M.** Gustatory and olfactory function in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Scand J Rheumatol.* 2014, Bde. 43(6):512-8.

58. **Herting B., Bietenbeck S., Scholz K., Hähner A., Hummel T., Reichmann H.** Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: its role as a new cardinal sign in early and differential diagnosis. *Nervenarzt*. 2008, Bde. 79(2):175-84.
59. **Duff K., McCaffrey RJ., Solomon GS.** The Pocket Smell Test: successfully discriminating probable Alzheimer's dementia from vascular dementia and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002, Bde. 14(2):197-201.
60. **Förster S., Vaitl A., Teipel SJ., Yakushev I., Mustafa M., la Fougère C., Rominger A., Cumming P., Bartenstein P., Hampel H., Hummel T., Buerger K., Hundt W., Steinbach S.** Functional representation of olfactory impairment in early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010, Bde. 22(2):581-91.
61. **Chen YF., Li YF., Chen X., Sun QF.** Neuropsychiatric disorders and cognitive dysfunction in patients with Cushing's disease. *Chin Med J (Engl)*. 2013, Bde. 126(16):3156-60.
62. **Santos A., Resmini E., Crespo I., Pires P., Vives-Gilabert Y., Granell E., Valassi E., Gómez-Anson B., Martínez-Momblán MA., Mataró M., Webb SM.** Small cerebellar cortex volume in patients with active Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2014, Bde. 171(4):461-9.
63. **Andela CD., van der Werff SJ., Pannekoek JN., van den Berg SM., Meijer OC., van Buchem MA., Rombouts SA., van der Mast RC., Romijn JA., Tiemensma J., Biermasz NR., van der Wee NJ., Pereira AM.** Smaller grey matter volumes in the anterior cingulate cortex and greater cerebellar volumes in patients with long-term remission of Cushing's disease: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2013, Bde. 169(6):811-9.
64. **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 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007, Bde. 264(3):237-43.
65. **Hummel T., Sekinger B., Wolf SR., Pauli E., Kobal G.** 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997, Bde. 22(1):39-52.
66. **Kobal G., Hummel T., Sekinger B., Barz S., Roscher S., Wolf S.** "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*. 1996, Bde. 34(4):222-6.

67. **Kobal G., Klimek L., Wolfensberger M., Gudziol H., Temmel A., Owen CM., Seeber H., Pauli E., Hummel T.** Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000, Bde. 257(4):205-11.
68. **Oleszkiewicz A., Schriever VA., Croy I., Hähner A., Hummel T.** Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019, Bde. 276(3):719-728.
69. **Denzer-Lippmann M., Gailer S., Kern D., Schumm L., Thürauf N., Kornhuber J., Büttner A.** Quantitative validation of the n-butanol Sniffin' Sticks threshold pens. *Chemosen. Percept.* 2014, Bde. 7(2): 91–101.
70. **Neumann C., Tsioulos K., Merkonidis C., Salam M., Clark A., Philpott C.** Validation study of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a British population: a preliminary communication. *Clin Otolaryngol.* 2012, Bde. 37(1):23-7.
71. **Niklassen AS., Ovesen T., Fernandes H., Fjaeldstad AW.** Danish Validation of Sniffin' Sticks Olfactory Test for Threshold, Discrimination, and Identification. *The Laryngoscope.* 2018, Bde. 128(8):1759-1766.
72. **Tekeli H., Altundağ A., Salihoğlu M., Çayönü M., Kendirli MT.** The applicability of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a Turkish population. *Med Sci Monit.* 2013, Bde. 19:1221–1226.
73. **Haehner A., Mayer AM., Landis BN., Pournaras I., Lill K., Gudziol V., Hummel T.** High Test–Retest Reliability of the Extended Version of the "Sniffin' Sticks" Test. *Chemical Senses.* 2009, Bde. 34(8):705-11.
74. **Lötsch J., Lange C., Hummel T.** A simple and reliable method for clinical assessment of odor thresholds. *Chem Senses.* 2004, Bde. 29(4):311-7.
75. **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, Bde. 41(1):2-6.
76. **Förster G., Damm M., Gudziol H., Hummel T., Hüttenbrink KB., Just T., Seeber H., Welge-Luessen A.** Testing the sense of taste using validated procedures. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung.* 2004, Bde. 98(4):283-5.

77. **Landis BN., Welge-Luessen A., Brämerson A., Bende M., Mueller CA., Nordin S., Hummel T.** "Taste Strips" - a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol.* 2009, Bde. 256(2):242-8.
78. **Damm M., Temmel A., Welge-Lüssen A., Eckel HE., Kreft MP., Klussmann JP., Gudziol H., Hüttenbrink KB., Hummel T.** Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland. *HNO.* 2004, Bde. 52(2):112-20.
79. **Conover, W.J.** *Practical nonparametric statistics.* 3. Auflage. New York : John Wiley & Sons Inc, 1999.
80. **Hirsch D., Tsvetov G., Manisterski Y., Aviran-Barak N., Nadler V., Alboim S., Kopel V.** Incidence of Cushing's syndrome in patients with significant hypercortisoluria. *Eur J Endocrinol.* 2017, Bde. 176(1):41-48.
81. **Fraga Da Ré A., Gonçalves Gurgel L., Buffon G., Rodrigues Moura WE., Gollo Marques Vidor DC., Peter Maahs MA.** Tobacco Influence on Taste and Smell: Systematic Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018, Bde. 22(1): 81–87.
82. **Starkman MN., Gebarski SS., Berent S., Schteingart DE.** Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry.* 1992, Bde. 32(9):756-65.
83. **Steinbach S., Hundt W., Zahnert T.** The sense of smell in daily life. *Laryngorhinootologie.* 2008, Bde. 87(9):657-68.
84. **Sorokowska A., Drechsler E., Karwowski M., Hummel T.** Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology.* 2017, Bde. 55(1):17-26.
85. **de Araujo IE., Rolls ET., Kringelbach ML., McGlone F., Phillips N.** Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci.* 2003, Bde. 18(7):2059-68.
86. **Frasnelli J., Hummel T.** Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005, Bde. 262(3):231-5.
87. **Kohli P., Soler Z.M., Nguyen S.A., Muus J.S., Schlosser R.J.** The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chem Senses.* 2016, Bde. 41(6): 479–486.

7 Anhang

Fragebogen (Anamnesebogen) der Carl Gustav Carus Universitätsklinikum Dresden:

Anamnesebogen

Etikett

Tel (privat):**Tel (geschäftl.):**

Womit haben Sie ein Problem - <i>Sie können mehrere Angaben machen.</i>	<input type="checkbox"/> mit dem Riechen <input type="checkbox"/> mit dem feinen Geschmack beim Essen <input type="checkbox"/> mit dem Schmecken (süß, sauer, bitter, salzig)
Seit wann besteht dieses Problem?	<input type="checkbox"/> seit weniger als 3 Monaten <input type="checkbox"/> seit 3 bis 24 Monaten <input type="checkbox"/> seit mehr als 2 Jahren <input type="checkbox"/> immer schon / seit ich mich erinnern kann <input type="checkbox"/> weiß nicht
Wie begann dieses Problem?	<input type="checkbox"/> allmählich <input type="checkbox"/> plötzlich <input type="checkbox"/> ich habe noch nie in im Leben gerochen <input type="checkbox"/> weiß nicht
Wie hat sich Ihre Störung seither verändert?	<input type="checkbox"/> hat sich gebessert <input type="checkbox"/> unverändert <input type="checkbox"/> hat sich verschlechtert
Worauf führen Sie Ihr Problem zurück?	<input type="checkbox"/> Unfall <input type="checkbox"/> Erkältung / Infekt <input type="checkbox"/> Medikamenteinnahme <input type="checkbox"/> Operation <input type="checkbox"/> Nasenatmung/Polypen/Nebenhöhlenentzündung <input type="checkbox"/> Mundtrockenheit <input type="checkbox"/> Zahnersatz <input type="checkbox"/> anderes (bitte angeben)
Haben Sie chronische Nasenprobleme ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – wenn ja, welche? Nasenlaufen, verstopfte Nasen, Niesen, Allergien, Polypen, Gesichtsschmerzen,
Ist ihre Störung veränderlich oder konstant?	<input type="checkbox"/> veränderlich <input type="checkbox"/> konstant <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> wird durch bestimmte Umstände verändert – wenn ja, welche?
Wie stark fühlen Sie sich insgesamt durch Ihr Problem beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> extrem stark <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> kaum <input type="checkbox"/> gar nicht
Wie würden Sie Ihre Nasendurchgängigkeit beschreiben?	<input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> schlecht <input type="checkbox"/> sehr schlecht <input type="checkbox"/> ich bekomme gar keine Luft durch die Nase
Bitte das Folgende bei Störungen des Schmeckvermögens ausfüllen	
Die Schmeckstörung hat vor allem zu tun mit der Wahrnehmung von ?	<input type="checkbox"/> süß <input type="checkbox"/> sauer <input type="checkbox"/> salzig <input type="checkbox"/> bitter <input type="checkbox"/> scharf <input type="checkbox"/> keinem der genannten
Haben Sie ständig im Mund eine der folgenden Empfindungen?	Brennen: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein bitterer Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein salziger Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein saurer Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Mundtrockenheit: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Fremdkörpergefühl: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Vom Arzt auszufüllen	
Haben Sie wegen der Störung abgenommen:	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> jakg/.....Jahren
Medikamenteneinnahme?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – welche?
Chronische Krankheiten?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – welche? <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Bluthochdruck <input type="checkbox"/> Neoplasien <input type="checkbox"/> sonstige:
Operationen im Kopfbereich ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – welche? <input type="checkbox"/> Nasennebenhöhlen <input type="checkbox"/> Nasenscheidewand <input type="checkbox"/> Nasenpolypen <input type="checkbox"/> Nasenmuscheln <input type="checkbox"/> Gaumenmandeln <input type="checkbox"/> Rachenmandeln <input type="checkbox"/> Mittelohr <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> Besondere Zahnoperationen <input type="checkbox"/> Andere.....
Grippeimpfung ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – ggf. wann ?
Raucher ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – ggf. wieviel ?
Alkohol ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> regelmäßig
Bildgebung ?	CT <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja rad.-NNH <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja MRT <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Ggf. Befunde?
Beruf ?	Besondere Exposition von Stäuben, Gasen, Chemikalien ? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn JA , welchen? für wie viele Jahre? für wie viele Stunden / Tag ?
bei V.a. idiopathische Ursache	Parkinson in der Familie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Alzheimer in der Familie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Parosmie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> links? <input type="checkbox"/> rechts?	<input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> nicht täglich <input type="checkbox"/> sehr intensiv <input type="checkbox"/> weniger intensiv <input type="checkbox"/> Gewichtsverlust wegen Parosmie <input type="checkbox"/> kein Gewichtseverlust
Phantosmie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> links? <input type="checkbox"/> rechts?	<input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> nicht täglich <input type="checkbox"/> sehr intensiv <input type="checkbox"/> weniger intensiv <input type="checkbox"/> Gewichtsverlust wegen Parosmie <input type="checkbox"/> kein Gewichtseverlust

Testergebnisse

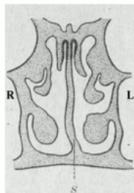
“Sniffin’ Sticks” S: D: I:
Taste Strips (x von 32):
Schmecken (4 Sprays):
Retronasal (x von 20):

Nasenbefund

Septumdeviation links rechts gerade
Rieschspalte einsehbar links rechts
Polypen links: 0 I II III
rechts 0 I II III

Verdachtsdiagnose:

- posttraumatisch
- sinusal
- toxisch
- neurodegenerativ
- postinfektiös
- idiopathisch
- congenital
- andere



Untersucher (Name oder Unterschrift)

Wiedervorstellung



Name

Datum

Vorname

Geburtsdatum

1. Wie würden Sie Ihre Nasendurchgängigkeit im Vergleich zu **Ihrem letzten Besuch** beschreiben?
 - schlechter
 - gleich
 - ein wenig besser
 - deutlich besser
 - ich habe damit kein Problem mehr
 - ich hatte damit nie ein Problem

2. Wie würden Sie Ihr Riechvermögen im Vergleich zu **Ihrem letzten Besuch** beschreiben?
 - schlechter
 - gleich
 - ein wenig besser
 - deutlich besser
 - ich habe damit kein Problem mehr
 - ich hatte damit nie ein Problem

3. Wie würden Sie Ihr Vermögen zum Wahrnehmen von Aromen im Vergleich zu **Ihrem letzten Besuch** beschreiben?
 - schlechter
 - gleich
 - ein wenig besser
 - deutlich besser
 - ich habe damit kein Problem mehr
 - ich hatte damit nie ein Problem

4. Wie würden Sie Ihr Schmeckvermögen (süß, sauer, bitter, salzig) im Vergleich zu **Ihrem letzten Besuch** beschreiben?
 - schlechter
 - gleich
 - ein wenig besser
 - deutlich besser
 - ich habe damit kein Problem mehr
 - ich hatte damit nie ein Problem

5. Wie würden Sie das Mund/Zungenbrennen im Vergleich zu **Ihrem letzten Besuch** beschreiben?
 - schlechter
 - gleich
 - ein wenig besser
 - deutlich besser
 - ich habe damit kein Problem mehr
 - ich hatte damit nie ein Problem

Durch den Arzt auszufüllen

6. Besuch Nr.?
7. Verdachtsdiagnose?
8. Bisherige Therapie?

BISHERIGE TESTERGEBNISSE:

Besuch Nr.	1	2	3	4	5	6	7
S							
D							
I							
SDI							
Taste strips							
Riechpulver							

Patienten-/Probanden-Information und Einwilligungserklärung:



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS INNENSTADT
MEDIZINISCHE KLINIK
Lehrstuhl Endokrinologie / Diabetologie
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke



Ansprechpartner:
Prof. Dr. M. Reincke

Tel. +49 (0)89 4400-57333
Fax +49 (0)89 4400-57339
E-Mail: Stephanie.Zopp@med.uni-muenchen.de
Postanschrift: Ziemssenstraße 1, 80336 München

Patienten-/Probanden-Information und Einwilligungserklärung

Titel der Untersuchung:

— **Veränderung der Geruchs- und Geschmackswahrnehmung bei Patienten mit aktivem Cushing-Syndrom**

Sehr geehrte Patientin/Probandin, sehr geehrter Patient/Proband,

hiermit möchten wir Sie über Untersuchungen des Geruchs- und Geschmackssinns informieren und Sie anschließend fragen, ob Sie bereit sind diese durchführen zu lassen.

Bevor Sie sich dafür entscheiden, an dieser Untersuchung teilzunehmen, lesen Sie bitte sorgfältig dieses Informationsblatt durch und besprechen Sie evtl. verbleibende Fragen mit Ihrem Arzt. Es beschreibt Einzelheiten der Untersuchung und was bei einer Teilnahme auf Sie zukommen wird.

Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung:

Unter dem Cushing-Syndrom versteht man eine Multisystemerkrankung, die mit erhöhtem Cortisolspiegel einhergeht, was zu Veränderungen im Zucker- und Fettstoffwechsel, im Immunsystem und den Knochen führen kann. Darüber hinaus sind die Psyche und das Herz-Kreislauf-System betroffen.

Das Cushing-Register in München untersucht wissenschaftlich die Beschwerden, Symptome, und Folgeerkrankungen des Cushing-Syndroms. Seit 2012 sind über 230 Patienten mit Cushing-Syndrom in das Register aufgenommen worden.

In der jetzt geplanten Studie wollen wir die Folgen des Cushing-Syndroms auf den Geruchs- und Geschmackssinn untersuchen. Mittels der Geruchstestung über die „Sniffin Sticks“ und Geschmackstestung über die „Taste strips“ und mit der Hilfe von einem Fragebogen möchten wir Ihr individuelles Riech- und Schmeckvermögen abschätzen.

Ziel des geplanten Forschungsvorhabens:

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts.
öffentl. Verkehr: U1, U2, U3, U6, U7, U8, Straßenbahnlinien 17, 18, 27
Stadtbuslinie 152 bis Haltestelle Sendlinger Tor



Behandlungseinrichtung
für Typ 1 und Typ 2 Diabetiker



UNION EUROPÉENNE DES MÉDECINS SPÉCIALISTES
EUROPEAN UNION OF MEDICAL SPECIALISTS

Mit der Studie soll ein Beitrag zur Abschätzung des Verlusts von Geruchs- und Geschmackssinn unter Hypercortisolismus geleistet werden.

Studiendesign und Zeitplan:

Wenn Sie grundsätzlich mit den Untersuchungen einverstanden sind, werden die Untersuchungen bis zu zweimal innerhalb eines halben Jahres durchgeführt:

- das erste Mal in den nächsten Tagen,
- ein zweites Mal nach drei Monaten im Rahmen der Wiedervorstellung.

Die Nachuntersuchung nach drei Monaten soll dazu dienen, festzustellen, ob sich durch die inzwischen vorgenommene Therapie des Cushing-Syndroms die Geruchs- oder Geschmackswahrnehmung verändert haben.

Durchführung des Forschungsvorhabens:

a) Fragebogen: Hierbei bitten wir Sie einen Fragebogen auszufüllen, der Fragen zum Geruchs- und Geschmackssinn enthält. Dauer: ca. 5 Minuten

b) Geruchstestung: Wir wollen untersuchen, wie stark ein Geruch sein muss, damit Sie ihn riechen können, wie gut Sie Gerüche unterscheiden können und ob Sie bestimmte Gerüche erkennen können.

Hier riechen Sie an sogenannten „Sniffin Sticks“: Bei den Sniffin Sticks handelt es sich um Filzstifte, die mit einem Duftstoff gefüllt sind. Die Kappe des Filzstiftes wird abgenommen, damit der darin enthaltene Duftstoff ausströmen kann. Danach wird der Stift ca. zwei Zentimeter unter Ihre Nase gehalten, damit Sie daran riechen können. Der Geruchstest wird in drei kleinere Tests unterteilt:

Beim ersten Test bekommen Sie jeweils drei Stifte präsentiert, von denen einer riecht und die anderen beiden keinen Duftstoff enthalten. Ihre Aufgabe ist es, den Stift auszuwählen, der riecht.

Beim zweiten Test sollen Sie wieder einen aus drei Stiften auswählen. Zwei der Stifte enthalten denselben und der dritte einen anderen Geruch. Sie sollen den Stift herausuchen, der anders riecht.

Beim dritten Test riechen Sie an einem Stift und Ihnen werden vier mögliche Gerüche vorgegeben. Sie sollen angeben, welcher dieser vier Gerüche im Stift enthalten ist. Bei allen Duftstoffen handelt es sich um Gerüche aus dem Alltag wie zum Beispiel Kaffee, Zimt oder Vanille. Dauer für alle Geruchstests: ca. 30 Minuten.

c) Geschmackstestung: Hierbei werden Ihnen sogenannten „Taste Strips“ präsentiert, anhand derer Ihr Geschmackssinn für die 4 Geschmacksrichtungen salzig, sauer, süß und bitter untersucht wird. Bei den Taste Strips handelt es sich um Papierstreifen, die jeweils sauer, salzig, süß, oder bitter schmecken. Der Papierstreifen wird auf Ihre Zunge gelegt und Ihre Aufgabe ist es, sich für eine der vier Geschmacksrichtungen zu entscheiden. Dauer ca. 15 Minuten.

Risiko-Nutzen-Abwägung:

Alle Untersuchungen werden von qualifiziertem und geschultem Personal vorgenommen. Die Untersuchung selbst ist ohne medizinisches Risiko. Sie profitieren von der Durchführung der Untersuchung insofern, als dadurch reduziertes Riech- und Geschmacksvermögen aufgedeckt und eine Empfehlung zu leitliniengerechter Diagnostik und Therapie ausgesprochen werden kann.

Andere Behandlungsmöglichkeiten:

Entfällt.

Abschluss einer Probandenversicherung:

Die Untersuchungen erfolgt im Anschluss an Ihre ambulante Vorstellung. Die Untersuchung selbst ist ohne medizinisches Risiko. Eine zusätzliche Versicherung ist deshalb nicht erforderlich und wurde nicht abgeschlossen.

Auswertung der erhobenen Daten:

Die für die Studie gewonnenen Daten werden von uns verschlüsselt (pseudonymisiert). Dies bedeutet, dass ein Zahlen- und Buchstabencode verwendet wird. Hierdurch sind keine Rückschlüsse auf Ihre Person möglich. Der Verschlüsselungscode enthält weder Ihren Namen noch die Initialen noch das Geburtsdatum.

Der Zugang zum Verschlüsselungscode ist auf den Direktor der Klinik und Studienleiter Herrn Prof. Dr. med. M. Reincke sowie die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Cushing-Registers und auf rechtmäßig autorisierte Personen (Gesundheitsbehörden, Ethikkommission) im Rahmen der Rechtsgrundlagen beschränkt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Freiwilligkeit der Teilnahme:

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Rücktrittsklausel:

Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis an dem Forschungshaben zurücknehmen, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen. Im Falle eines Widerrufs werden die Daten und Proben irreversibel anonymisiert.

Aufklärender Arzt:

Finn Strasding

Wenn Sie sich zur Mitarbeit entschließen, hält Ihr Arzt eine Einverständniserklärung für Sie bereit.

Mit dieser Unterschrift dokumentieren Sie, dass Sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sind. Andererseits versichern wir Ihnen, dass Ihre Proben und Daten pseudonymisiert werden, nicht an Dritte weitergegeben werden und nur zu den oben beschriebenen Zwecken benutzt werden.

Wir danken Ihnen herzlich für Ihre wertvolle Mitarbeit!

Ansprechpartner:
Prof. Dr. M. Reincke

Tel. +49 (0)89 4400 -57333
Fax +49 (0)89 4400 -57339
E-Mail: Stephanie.Zopp@med.uni-muenchen.de
Postanschrift: Ziemssenstraße 1, 80336 München

Patienten-/Probanden-Einwilligungserklärung

Titel der Untersuchung:

Untersuchung der Veränderung des Geruchs- und Geschmackssinns bei Patienten mit aktivem Cushing-Syndrom

Mit meiner Unterschrift bestätige ich folgendes:

- Ich wurde vollständig über das Wesen und die Bedeutung der Untersuchung aufgeklärt.
- Ich habe die Patientenaufklärung gelesen und deren Inhalt verstanden.
- Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zur geplanten Untersuchung zu stellen.
- Ich bin bereit, an der vorgenannten Untersuchung teilzunehmen.
- Meine Teilnahme an dieser Untersuchung erfolgt freiwillig.
- Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass dies irgendeinen Einfluss auf meine weitere medizinische Behandlung hat. Ebenso kann mein behandelnder Arzt mich jederzeit aus der Untersuchung nehmen.
- Den Inhalt der vorliegenden Einwilligungserklärung habe ich verstanden; mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden.

Dieser Kasten muss vom Patienten ausgefüllt werden:

Name des Patienten/Probanden
in Blockschrift

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten/Probanden

Ort, Datum

Unterschrift des aufklärendes Arztes/Ärztin

Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung

„Bei dieser Studie werden die Gesetze und Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde gemäß der beiliegenden Patienteninformation über Sie erhoben, gespeichert und doppelt verschlüsselt (pseudonymisiert). Weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Es erfolgt eine Pseudonymisierung der Daten unter der Verwendung eines rein numerischen Verfahrens für die Auswertung der Daten, in dem den Patienten Nummern zugeteilt werden. Ein Rückschluss auf die Identität des Patienten ist nur für den Studienleiter möglich; der Zugang zu dem Verschlüsselungscode ist auf den Studienleiter Herrn Prof. Dr. M. Reincke sowie die Mitarbeiterinnen des Cushing-Registers (derzeit Fr. Zopp, Hr. Strasding, Fr. Heger) und auf rechtmäßig autorisierte Personen (Gesundheitsbehörden, Ethikkommission) im Rahmen der Rechtsgrundlagen beschränkt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“). Die Unterlagen werden in der Medizinischen Klinik Innenstadt für 10 Jahre aufbewahrt und anschließend gelöscht bzw. vernichtet.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Im Falle des schriftlichen oder mündlichen Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.“

Ich bin mit der Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Name des Patienten/Probanden:

Ort, Datum:

Unterschrift des Patienten/Probanden:

Votum Ethik Antrag:



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER MED. FAKULTÄT DER LMU
MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Elena Heger
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Ziemssenstraße 1
80336 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

22.12.2017 Hb /sc

Projekt Nr: **17-791** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Veränderte Geruchs- und Geschmackswahrnehmung bei Patienten mit aktivem Cushing-Syndrom:
Syndrom: Vergleich von prä- und postoperativen Patienten und normativen Daten
Antragsteller: Elena Heger, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ziemssenstraße 1, 80336 München

Sehr geehrte Frau Heger,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag vom 22.11.2017 auf der Basis der vorgelegten Unterlagen geprüft.

Die Ethikkommission erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Die EK beschränkt das Votum bis einschließlich des Votums zum Projekt mit der Nr. 152-10, d. h. bis zum 31.12.2022.

Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der Ethikkommission zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete Ereignisse im Rahmen der Studie sind der Ethikkommission vorzulegen.
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis der Studie vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitgliedern.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:

Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. C. Belka, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. St. Endres, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczeny, Prof. Dr. A. Gerbes, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. Ch. Heumann, Prof. Dr. V. Klauss, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. A. Nassehi, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. I. Saake, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. A. Spickhoff, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. U. Wandl, Prof. Dr. C. Wendtner, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

„Sniffin´Sticks“: Schwellentest:

Sniffin´Sticks **Auswertung Schwellentest**

Datum , Uhrzeit _____ , _____

Alter _____

Name _____

Geschlecht m w

Schwellentest

linksseitige Testung

Verd.					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					

(rechtsseitige Testung)

Verd.					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					

Ergebnisse (Mittelwert aus letzten 4 Wendepunkten) links rechts

beidseitige Testung

Verd.					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					

Ergebnis (Mittelwert aus letzten 4 Wendepunkten) beidseits

„Sniffin´Sticks“: Diskriminationstest:

Sniffin´Sticks **Auswertung Diskriminationstest**

Datum, Uhrzeit _____, _____ Alter _____

Name _____ Geschlecht m w

Diskriminationstest

linkseitige Testung

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

rechtseitige Testung

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

Ergebnisse (Summe der korrekten Diskriminationen*) links rechts

beidseitige Testung

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

* grün ist korrekt

Ergebnis (Summe der korrekten Diskriminationen*) beidseits

„Sniffin´Sticks“: Identifikationstest:

Sniffin´Sticks Auswertung Identifikationstest 16, blau ●

Datum, Uhrzeit _____, _____

Alter _____

Name _____

Geschlecht m w

Identifikationstest 16, blau ●

linksseitige Testung

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritz	Gummibär	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin

9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
12	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

rechtsseitige Testung

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritz	Gummibär	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin

9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
12	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Ergebnisse (Summe der korrekten Identifikationen) links _____ rechts _____

beidseitige Testung

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritz	Gummibär	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin

9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
12	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Ergebnis (Summe der korrekten Identifikationen) beidseits _____

Protokoll/Verfahren:	

„Sniffin´Sticks“: Auswertung Geruchstestung:

Sniffin´Sticks **Auswertung Extended Test**

Datum, Uhrzeit _____ , _____

Alter _____

Name _____

Geschlecht m w

Beruf _____

Raucher Ja Nein

Diagnose, Anamnese

Medikamente

Der Patient bewertet die eigene Geruchssensibilität als

unauffällig

vermindert

erhöht

Ergebnisse – Extended Test

Schwelle

	links
	rechts
	beidseits

Diskrimination

	links
	rechts
	beidseits

Identifikation

	links
	rechts
	beidseits

↓
Mittelwert

+

↓
Mittelwert

+

↓
Mittelwert

=

„Taste Strips“: Geschmackstest:

TasteStrips



1 _____ / _____
 _____ \S^* _____
 ← ↑ A B

A					<input type="checkbox"/>
B					<input type="checkbox"/>
C					<input type="checkbox"/>
D					<input type="checkbox"/>
E					<input type="checkbox"/>
F					<input type="checkbox"/>
G					<input type="checkbox"/>
H					<input type="checkbox"/>
I					<input type="checkbox"/>
J					<input type="checkbox"/>
K					<input type="checkbox"/>
L					<input type="checkbox"/>
M					<input type="checkbox"/>
N					<input type="checkbox"/>
O					<input type="checkbox"/>
P					<input type="checkbox"/>

	Σ
	<input type="checkbox"/>
+	
	<input type="checkbox"/>
+	
	<input type="checkbox"/>
+	
	<input type="checkbox"/>
=	
$\Sigma\Sigma$	<input type="checkbox"/>

8 Danksagung

Mein Dank geht an meinen Doktorvater, Prof. Dr. med. Martin Reincke, für die Unterstützung, hilfsbereite Betreuung und die Vergabe dieses interessanten Dissertationsthemas.

Besonderen Dank möchte ich meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Andrea Oßwald-Kopp, für die konstruktive Zusammenarbeit aussprechen. Danke für die tatkräftige Unterstützung, die engagierte Arbeit und deinen tollen Einsatz.

Ich möchte mich auch beim gesamten Cushing-Register, insbesondere Frau Stephanie Zopp, für die Hilfsbereitschaft, Unterstützung und die freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken.

Ein großes Dankeschön geht an meinen wunderbaren Ehemann, Dr. rer. nat. Daniel Heger, der mich mit seiner stets positiven Art liebevoll unterstützt hat und mit seinem logischen Denkvermögen viele interessante Diskussionen angestoßen hat. Danke, dass du immer bedingungslos und unterstützend an meiner Seite stehst!

Zuletzt danke ich meinen Eltern, Geschwistern und Freunden. Liebe Mama, lieber Papa, vielen Dank für die lange und tatkräftige Unterstützung und dass ihr immer für mich da seid!

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient, alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 01.12.2021

Elena Heger