

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

*Qualitative und quantitative Untersuchung  
des Riech- und Hörvermögens  
bei gynäkologischen Tumorpatientinnen  
unter Chemotherapie*

Christina Maria Böhner

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München

## Qualitative und quantitative Untersuchung des Riech- und Hörvermögens bei gynäkologischen Tumorpatientinnen unter Chemotherapie

Christina Maria Böhner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Nadia Harbeck  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
2. Univ.-Prof. Dr. Henning A. Bier

Die Dissertation wurde am 10.01.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 11.12.2013 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Einleitung</b>                          | <b>1</b>  |
| 1.1       | Überblick                                  | 1         |
| 1.2       | Physiologie des Riechens                   | 3         |
| 1.2.1     | Aufgaben des Riechsinn                     | 3         |
| 1.2.2     | Duftstofftransport                         | 4         |
| 1.2.3     | Das Riechepithel                           | 7         |
| 1.2.4     | Signaltransduktion                         | 9         |
| 1.2.5     | Bulbus olfactorius                         | 10        |
| 1.2.6     | Zentrale Verarbeitung                      | 12        |
| 1.3       | Zusammenspiel der sensorischen Sinne       | 13        |
| 1.4       | Physiologie des Hörens                     | 15        |
| 1.4.1     | Überblick                                  | 15        |
| 1.4.2     | Schalltransport                            | 16        |
| 1.4.3     | Schalltransformation                       | 17        |
| 1.4.4     | Reizfortleitung                            | 18        |
| 1.4.5     | Zentrale Reizverarbeitung                  | 19        |
| 1.5       | Ziel der Arbeit                            | 20        |
| 1.5.1     | Primäres Ziel                              | 20        |
| 1.5.2     | Sekundäres Ziel                            | 20        |
| <b>2.</b> | <b>Patientinnen, Material und Methodik</b> | <b>21</b> |
| 2.1       | Gynäkologische Tumorpatientinnen           | 21        |
| 2.2       | Chemotherapieschemata                      | 24        |
| 2.3       | Studiendesign                              | 27        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 2.4       | Riechtest  | 28        |
| 2.4.1     | Riechstifte  | 29        |
| 2.4.2     | Untersuchungsablauf  | 29        |
| 2.4.3     | Identifikationstest  | 30        |
| 2.4.4     | Diskriminationstest  | 31        |
| 2.4.5     | Schwellenbestimmung  | 31        |
| 2.4.6     | Testauswertung   | 32        |
| 2.5       | Tonaudiometrie   | 34        |
| 2.6       | Subjektive Befragung   | 37        |
| 2.7       | Statistische Auswertung  | 38        |
| <b>3.</b> | <b>Ergebnisse</b>  | <b>39</b> |
| 3.1       | Riechen vor Chemotherapie bei Mamma- und<br>Ovarialkarzinompatientinnen  | 39        |
| 3.1.1     | Subjektive Einschätzung  | 39        |
| 3.1.2     | Vergleich des Riechvermögens mit der Norm  | 39        |
| 3.1.3     | Vergleich des Riechvermögens in Abhängigkeit von der<br>Tumorgröße   | 41        |
| 3.1.4     | Vergleich des Riechvermögens in Abhängigkeit von dem<br>Lymphknotenstatus  | 42        |
| 3.1.5     | Vergleich des Riechvermögens in Abhängigkeit von der<br>Metastasierung, dem Resektionsstatus, der Tumorgraduierung<br>und dem histologischen Typ | 43        |
| 3.1.6     | Vergleich des Riechvermögens in Abhängigkeit von der<br>Tumorbiologie  | 43        |
| 3.1.7     | Zusammenfassung  | 44        |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 3.2     | Riechen während und nach Chemotherapie                                      | 45 |
| 3.2.1   | Subjektive Einschätzung   | 45 |
| 3.2.2   | Riechvermögen   | 46 |
| 3.2.2.1 | Gesamtwert Riechen (SDI-Gesamtscore)  | 46 |
| 3.2.2.2 | Untertest Identifikation (ID-Score)   | 47 |
| 3.2.2.3 | Untertest Diskrimination (DIS-Score)  | 48 |
| 3.2.2.4 | Untertest Schwellenbestimmung (THR-Score)                                   | 50 |
| 3.2.2.5 | Zusammenfassung   | 51 |
| 3.2.3   | Einfluss des Alters   | 52 |
| 3.2.3.1 | Patientinnen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren                             | 52 |
| 3.2.3.2 | Patientinnen im Alter zwischen 46 und 71 Jahren                             | 52 |
| 3.2.3.3 | Vergleich der beiden Altersgruppen  | 53 |
| 3.2.3.4 | Zusammenfassung   | 54 |
| 3.2.4   | Einfluss der Diagnose   | 54 |
| 3.2.5   | Einfluss eines Zweittumors  | 56 |
| 3.2.6   | Einfluss des Chemotherapieschematas   | 57 |
| 3.2.6.1 | Mittelwerte des SDI-Gesamtscores bei den einzelnen<br>Chemotherapieschemata | 57 |
| 3.2.6.2 | Riechvermögen bei cis-/ carboplatinhaltiger Chemotherapie                   | 58 |
| 3.2.7   | Zusammenfassung   | 59 |
| 3.3     | Hören vor, während und nach Chemotherapie                                   | 60 |
| 3.3.1   | Subjektive Einschätzung   | 60 |
| 3.3.2   | Hörvermögen   | 60 |
| 3.3.3   | Einfluss des Alters   | 63 |
| 3.3.4   | Einfluss der Diagnose   | 64 |
| 3.3.5   | Einfluss eines Zweittumors  | 64 |

|            |  |            |
|------------|--|------------|
| 3.3.6      | Einfluss der Chemotherapieschemata   | 66         |
| 3.3.7      | Zusammenfassung  | 68         |
| 3.4        | Schmecken vor, während und nach Chemotherapie bei Patientinnen in der gleichen Arbeitsgruppe | 69         |
| <b>4.</b>  | <b>Diskussion</b>  | <b>71</b>  |
| 4.1        | Riechen von gynäkologischen Tumorpatientinnen vor Chemotherapie                              | 71         |
| 4.2        | Subjektive Einschätzung des Riechvermögens   | 73         |
| 4.3        | Die Testung des Riechvermögens mittels „Sniffin‘ Sticks“ während und nach Chemotherapie      | 76         |
| 4.4        | Die Testung des Hörvermögens während und nach Chemotherapie                                  | 79         |
| 4.5        | Die Testung des Schmeckvermögens während und nach Chemotherapie                              | 81         |
| 4.6        | Folgen der reduzierten Funktionen und Therapievorschläge während einer Chemotherapie       | 82         |
| <b>5.</b>  | <b>Zusammenfassung</b>   | <b>87</b>  |
| <b>6.</b>  | <b>Literaturverzeichnis</b>  | <b>90</b>  |
| <b>7.</b>  | <b>Abkürzungsverzeichnis</b>  | <b>101</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Publikationsverzeichnis</b>   | <b>102</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Danksagung</b>  | <b>103</b> |
| <b>10.</b> | <b>Lebenslauf</b>  | <b>104</b> |

# **Qualitative und quantitative Untersuchung des Riech- und Hörvermögens bei gynäkologischen Tumorpatientinnen unter Chemotherapie**

## **1. Einleitung**

### **1.1 Überblick**

Nach Herz- und Kreislauferkrankungen stellen maligne Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland und den westlichen Industrienationen dar.

Im Jahr 2010 erlag rund ein Viertel aller Verstorbenen in Deutschland einem Krebsleiden [Statistisches Bundesamt 2010]. Bei Frauen ist der weltweit häufigste bösartige Tumor das Mammakarzinom mit über einer Million Neuerkrankungen pro Jahr [Engel et al. 2009]. Laut WHO sterben weltweit jährlich beinahe eine halbe Million Frauen an Brustkrebs [WHO 2012]. In Deutschland erkranken ca. 50.000 Frauen jährlich neu an Brustkrebs und ca. 18.000 Frauen pro Jahr versterben daran. Zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr ist es sogar die häufigste Todesursache in den Industriestaaten [Uhl 2010]. Laut dem Tumorregister München liegt das mittlere Erkrankungsalter bei nur 61,8 Jahren [Engel et al. 2009].

Diese Fakten sollen die enorme Relevanz wirkungsvoller, aber auch gut verträglicher Behandlungsoptionen des Mammakarzinoms verdeutlichen. Ein wichtiger Aspekt bei der Therapie dieses Krankheitsbildes ist neben Operation und Bestrahlung vor allem die Chemotherapie, diese geht jedoch mit zahlreichen Nebenwirkungen einher.

Dabei leiden Chemotherapiepatientinnen unter Begleiterscheinungen, die eine enorme Verschlechterung der Lebensqualität bewirken, wie z.B. Übelkeit, Müdigkeit, Haarverlust,

Schlafschwierigkeiten, Ängste über die Auswirkung der Erkrankung auf die Angehörigen, Schmeck- und Riechstörungen, sowie Verlust des Appetits [Bernhardson et al. 2008].

Den Riech- und Schmeckstörungen hat man sich in Studien bisher kaum gewidmet, vielleicht weil sie nicht besonders deutlich für jedermann erkennbar sind, anders als beispielsweise der Haarverlust. Tatsache ist jedoch, dass 75 % der Chemotherapiepatientinnen über Riech- und Schmeckverlust klagen [Bernhardson et al 2008].

Ein funktionierendes Riechsystem spielt in allen Bereichen des Lebens eine bedeutende Rolle, sei es bei der Entstehung von neuem Leben, bei der Partnerwahl, bei der täglichen Hygiene durch Wahrnehmung des eigenen Körpergeruchs, bei der Nahrungsaufnahme oder bei der Wahrnehmung von Gefahrensituationen [Steinbach et al. 2008]. In einer Studie wurden 278 Patienten mit einer Riechminderung, bzw. einem Riechverlust untersucht, dabei empfanden nahezu alle eine Einschränkung in ihrer Lebensqualität durch die gestörte Riechleistung. Am häufigsten wurde über Probleme beim Kochen geklagt (73%), über Stimmungsveränderungen (68%), über verminderten Appetit (56%), über das Essen von verkochten Speisen (50%), über das Essen von verbrannten Speisen (30%) und somit über die reduzierte Freude am Essen und über die verminderte Wahrnehmung des eigenen Körpergeruchs (41%) [Tommel et al. 2002].

Sogar eine falsche Ernährungsweise kann Folge einer Riechstörung sein [Mattes et al. 1990; Mattes, Cowart 1994]. Über den Riechsinn werden Aromen wahrgenommen. Ohne intaktes Riechvermögen fällt Patienten das Abschmecken von Gerichten schwer und duftende Speisen verlieren ihren appetitanregenden Effekt. Dadurch haben die einen Patienten an der Zubereitung von Mahlzeiten keinen Spaß mehr. Sie salzen und würzen verstärkt, um wenigstens ein bißchen Geschmack wahrnehmen zu können, essen weniger und verlieren folglich an Gewicht [Aschenbrenner et al. 2008]. Andere wiederum essen mit eingeschränktem Riechsinn mehr und nehmen auch mehr süße Nahrungsmittel zu sich [Duffy et al. 1995], was die Entstehung von Erkrankungen wie Diabetes oder Hypertonus zur Folge haben kann.

Ein verminderter Riechsinn birgt in jedem Fall zahlreiche Gefahren und kann betroffenen Patientinnen damit die Freude am Leben nehmen. Fehlende Motivation, eine negative Stimmungslage und Malnutrition mit Gewichtsverlust erschweren die Durchführung einer Chemotherapie und mindern den gewünschten Therapieerfolg.

Im Rahmen dieser prospektiven Studie sollte nun das Riechvermögen auf quantitative und qualitative Art bei Frauen mit gynäkologischen Tumorerkrankungen untersucht werden. Ziel war es, nicht nur einen Riechverlust nachzuweisen, sondern auch Lösungen für betroffene Frauen zu finden und Ihnen eine angenehmere Behandlungszeit unter Chemotherapie zu ermöglichen.

Bereits erwiesen ist, dass platinhaltige Chemotherapeutika zu einem Hörverlust führen können, daher wurde das Hörvermögen zu den gleichen Zeitpunkten wie das Riechvermögen als Art „Positivkontrolle“ gemessen [Rybak 2007].

## **1.2 Physiologie des Riechens**

### **1.2.1 Aufgaben des Riechsinn**

Die Auswirkungen des Riechvermögens auf unser alltägliches Leben sind unübertroffen, da der Riechsinn der empfindlichste chemische Sinn des Menschen ist [Brothag et al. 2003].

Wichtige Funktionen der Nase sind neben der Klimatisierung der Luft (Befeuchtung und Anwärmung), die Infektabwehr und der Schutz der tiefen Atemwege. Zudem spielt die Nase eine große Rolle bei der Sprachbildung. Darüber hinaus ist die Nase der Sitz des Riechsinn. Die Aufgaben des Riechsinn sind vielfältig: angenehme Düfte führen zur Sekretion von Speichel- und Magensaft, unangenehme Düfte senden Gefahrensignale und können uns rechtzeitig davon abhalten verdorbene Lebensmittel zu verzehren. Desweiteren beeinflusst das Riechen unser Hygieneverhalten, das Wahrnehmen von Schweißgeruch.

Vor allem aber enthält der Riechsinn eine stark emotionale Komponente, bestimmt soziale Beziehungen und gibt uns wichtige zwischenmenschliche Informationen („Eigengeruch“, „Familie“, „Feind“). Neben der Beeinflussung unseres Sexualverhaltens wirkt er sich auch auf unsere Stimmungslage (Lust- und Unlustgefühle) aus [Silbernagl, Despopoulos 2003].

Wenn man also bedenkt, wie viele verschiedene Aufgaben von einem intakten Riechsinn übernommen werden, wird man verstehen, dass sich dahinter ein komplexer physiologischer Prozess verbergen muss.

Um einen Duft wahrnehmen zu können, erfolgt zunächst eine Bindung des Duftstoffes an den Rezeptor des olfaktorischen Rezeptorneurons in der Nase. Dadurch entsteht ein Potential, welches dann über den Bulbus olfactorius zu den primären und sekundären Riechzentren des Cortex gesendet wird.

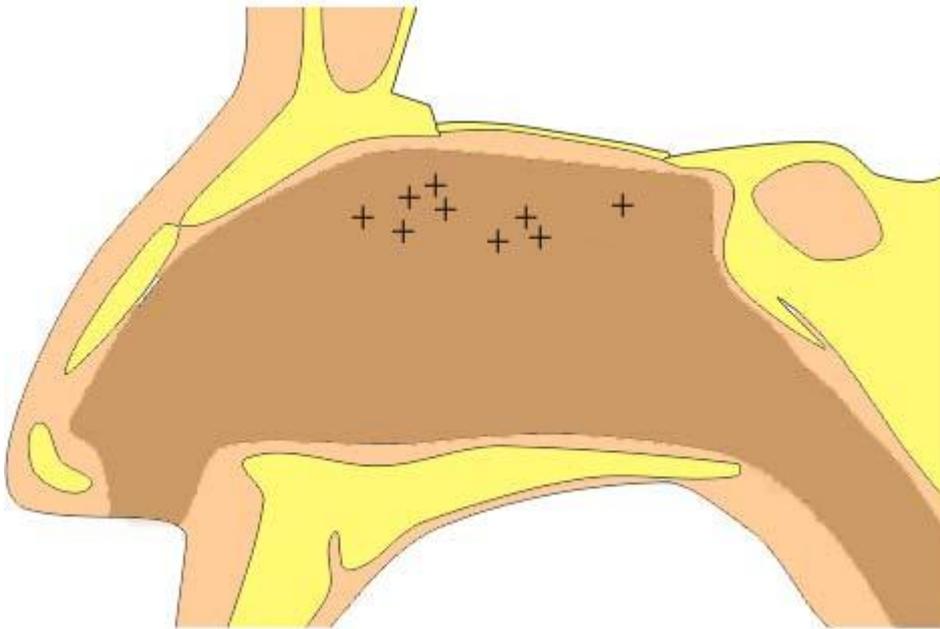
### **1.2.2 Duftstofftransport**

Ein Duftstoffmolekül kann zwei unterschiedliche Wege auf seinem Transport zum Riechepithel zurücklegen. Der Luftstrom dient dem Duftstoffmolekül dabei als Transportmittel.

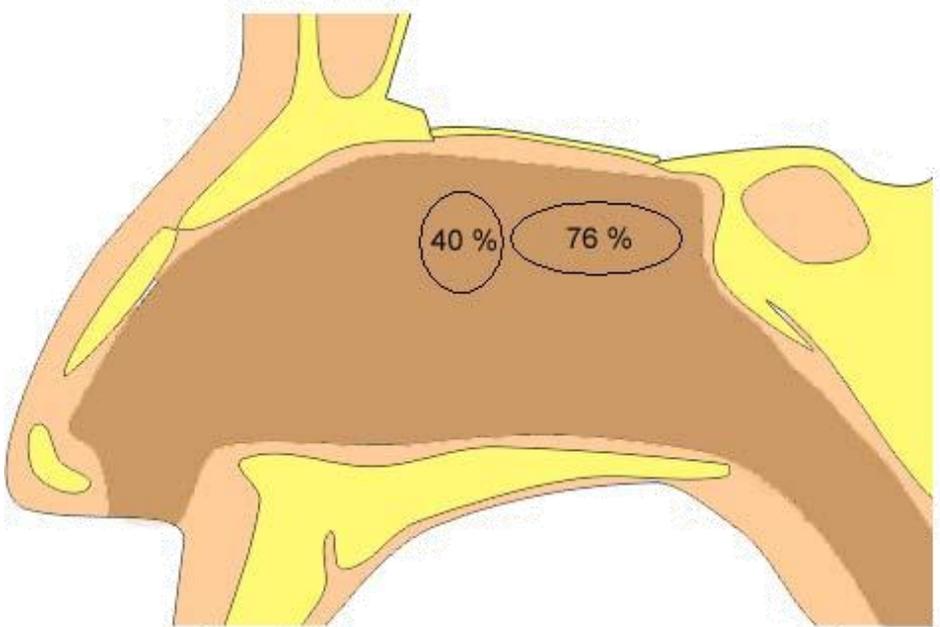
Entweder gelangen die Duftstoffe „transnasal“ durch die Luftverwirbelung bei der nasalen Einatmung zum Riechepithel oder aber sie erreichen ihr Ziel „retronasal“ über den Nasenrachenraum beim Schlucken oder Ausatmen [Boenninghaus, Lenarz 2007]. Durch eine „schnuppernde Atmung“ kann der Riecheindruck verstärkt werden [Silbernagl, Despopoulos 2003]. Erstaunlich ist, dass durch das trans- und retronasale Riechen ca. 80% der Information über die zugeführte Nahrung vermittelt werden [Murphy et al. 1977].

Das Riechepithel (Regio olfactoria) ist etwa 1 - 2 cm<sup>2</sup> groß [Moon, Ronnett 2003], es liegt beidseits im Bereich der Lamina cribrosa und erstreckt sich weiterhin zum oberen Nasenseptumanteil bis hin zur mittleren Nasenmuschel [Leopold et al. 2000; Feron et al. 1998] (Abbildungen 1 und 2).

**Abbildung 1: Nasenseptum - Häufigkeit des Auftretens von olfaktorischem Neuroepithel in 71 Biopsien bei 23 gesunden Individuen**



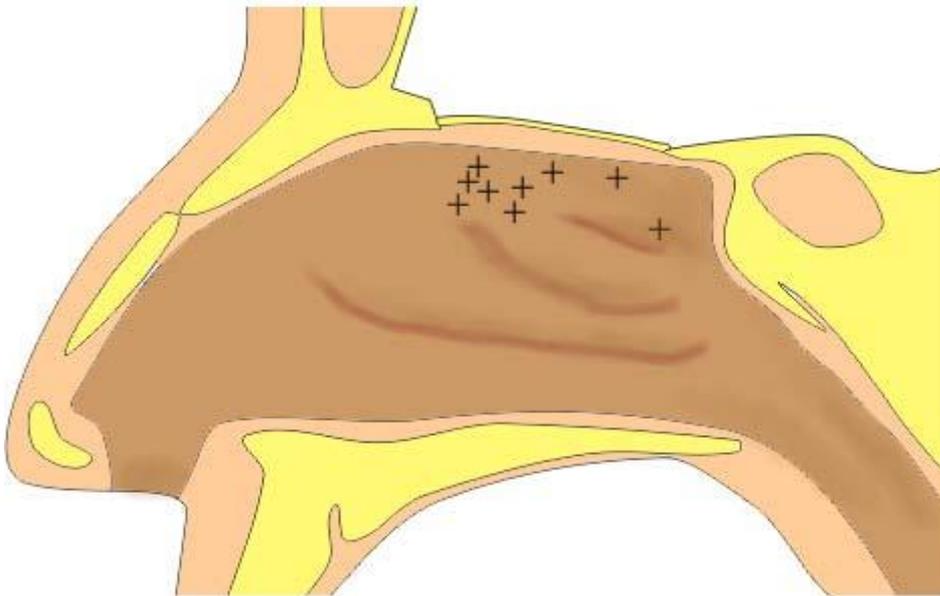
Lokalisation nach Leopold et al. 2000



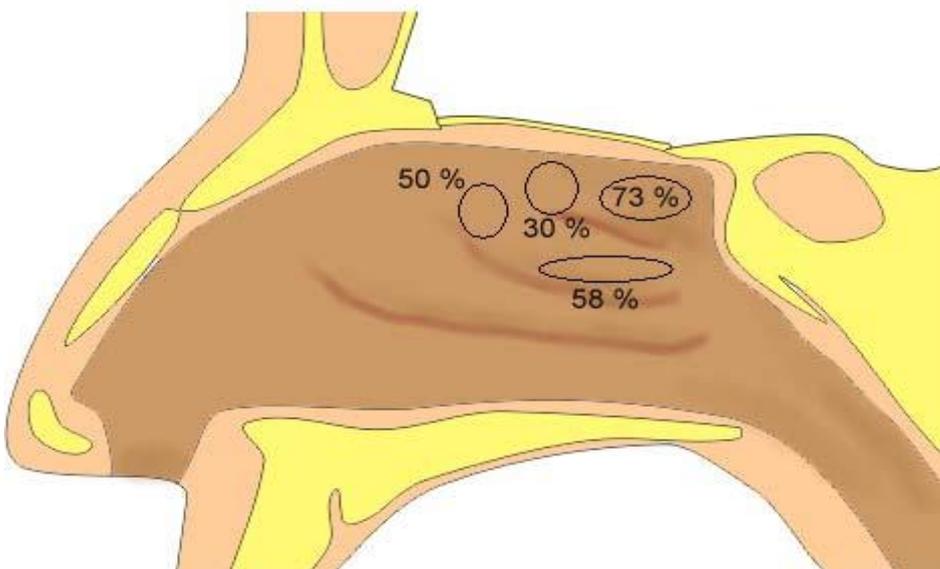
Lokalisation nach Feron et al. 1998

[Arnold W, Steinbach S (2004) Physiologie des Geruchssinns. In: „HNO-Fortbildung Riechstörungen – Differentialdiagnose und Behandlungsmöglichkeiten“].

**Abbildung 2: Laterale Nasenwand - Häufigkeit des Auftretens von olfaktorischem Neuroepithel in 71 Biopsien bei 23 gesunden Individuen**



Lokalisation nach Leopold et al. 2000



Lokalisation nach Feron et al. 1998

[Arnold W, Steinbach S (2004) Physiologie des Geruchssinns. In: „HNO-Fortbildung Riechstörungen – Differentialdiagnose und Behandlungsmöglichkeiten“].

Die Duftstoffmoleküle aus der Luft werden im Bereich der Riechspalte vom Mukus, der die Riechrezeptorzellen des Riechepithels bedeckt, absorbiert. In diesem Mukus, der zu 96 % aus Wasser und zu 4 % aus Glykoprotein zusammengesetzt ist, lösen sich hydrophile Duftstoffmoleküle leicht. Hydrophobe Duftstoffmoleküle jedoch benötigen ein Carrier-Protein, das sogenannte Odorant-Binding-Protein (OBP). Wahrscheinlich existieren verschiedene dieser Träger-Proteine [Moon, Ronnett 2003]. Es dauert mehrere 100 ms bis die Duftstoffmoleküle die olfaktorischen Rezeptorneuronen im Riechepithel erreichen [Toth, Temmel 2004].

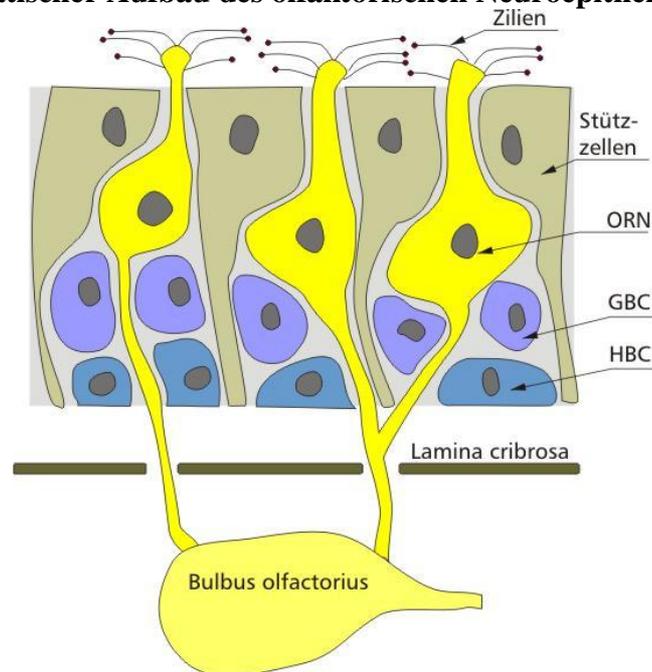
### **1.2.3 Das Riechepithel**

Das Riechepithel besteht aus drei Zelltypen: den Basalzellen (horizontale Basalzellen = HBC und kugelförmige Basalzellen = GBC), den Stützzellen und den Riechsinneszellen (olfaktorische Rezeptorneurone = ORN). Die Basalzellen dienen vor allem der Regeneration von Riechzellen. Die Tatsache, dass Riechzellen durch das Ausdifferenzieren von Basalzellen erneuert werden können, ist einzigartig. Die Riechzellen gehören zu den einzigen Neuronen des reifen Nervensystems, die erneuert werden können, d.h. Riechzellen sind dazu fähig, sich bei einer Lebensdauer von einigen Wochen (ca. 30 - 60 Tage) laufend auszutauschen [Brothag et al. 2003]. So kann es zu einer Regeneration des Riechvorgangs nach einem Trauma oder einem viralen Infekt kommen, aber auch nach Gabe von chemotoxischen Substanzen. Die Stützzellen isolieren die einzelnen ORN und besitzen an ihrem apikalen Ende Mikrovilli. Hauptsächlich sind sie für die Wasser- und Elektrolytregulation des umgebenden Mukus verantwortlich. Auch der Abtransport abgestorbener Zellen und Phagozytose wird von den Stützzellen übernommen [Suzuki et al. 1996]. Außerdem wird den Stützzellen durch die Produktion von Neuropeptid Y eine neuroproliferative Wirkung auf die olfaktorischen Rezeptorneurone nachgesagt [Hansel et al. 2001; Monatani et al. 2006].

Die olfaktorischen Rezeptorneurone sind primäre, bipolare Sinneszellen. Ihr Dendrit nimmt an seinem apikalen Ende durch zahlreiche (ca. 10 – 30) schleimbedeckte, je 50 - 60 µm lange Zilien Kontakt mit den Duftstoffen auf [Jenkins et al. 2009]. Auf den Zilien befinden sich die Duftstoffmolekülrezeptoren. Das Besondere an diesen Zilien ist, dass sie eine Vergrößerung der chemorezeptiven Oberfläche bewirken. Durch sie wird der Kontaktbereich eines Neurons für ein Duftstoffmolekül um das 40-fache erweitert [Menco 1992].

Am basalen Ende des bipolaren ORN-Zellkörpers ziehen die primär afferenten unmyelinisierten olfaktorischen Axone (Nervenfortsätze) zentralwärts. Sie durchbrechen gebündelt die Lamina cribrosa und fügen sich weiter zu immer größeren Bündeln mit einer sie umhüllenden Schwann-Zelle zusammen. Diese sog. Fila olfactoria beinhalten ca. 50 - 200 Einzelaxone [Arnold, Steinbach 2004] (Abbildung 3).

**Abbildung 3: Schematischer Aufbau des olfaktorischen Neuroepithels**



(Abbildung 3 mit Genehmigung aus der Habilitationsschrift von Dr. med. Silke Steinbach-Hundt, Philipps-Universität Marburg)

Eine weitere Zellart soll hier erwähnt werden, da auf deren Funktion nicht verzichtet werden kann. Es handelt sich um die Bowman-Drüsen in der Lamina propria. Diese serösen Drüsenzellen, in denen sich myoepitheliale Zellen mit Aktinfilamenten befinden, bewirken die Produktion und Freisetzung des Mukus [Menco, Morrison 2003].

Die Anzahl der Riechsinneszellen mit ihren Zilien und die Menge der Mikrovilli der Stützzellen nehmen im Alter aufgrund vermehrter Apoptose ab [Arnold, Steinbach 2004]. Zudem wird im Riechepithel als Reaktion auf Stress weniger Hitzeschockprotein HSP 70 gebildet, was die Resistenz der Zellen gegenüber neurotoxischen Stoffen herabsetzt [Rawson 2006]. Nebenbei kommt es mit zunehmendem Alter zu einer Verdrängung des olfaktorischen Epithels durch das respiratorische Epithel [Rawson 2006].

Insgesamt hat dies eine Minderung des Riechvermögens im Alter zur Folge, sowohl von der Duftidentifikation, Duftdiskrimination als auch bei der Schwellenbestimmung [Hummel et al. 2007].

#### **1.2.4 Signaltransduktion**

Buck und Axel fanden heraus, dass die olfaktorischen Rezeptoren etwa 1 % des menschlichen Genoms abbilden und somit eine der größten Genfamilien darstellen [Buck, Axel 1991]. Für die olfaktorische Rezeptorfamilie existiert also eine riesige Genfamilie mit etwa 500 - 1000 Genen, die in Clustern über alle Chromosomen verteilt sind, außer auf Chromosom 20 und Y. Vermutlich werden in jeder Sinnesriechzelle nur eine oder wenige Arten von Rezeptorproteinen gebildet, so dass sich unter den Riechsinneszellen insgesamt mehrere Hunderte von „Spezialisten“ befinden [Hatt 2005]. Die Rezeptoren sind nicht hochspezifisch für einen Duftstoff, wobei ein Duftstoff mit seinen funktionellen Gruppen nicht nur einen Rezeptor, sondern viele Rezeptoren mit unterschiedlicher Affinität aktiviert [Araneda et al. 2000; Zhao et al. 1998].

Es gibt ca. 300 - 400 verschiedene humane olfaktorische Rezeptortypen, aber der Mensch ist in der Lage ca. 10.000 verschiedene Düfte zu erkennen [Malnic et al. 2004]. Im Rahmen der Signaltransduktion spielt die G-Protein-Kaskade eine entscheidene Rolle. Dabei führt die Bindung eines Duftstoffmoleküls mit seinem Odorant-Binding-Protein (OBP) an ein spezifisches Rezeptorprotein zur G-Protein-vermittelten (Austausch von GDP zu GTP) Aktivierung der Adenylatzyklase. Aufgrund einer daraus resultierenden Erhöhung des Second-messenger cAMP in der Zelle werden direkt unspezifische Ionenkanäle in der Membran des Sinneszellendendriten geöffnet, durch die Kationen (Calcium, Natrium) einströmen [Hatt 2005]. Dies verursacht im Rahmen der Depolarisation die Auslösung eines Rezeptorpotentials. Die entstandene Zellerregung wird nun über die Axone mittels Aktionspotentialen zum Bulbus olfactorius weitergeleitet [Witt, Hansen 2008].

Die Stimulation eines einzigen Rezeptorproteins durch einen Duftstoff kann 1000 – 2000 cAMP-Moleküle mobilisieren und zur Öffnung entsprechend vieler Ionenkanäle führen.

Aufgrund dieses intrazellulären Signalverstärkungsmechanismus ist zur Dufterkennung eine erstaunlich niedrige Schwellenkonzentration ausreichend [Hatt 2005].

### **1.2.5 Bulbus olfactorius**

Mehrere Axone schliessen sich zu Fila olfactoria zusammen und durchziehen die Lamina cribrosa, bis sie an den Dendriten der Mitralzellen im Glomerulus des Bulbus olfactorius enden [Steinbach et al. 2008]. Dieser ist eine paarig vorhandene kortikale Struktur mit einem charakteristischen Schichtaufbau [Arnold, Steinbach 2004].

Schichtaufbau des olfaktorischen Bulbus:

1. Stratum fibrosum externum: Lokalisation der Axone der ORN.
2. Stratum glomerulosum: Die Glomeruli bilden das charakteristische Strukturmerkmal des Bulbus. Hier enden die Axone der ORN und bilden Synapsen mit den Dendriten der Mitralzellen und Büschelzellen. Die Glomeruli sind die kleinsten funktionellen Einheiten der Riechbahn [Firestein 2001]. In dieser Schicht befindet sich die synaptische Schaltstelle zwischen Rezeptorzellen und Hirnrinde [Hatt 2005]. Die Glomeruli sind umgeben von Interneuronen, sog. periglomerulären Zellen.
3. Stratum plexiforme externum: Hier befinden sich die Zellkörper der Büschelzellen. Sie senden einen apikalen Dendriten in den Glomerulus und ihre Axone ziehen zum primären olfaktorischen Cortex.
4. Stratum mitrale: In dieser dünnen Schicht sind die Mitralzellen, die ebenfalls einen apikalen Dendriten zum Glomerulus senden und deren Axone auch zum primären olfaktorischen Cortex ziehen.
5. Stratum plexiforme internum: Hier verlaufen hauptsächlich Axone der Mitral- und Büschelzellen.
6. Stratum granulosum internum: Hier sind vor allem Körnerzellen, sog. Interneurone, lokalisiert [Arnold, Steinbach 2004].

Für die komplexe olfaktorische Reizweiterleitung von den ORN zum Cortex sind hauptsächlich die Mitralzellen und Büschelzellen im Glomerulus verantwortlich.

Die Glomeruli sind Konvergenzzentren: mehr als 1000 Axone von ORN projizieren auf symmetrisch angeordnete Glomeruli, bzw. Dendriten, einer einzigen Mitralzelle (Konvergenz). Dies führt zu einer deutlichen Reduktion der Duftinformation [Hatt 2005, Axel 1995].

Darüberhinaus bewirken Interneurone, wie periglomeruläre Zellen und Körnerzellen, eine Umfeldhemmung (Kontrastverschärfung der Aktivitätsmuster), indem sie Mitral- und Büschelzellen untereinander verbinden und gegenseitig hemmen. So wird eine bessere Diskriminierung von Düften möglich [Silbernagl, Despopoulos 2003]. Zudem können bei Steigerung einer Duftstoffmenge zusätzliche Glomeruli aktiviert werden, die von den eigentlichen und bereits aktivierten Glomeruli weit entfernt liegen [Kratskin, Belluzzi 2003]. Dies führt zu einer Verstärkung des Riecheindrucks.

Es ist interessant, dass eine Duftdiskrimination und Dufterkennung nicht erst in den übergeordneten corticalen Zentren, sondern bereits auf Ebene des Bulbus olfactorius möglich ist. Dies geschieht, indem ein Duft unterschiedliche olfaktorische Rezeptorneurone aktiviert und diese wiederum eine charakteristische Zusammensetzung von Glomeruli stimulieren [Arnold, Steinbach 2004].

So wie sich die ORN im Alter reduzieren, sind auch die Mitralzellen und die Anzahl an Glomeruli im Alter reduziert, was zu einem verminderten Riechvermögen im Alter führt [Meisami et al. 1989; Yousem et al. 1998; Buschhüter et al. 2008].

Man geht davon aus, dass zwischen unterschiedlichen Komponenten des Bulbus olfactorius (z.B. Volumen und Größe) und dem Riechvermögen ein direkter Zusammenhang besteht. Dies wird durch Studien unterstützt, bei denen eine Abnahme des Bulbusvolumens im MRT gemessen wurde, sobald eine posttraumatische Riechstörung [Yousem et al. 1996; Yousem et al. 1999; Rombaux et al. 2006], eine postvirale Riechstörung [Rombaux et al. 2006] oder eine chronische Rhinosinusitis [Rombaux et al. 2008] vorlag.

### **1.2.6 Zentrale Verarbeitung**

Die Erregung läuft über die Axone der Mitralzellen im Bulbus olfactorius und den Tractus olfactorius zum primären olfaktorischen Cortex weiter.

Eine erste Schaltstelle kann der Nucleus olfactorius anterior sein. Teilweise gelangen die Signale nach Umschalten im Nucleus olfactorius anterior durch Kreuzen der Commissura anterior zum gegenseitigen Bulbus. Der primäre olfaktorische Cortex besteht aus präpiriformen Cortex, Tuberculum olfactorium sowie der Amygdala und dem entorhinalem Cortex. Von dort bahnt sich das Signal seinen Weg zum Hypothalamus und limbischem System, der Formatio reticularis und schließlich direkt (oder via Thalamus) zum Neocortex (insulärer und orbitofrontaler Cortex) [Silbernagl, Despopoulos 2003].

Die zentralen Strukturen im Bereich des Neocortex führen zur bewußten Wahrnehmung von Düften. Die Reizung des limbischen Systems (Amygdala sowie entorhinalem Cortex) führt jedoch zu den für uns so wichtigen affektiven und autonomen Begleiterscheinungen eines Duftes (wie beispielsweise das Gefühl von Freude, Ekel, Übelkeit und Fluchtverhalten) [Brothag et al. 2003]. Durch die direkte Konnektion zwischen Bulbus und limbischem System hat der Riechsinn Einfluss auf Emotionen und Erinnerungen des Menschen [Anderson et al. 2003; Small et al. 2003].

### **1.3 Zusammenspiel der sensorischen Sinne**

Zur Wahrnehmung von Nahrung/ Speisen ist ein hochempfindliches Sinnessystem entstanden. Das Zusammenspiel aus Riechsinn, Schmecksinn und trigeminalem System (Schmerz- und Temperatursinn) beeinflusst unser Leben. Es wirkt sich auf unser Verhalten aus und übermittelt ein Gefühl der Lebensfreude beim Nahrungsmittelgenuss. Meist kommt es zu einer Funktionsüberschreitung der drei Sinne [Brothag et al. 2003].

So interagieren an der Wahrnehmung von Nahrung das Schmeckvermögen mit den Qualitäten: „süß“, „sauer“, „salzig“, „bitter“ und „umami“, das Riechvermögen (Aromen von trans- und retronasal), das Temperaturempfinden, der taktile (orale Strukturprüfung), der visuelle und der akustische Sinn (Abbeißgeräusch, Kauen) [Steinbach et al. 2008].

80 % jedoch von dem, was wir essen, wird über den Riechsinn, bzw. durch Aromen, vermittelt [Murphy et al. 1977]. Dies erklärt das Gefühl, im Rahmen einer Erkältungskrankheit schlechter „schmecken“ zu können: Duftstoffe aus der Nahrung können wegen der Infektion mit Schwellung der Schleimhaut und nasalen Verkrustungen das Riechepithel nicht erreichen, womit der Riecheindruck wegfällt. „Süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“ wird per Schmecksinn weiterhin wahrgenommen. Wie oben bereits erwähnt, ist die Wahrnehmung von Nahrung auch die Aufgabe des trigeminalen Systems. Die freien Nervenendigungen des Nervus trigeminus finden sich in der Nasenschleimhaut als auch im Mundrachenraum. Salzsäure, Chlor oder Ammoniak hinterlassen beispielsweise über das nasal-trigeminale System einen „stechenden/ beißenden“ Sinneseindruck. Piperidin (schwarzer Pfeffer) und Capsaicin (Pepperoni) wirken über das oral-trigeminale System „brennendscharf“ [Hatt 2005].

Aktuell existieren sieben Untergruppen der TRP (transient receptor potential) – Familie [Vriens et al. 2008]. Betrachtet man beispielsweise die Untergruppe TRPV1 näher, macht man folgende Entdeckung: der Rezeptor TRPV1 kann durch Wärme, Vanilloid, Lipide etc. aktiviert werden [Pingle et al. 2007]. Genauso führen aber auch Capsaicin (Pepperoni), Piperidin, Zimt etc. zu dessen Aktivierung [Vriens et al. 2008]. Eben dieses Zusammenspiel erklärt, dass bei dem Verzehr einer Pepperoni gleichzeitig ein verstärktes Wärmeempfinden entsteht. Ein weiteres Beispiel ist die Untergruppe TRPM8: diese wird zum einen bei Temperaturen unter 25°C stimuliert, zum anderen durch Substanzen wie Menthol, Zitronengras oder Pfefferminzöl. Diese erklärt die Beliebtheit der Verwendung von Mentholprodukten, denn durch den TRPM8-Rezeptor besitzen sie eine angenehm erfrischende und kühlende Wirkung im Mund [Vriens et al. 2008]. Bei Patienten mit einer Riech- oder Schmeckstörung sollte man versuchen, sich das Temperaturempfinden zu Nutze zu machen. Indem man diverse Speisen bewusst erwärmt oder kühlt, kann man einer Mahlzeit „mehr Geschmack“ einhauchen und so das Schmeckerlebnis positiv beeinflussen.

## 1.4 Physiologie des Hörens

### 1.4.1 Überblick

Betrachtet man das Hörsystem dann gibt es einen peripheren und zentralen Anteil. Der periphere Anteil liegt im Os temporale und unterteilt sich in äußeres Ohr (mit Ohrmuschel und äußerem Gehörgang), Mittelohr (mit Trommelfell, Paukenhöhle mit Hammer, Amboss und Steigbügel, der Tuba eustachii und dem Mastoid), Innenohr (mit Cochlea und vestibulärem System) und den VIII. Hirnnerv (Nervus vestibulocochlearis) im inneren Gehörgang. Der zentrale Anteil des Hörsinnes wird von Nervenbahnen und Hirnkernen bestimmt, bzw. von allen Strukturen, die für die Reizverarbeitung bis hin zur Sinneswahrnehmung verantwortlich sind. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, werden den einzelnen Bereichen des Hörsystems bestimmte Funktionen zuteil.

**Tabelle 1: Teilaufgaben des Hörsystems je nach Lokalisation**

| <u>Aufgabe</u>                                    | <u>Lokalisation</u>       |
|---|---------------------------|
| Schallaufnahme und Schalltransport                | Äußeres Ohr               |
| Schallverstärkung, Impedanzanpassung              | Trommelfell und Mittelohr |
| Schallumwandlung, Frequenzdispersion, Verstärkung | Innenohr (Haarzellen)     |
| Informationsweiterleitung                         | Hörnerv                   |
| Informationsverarbeitung                          | Hörzentren im Gehirn      |

Schall lässt sich definieren als eine hörbare Bewegung kleiner Teilchen in gasförmigen, flüssigen und festen Medien, die um ihre Ruhelage schwingen.

Bei sogenannten Schallwellen handelt es sich also um mechanische Schwingungen eines bestimmten Frequenzbereiches, die einen Reiz auf das menschliche Hörorgan ausüben. Schallwellen erreichen über Luft- oder Knochenleitung das Innenohr, in der Cochlea kommt es zur Schalltransformation. Von dort aus erfolgt eine Reizfortleitung über die Nerven, bis diese nervalen Informationen schließlich in der zentralen Hörbahn verarbeitet werden, und Empfindung und Wahrnehmung stattfinden können [Boenninghaus, Lenarz 2007].

Der Hörbereich eines Menschen verändert sich im Alter. Jugendliche können Schall mit einer Frequenz von 16 Hertz im Tieftonbereich, bis ca. 20.000 Hertz im Hochtonbereich wahrnehmen. Unter Presbyakusis versteht man das physiologische Absinken der Hörschwelle in den hohen Frequenzen und Einschränkung des Hörbereichs in den oberen Frequenzen auf Werte von 5.000 Hertz im Alter [Silbernagl, Despopoulos 2003].

#### **1.4.2 Schalltransport**

Der Weg der Schallwellen führt zunächst über die Ohrmuschel in den äußeren Gehörgang zum Trommelfell, das in Schwingungen versetzt wird und diese über die Gehörknöchelchen (Hammer, Amboss und Steigbügel) auf die Membran des ovalen Fensters überträgt.

Im Mittelohr passiert die Impedanzanpassung. Durch seine Beschaffenheit übernimmt das Trommelfell im mittleren Frequenzbereich fast die gesamte Schwingungsenergie, es wird kaum Schall reflektiert, d.h. die Impedanz (Schallwellenwiderstand) des Trommelfells ist sehr niedrig. Zudem ist die Fläche des Trommelfells um vieles größer als die Fläche der Steigbügel Fußplatte. Das Verhältnis der Größe von Trommelfellfläche zu Steigbügel Fußplatte und die Mobilität, bzw. Hebelwirkung der Gehörknöchelchen, die untereinander gelenkig verbunden sind, führen zu einer 22-fachen Druckverstärkung.

Durch diese nahezu perfekte Impedanzumwandlung kann eine optimale und verlustarme Übertragung des Schalls von Luft (mit niedrigem Schallwellenwiderstand) auf Flüssigkeit, wie die Perilymphe im Innenohr (mit hohem Schallwellenwiderstand), erzielt werden [Boenninghaus, Lenarz 2007].

Eine weitere Schutzfunktion erfüllt in diesem Zusammenhang der Musculus stapedius, denn bei einem zu hohen Schalldruck kontrahiert sich dieser Muskel. Auf diese Weise wird der Steigbügel fixiert und so reduziert sich seine Schwingungsfähigkeit. Verstärkter Schalldruck spiegelt sich in einer zunehmenden Lautstärkeempfindung wider, eine Steigerung der Frequenz in einer Zunahme der Tonhöhe [Zenner 2005].

### **1.4.3 Schalltransformation**

Das Innenohr besteht aus dem Gleichgewichtsorgan (vestibuläres System) und der Cochlea. Die Cochlea hat  $2\frac{1}{2}$  Windungen und ist dreigeteilt in Scala vestibuli und Scala tympani (mit kaliumarmer und natriumreicher Perilymphe gefüllt), sowie der Scala media. Letztere enthält kaliumreiche und natriumarme Endolymphe und beinhaltet das Corti-Organ. In dem Corti-Organ, welches der Basilarmembran aufsitzt, befinden sich die Sinneszellen, ca. 12.000 äußere und 3.500 innere Haarzellen [Silbernagl, Despopoulos 2003].

Die ankommenden Schwingungen werden von der Steigbügelplatte auf das ovale Fenster übertragen und führen durch eine Volumenverschiebung der Perilymphe in der Cochlea zur Auslenkung der Scala media, bzw. der Basilarmembran, und somit zur Ausbildung einer sog. Wanderwelle. Der Verlauf der Wanderwelle wird entscheidend von dem Bau der Basilarmembran beeinflusst, deren Steifheit zur Spitze hin abnimmt und deren Breite zur Spitze hin zunimmt. Für jede Tonhöhe kann sich an einem spezifischen Ort entlang der Basilarmembran ein Amplitudenmaximum ausbilden.

Man spricht von Dispersion, d.h. einer räumlichen Trennung nach Frequenzen: hohe Töne werden stapesnah und tiefe Töne nahe der Cochleaspitze abgebildet.

Durch die Schwingungen des Endolymphschlauches bilden sich Scherkräfte aus, die die Sinneshaare im Corti-Organ tangential verschieben. Die Abscherung der Sinneshaare der inneren Haarzellen löst ein Sensorpotential aus. Ionenkanäle der apikalen Haarzellmembran werden geöffnet, es kommt zum Einstrom von Kaliumionen aus der Endolymphe und zu einer Membrandepolarisation. Nach Ausschüttung von Glutamat aus Transmittervesikeln der inneren Haarzellen in den synaptischen Spalt, werden AMPA-Rezeptoren aktiviert, die auf den Dendriten des VIII. Hirnnerven sitzen. Es kommt zur Reizweiterleitung zum ZNS.

Die Hauptaufgabe der äußeren Haarzellen ist eine cochleäre Verstärkung. D.h. sie verstärken durch aktives kontrahieren die Amplitude der Wanderwelle und dämpfen benachbarte Basilarmembranabschnitte. Aus diesem Grund können die inneren Haarzellen auch bei nur schwachen akustischen Reizen sensorisch wirksam sein.

Die inneren Haarzellen wandeln die Schwingung in ein elektrisches Signal um und sind so für die eigentliche Übermittlung der Sinnesinformation zuständig [Boenninghaus, Lenarz 2007].

Es findet eine mechanoelektrische Transduktion (Umwandlung von mechanischer in elektrische Energie) statt. Bei der Übertragung eines Signals von einer sekundären Sinneszelle zu einer afferenten Synapse spricht man von Transformation [Zenner 2005].

#### **1.4.4 Reizfortleitung**

Nachdem die Schallwellen von akustisch-mechanisch in elektrische Signale umgewandelt sind, folgt die Reizweiterleitung über die Nervenfasern. Diese verlaufen gebündelt als Nervus cochlearis, gemeinsam mit dem Nervus vestibularis als VIII. Hirnnerv durch den Knochenkanal des inneren Gehörgangs zu den im Hirnstamm gelegenen Cochleariskernen.

Damit eine korrekte Weiterleitung der verschiedenen Qualitäten des Schalls möglich wird, muss es zu einer Reizcodierung im Hörnerv kommen. Vor allem Parameter wie Schallfrequenz, Schallintensität, Schallrichtung und Entfernung der Schallquelle müssen codiert werden. Dabei werden unterschiedliche Frequenzen in separaten Fasern der Hörbahn geführt. Eine größere Schallintensität löst häufigere Aktionspotentiale in den Nervenfasern aus und führt zusätzlich zu einer Rekrutierung benachbarter Nervenfasern. Um eine bestimmte Schallrichtung orten zu können, ist binaurales Hören essentiell, d.h. beidohriges Hören. Auf dem der Schallquelle abgewandten Ohr hört man leiser, dies erzeugt einen geringeren Schalldruck, der wiederum eine verzögerte Auslösung von Aktionspotentialen bewirkt. Auf diese Weise kommt es zu einem verspäteten zentralen Eintreffen der Erregung. Auch die Entfernung einer Schallquelle kann realistisch wiedergespiegelt werden, denn je größer die Distanz des Schalls zur Hörquelle ist, desto größer stellt sich der Verlust an hohen Frequenzen dar [Silbernagl, Despopoulos 2003].

Indem eine solche mehrfache Informationscodierung stattfindet, kann eine genaue Mustererkennung ermöglicht werden.

#### **1.4.5 Zentrale Reizverarbeitung**

Zunächst treten die Axone des Nervus cochlearis im Kleinhirnbrückenwinkel in den Hirnstamm ein. Sie enden im dorsalen und ventralen Cochleariskern. Nach Umschaltung auf ein zweites Neuron ziehen die Fasern, teilweise gekreuzt, über die obere Olive und den Lemniscus lateralis zum Colliculus inferior und weiter zum Corpus geniculatum mediale (Thalamus). Schließlich endet der Weg der Hörbahn am primären auditorischen Cortex des Schläfenlappens und an den umgebenden Projektionsfeldern [Boenninghaus, Lenarz 2007].

## **1.5 Ziel der Arbeit**

### **1.5.1 Primäres Ziel**

Primäres Ziel der Arbeit war es, das Riechvermögen von gynäkologischen Tumorpatientinnen vor, während, unmittelbar nach und schließlich drei Monate nach der Chemotherapie qualitativ und quantitativ mit validierten Tests zu messen.

Zur gleichen Zeit wurde das Hörvermögen bestimmt, da man weiß, dass Chemotherapien z.B. mit Cisplatin/ Carboplatin einen Hörschaden zur Folge haben.

Die Messung nach drei Monaten war angelegt, um einen möglichen Langzeiteffekt der Chemotherapie auf das Riech- und Hörvermögen aufzuzeigen.

Im Rahmen der Studie zur qualitativen und quantitativen Untersuchung des Riech- und Hörvermögens bei gynäkologischen Tumorpatientinnen unter Chemotherapie wurde in der gleichen Arbeitsgruppe von Sabina Fritz, geb. Berktold, einer weiteren Doktorandin, das Schmeckvermögen unter Chemotherapie bei den gleichen Patientinnen zu den identischen Messzeitpunkten untersucht.

### **1.5.2 Sekundäres Ziel**

Als sekundäres Ziel sollte diese Arbeit einen Anstoß liefern, über therapeutische Konzepte und Lösungsmöglichkeiten nachzudenken, falls eine Minderung des Riechvermögens durch die Intervention mit Chemotherapeutika vorliegt.

Es sollte darauf aufmerksam gemacht werden, wie wichtig das Riechvermögen für die Lebensqualität von Chemotherapiepatientinnen ist.

## **2. Patientinnen, Material und Methodik**

### **2.1 Gynäkologische Tumorpatientinnen**

Im Rahmen dieser Studie wurden innerhalb von neun Monaten (in der Zeit von Januar 2007 bis September 2007) 87 gynäkologische Tumorpatientinnen prospektiv eingeschlossen, die in insgesamt sechs teilnehmenden Zentren in München (TU: Klinikum rechts der Isar, LMU: Standort Großhadern und Innenstadt, Rot-Kreuzkrankenhaus, Praxis im Arabellahaus sowie Praxis in Neuperlach) eine Chemotherapie erhalten sollten.

Das Studienprotokoll entsprach den deutschen Richtlinien und war von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt worden (Nummer: 1677/06). Die Studienteilnahme erfolgte nach umfassender Aufklärung freiwillig und jede Patientin unterzeichnete im Anschluss eine Einverständniserklärung über die Vorgehensweise der Messungen.

Ein Teilnahme Kriterium an der Studie war ein Lebensalter zwischen 20 und 75 Jahren und das Vorhandensein einer geistigen Gesundheit. Bei Vorliegen von speziellen Riech- bzw. Schmeckstörungen, Entzündungen der Nase- und Nasennebenhöhlen, Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Leber- und Nierenerkrankungen, Schilddrüsenunter- bzw. Schilddrüsenüberfunktion) sowie Erkrankungen mit Beteiligung des Gehirns oder des Nervensystems (Schlaganfall, zerebrovaskuläre Insuffizienz, Multiple Sklerose, Alzheimer Demenz, Morbus Parkinson oder ein Schädelhirntrauma) wurde den Patientinnen die Teilnahme an der Studie untersagt. Auch Schwangerschaft und Drogenkonsum stellten Ausschlußkriterien für das Mitwirken an der Studie dar.

Das Lebensalter der jüngsten teilnehmenden Frau war 32 Jahre, die älteste Patientin war 71 Jahre alt, das Durchschnittsalter der teilnehmenden Patientinnen betrug  $53,5 \pm 10,5$  Jahre (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Altersverteilung der gynäkologischen Tumorpatientinnen**

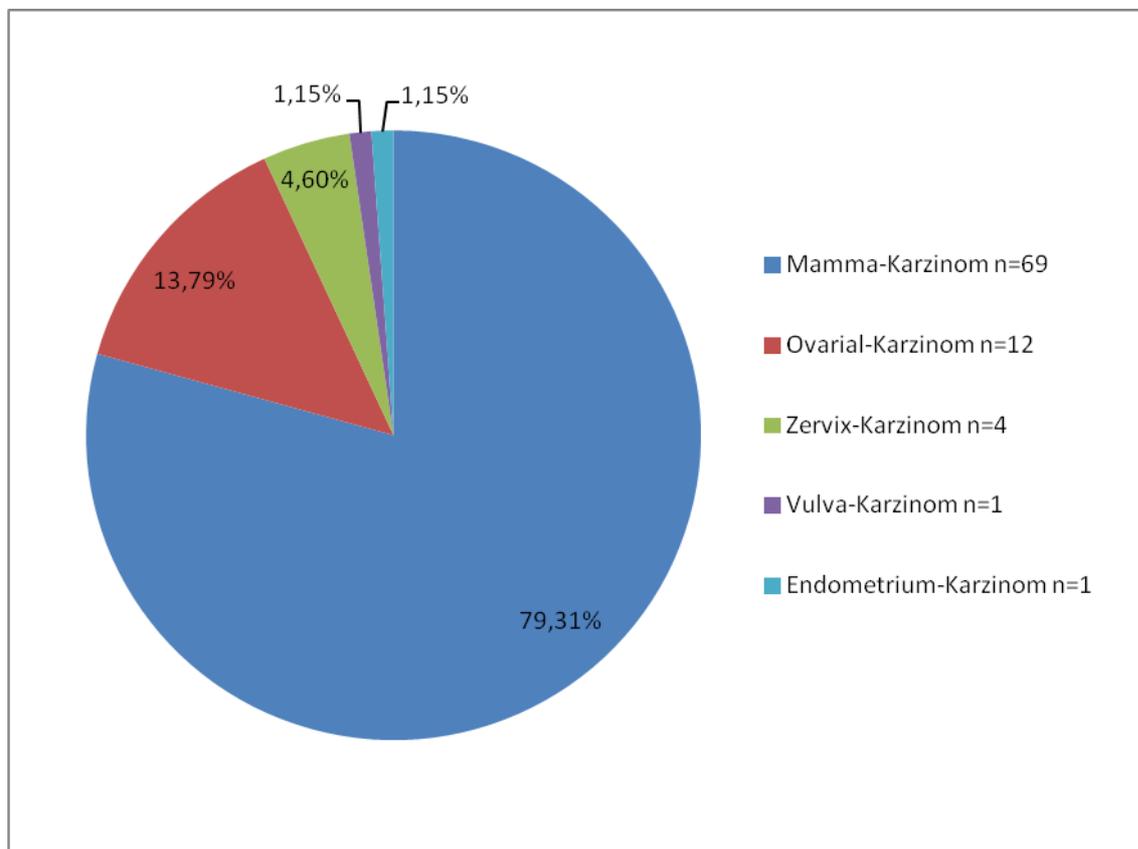
| Alter im Durchschnitt: 53.5 ± 10.5 Jahre | Patientinnen n (%) |
|--|--------------------|
| 32 - 71 Jahre                            | 87 (100 %)         |
| 20 - 45 Jahre                            | 26 (30 %)          |
| 46 - 71 Jahre                            | 61 (70 %)          |

Das Durchschnittsgewicht lag bei  $67,2 \pm 11,4$  kg, die durchschnittliche Körpergröße betrug  $165,4 \pm 5,0$  cm.

Von insgesamt 87 teilnehmenden Patientinnen befanden sich 39 Frauen (45 %) seit  $11,2 \pm 6,4$  Jahren in der Postmenopause.

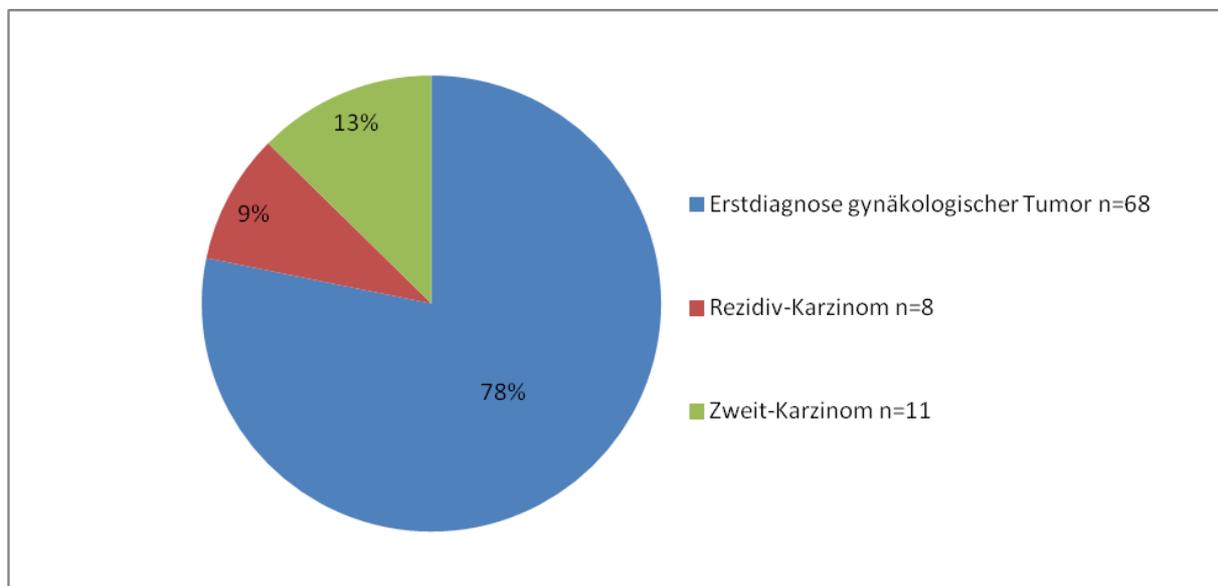
Alle 87 teilnehmenden Patientinnen waren an einem gynäkologischen Tumor erkrankt: Mammakarzinom (n=69), Ovarialkarzinom (n=12), Zervixkarzinom (n=4), Endometriumkarzinom (n=1) und Vulvakarzinom (n=1) (Abbildung 4).

**Abbildung 4: Histologische Diagnose der 87 gynäkologischen Tumorpatientinnen**



Von insgesamt 87 teilnehmenden Patientinnen befanden sich 68 Frauen wegen der Erstdiagnose eines gynäkologischen Tumors in chemotherapeutischer Behandlung, acht Frauen wegen eines Tumorrezidivs und elf Frauen wegen eines Zweitkarzinoms: Mammakarzinom (n=4), Ovarialkarzinom (n=1), Zervixkarzinom (n=1), Endometriumkarzinom (n=1), Vulvakarzinom (n=1), Chronisch lymphatische Leukämie (n=1) und Morbus Hodgkin (n=2) (Abbildung 5).

**Abbildung 5: Häufigkeit des Auftretens „Erstdiagnose gynäkologischer Tumor“, „Rezidiv-Karzinom“ oder „Zweit-Karzinom“ bei den 87 gynäkologischen Tumorpatientinnen**



Von insgesamt 87 teilnehmenden Patientinnen handelte es sich bei 78 Patientinnen um deren erste Chemotherapie, neun Frauen mussten sich schon früher einmal einer Chemotherapie unterziehen.

Von insgesamt 87 teilnehmenden Patientinnen wurde bei 14 Frauen nur eine Probebiopsie vorgenommen und dann mit einer neoadjuvanten Chemotherapie gestartet, bei 73 Patientinnen erfolgten primär eine Tumoroperation und anschließend die adjuvante Chemotherapie.

Zwischen dem chirurgischen Eingriff und der Riech- und Hörtestung lagen durchschnittlich  $34,5 \pm 17,5$  Tage.

72 der Tumorpatientinnen waren Nichtraucherinnen und 15 Patientinnen waren Raucherinnen mit einem Konsum von etwa  $14,9 \pm 8,4$  Zigaretten pro Tag. Insgesamt gaben 80 Patientinnen an überhaupt keinen Alkohol zu konsumieren, wohingegen die übrigen sieben Frauen von einem gelegentlichen Alkoholkonsum (hin und wieder ein Glas Wein) ausgingen.

Auf einer Skala von 0 – 100, wobei 0 schlechter nasaler Luftstrom und 100 sehr guter nasaler Luftstrom bedeutete, ordneten sich die Frauen bezüglich ihres subjektiven Eindrucks bei  $90 \pm 14,8$  ein. Keine der untersuchten Frauen vermutete bei sich eine präexistente Verminderung des Riechvermögens vor den Messungen, alle schlossen eine internistische Erkrankung, die das Riechvermögen beeinträchtigen könnte, wie z.B. Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Schilddrüsenunter- und Schilddrüsenüberfunktion oder Diabetes mellitus, aus.

Die Patientinnen wurden darauf hingewiesen am Untersuchungstag möglichst ausgeruht zu sein, eine Stunde vor der Messung weder Kaffee noch Alkohol getrunken zu haben und kein Parfüm oder Makeup aufzulegen.

## **2.2 Chemotherapieschemata**

In der Studie wurden zehn verschiedene Chemotherapieschemata untersucht, wobei die Karzinome mit unterschiedlichen Medikamentenzusammensetzungen therapiert wurden. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist, wurden Mammakarzinompatientinnen sowohl mit platinhaltigen, als auch mit nicht-platinhaltigen Präparaten behandelt. Bei Ovarialkarzinompatientinnen wurden entweder das Chemotherapieschema ‚Carboplatin mono‘ oder ‚Carboplatin/ Taxotere‘, somit nur platinhaltige Chemotherapeutika, verwendet (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Zusammensetzung der Chemotherapieschemata**

| <b><u>Chemotherapieschema</u></b> | <b><u>Zusammensetzung</u></b>   | <b><u>Zyklusanzahl</u></b> | <b><u>Tumor</u></b> |
|-----------------------------------|---|----------------------------|---------------------|
| <b>FEC</b>                        | 5-Fluoruracil 500 mg/m <sup>2</sup><br>Epirubicin 100 mg/m <sup>2</sup><br>Cyclophosphamid 500mg/m <sup>2</sup>                                     | 6 x                        | 20 x Mamma-Ca       |
| <b>FEC/Docetaxel</b>              | 5-Fluoruracil 500 mg/m <sup>2</sup><br>Epirubicin 100 mg/m <sup>2</sup><br>Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup><br>Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> | 3 x FEC<br>3 x Docetaxel   | 21 x Mamma-Ca       |
| <b>Docetaxel mono</b>             | Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup>   | 6 x                        | 6 x Mamma-Ca        |
| <b>Docetaxel mono</b>             | Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup>   | 3 x                        | 2 x Mamma-Ca        |
| <b>TAC</b>                        | Taxotere 75 mg/m <sup>2</sup><br>Ariamycin 50 mg/m <sup>2</sup><br>Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup>  | 6 x                        | 8 x Mamma-Ca        |
| <b>Gain* Protokoll</b>            | ETC oder EC-TX<br>+/- Ibandronat 50 mg  | 2 x                        | 2 x Mamma-Ca        |
| <b>CMF</b>                        | Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup><br>Methotrexat 40 mg/m <sup>2</sup><br>5-Fluoruracil 600 mg/m <sup>2</sup>                                    | 6 x                        | 4 x Mamma-Ca        |

| <u>Chemotherapieschema</u>   | <u>Zusammensetzung</u>                          | <u>Zyklusanzahl</u> | <u>Tumor</u>                                    |
|------------------------------|---|---------------------|---|
| <b>Cisplatin mono</b>        | Cisplatin 40 mg/m <sup>2</sup>                  | 6 x                 | 4 x Cervix-Ca<br>1 x Vulva-Ca                   |
| <b>Carboplatin mono</b>      | Carboplatin AUC5 mono                           | 6 x                 | 3 x Ovarial-Ca                                  |
| <b>Carboplatin/ Taxotere</b> | Carboplatin AUC5<br>Taxol 175 mg/m <sup>2</sup> | 6 x                 | 6 x Mamma-Ca<br>9 x Ovarial-Ca<br>1 x Uterus-Ca |

\*Gain-Protokoll: Patientinnen werden randomisiert zu den Chemotherapien *ETC* oder *EC-TX*:

*ETC:* Epirubicin 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1, q 15 für 3 Zyklen.

Anschließend: Paclitaxel 225 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1, q 15 für 3 Zyklen.

Anschließend: Cyclophosphamid 2000 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1, q 15 für 3 Zyklen.

*EC-TX:* Epirubicin 112,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1 q 15 in Kombination mit Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1 q 15 für 4 Zyklen.

Anschließend: Paclitaxel 67,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1, q 8 für 10 Zyklen in Kombination mit Capecitabin 2000 mg/m<sup>2</sup> p.o. Tage 1-14, q 22 für 4 Zyklen.

Darüberhinaus werden Patientinnen im Verhältnis 1:2 zur Beobachtung oder Ibandronat 50 mg/ Tag oral für 2 Jahre randomisiert.

Die Häufigkeit der jeweiligen Anwendung verschiedener Chemotherapieschemata bei den Patientinnen zeigt Tabelle 4.

**Tabelle 4: Häufigkeit der angewandten Chemotherapien**

| <b>Chemotherapiezusammensetzung</b>                        | <b>Häufigkeit</b> |
|--|-------------------|
| CMF  | 4 x (5 %)         |
| Anthracyclinhaltige Chemotherapie <sup>1</sup>             | 20 x (23 %)       |
| Anthracyclin-, und taxanhaltige Chemotherapie <sup>2</sup> | 39 x (45 %)       |
| Platinhaltige Chemotherapie <sup>3</sup>                   | 24 x (27 %)       |

<sup>1</sup> FEC

<sup>2</sup> FEC/Docetaxel, Docetaxel mono, TAC, ETC order EC-TC (Gain\* Protokoll)

<sup>3</sup> Cisplatin, Carboplatin, Carboplatin/Taxol

### 2.3 Studiendesign

Das Riech- und Hörvermögen der Patientinnen wurde in dieser Studie insgesamt an vier bestimmten Zeitpunkten gemessen: vor der Chemotherapie (0 Wochen), zur Hälfte der Chemotherapie (9 Wochen), direkt nach der letzten Chemotherapie (18 Wochen) und drei Monate nach Abschluss der Chemotherapie (30 Wochen) (Abbildung 6).

**Abbildung 6: Messzeitpunkte der vier Riech- und Höruntersuchungen**



(Abbildung 6 mit Genehmigung aus der Habilitationsschrift von Dr. med. Silke Steinbach-Hundt, Philipps-Universität Marburg)

Parallel wurde von Sabina Fritz, geb. Berkold, einer weiteren Doktorandin aus derselben Arbeitsgruppe, das Schmeckvermögen der Patientinnen untersucht. Zusätzlich wurde vor und nach der Chemotherapie ein Fragebogen verteilt, im Zuge dessen es den Patientinnen möglich war, subjektiv ihre Symptome aufzuführen.

In Abbildung 7 sieht man einen typischen Untersuchungsplatz im Rahmen der Studie. Für eine vollständige Testung (Hör-, Schmeck- und Riechmessung) war ein solcher Platz ausgestattet mit transportablem Tonaudiometer, Schmeckstreifen und Riechstiften.

**Abbildung 7: Typischer Untersuchungsplatz**



## **2.4 Riechtest**

Deutschlandweit ist der Goldstandard zur quantitativen psychophysischen Untersuchung von Riechstörungen der sehr gut validierte „Sniffin’ Sticks - Test“ (Riechstifte - Test).

Erstellt wurde dieser Test von der Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie der Deutschen HNO-Gesellschaft [Kobal et al. 1996; Hummel et al. 1997; Kobal et al. 2000; Hummel et al. 2007].

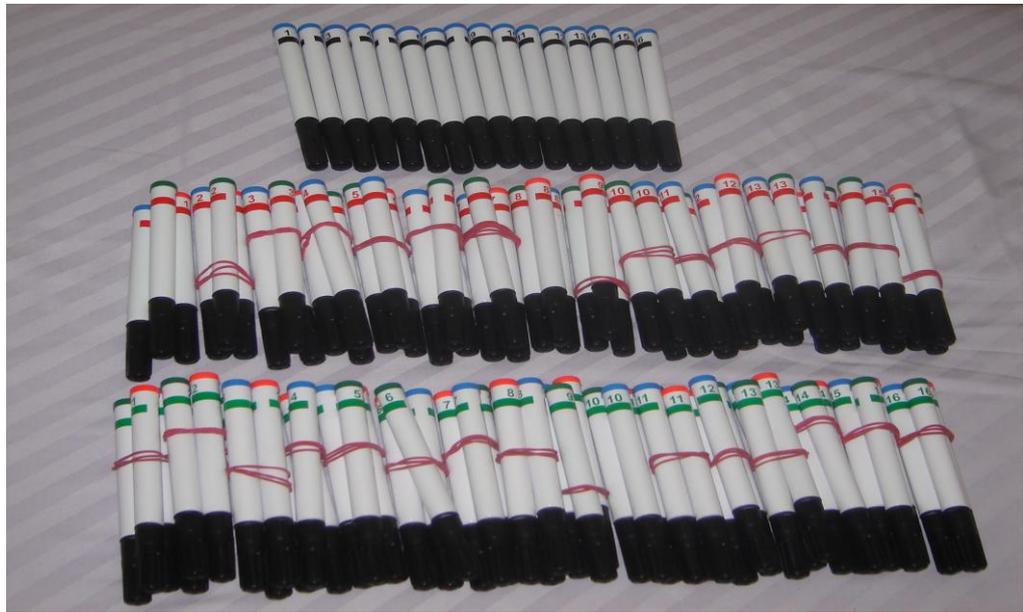
Das von Kobal und Hummel 1995 entwickelte Verfahren beinhaltet drei Untertests:

1. Bestimmung der Duftidentifikation
2. Bestimmung der Duftdiskrimination
3. Schwellenbestimmung von n-Butanol

### 2.4.1 Riechstifte

Ein Testset enthält 120 Filzstifte (Abbildung 8) und ist maximal ein Jahr haltbar, bzw. sollten die Stifte nicht für mehr als 400 Untersuchungen benutzt werden. Die Sniffin' Sticks sind mit Duftstoffen befüllt. Beim Testen wird die Kappe geöffnet und der Patient sollte an der Stiftspitze riechen. Die Sniffin' Sticks enthalten natürliche und künstliche Aromastoffe. Bezogen wurden die Riechstifte von der Firma Burghart, Wedel, Deutschland.

**Abbildung 8:** Ein kompletter Satz Riechstifte



### 2.4.2 Untersuchungsablauf

Generell war es wichtig, dass die Untersuchung in einer nahezu geruchsneutralen Umgebung in einem gut gelüfteten Raum durchgeführt wurde und dass die Patientinnen eine Stunde vor Testbeginn keine Mahlzeiten und Getränke verzehrt oder Zigaretten geraucht hatten.

Die Untersuchung erfolgte binasal und für die Testung der Duftdiskrimination und die Schwellenbestimmung von n-Butanol waren die Augen der Testpersonen verbunden.

Zur Durchführung einer Testung wurde die Stiftkappe entfernt und die sogenannten „Riechstifte“ für drei Sekunden, ca. 2 cm unterhalb der Nasenöffnungen positioniert (Abbildung 9).

Es wurde darauf geachtet, dass zwischen dem Anbieten der einzelnen Gerüche ein Abstand von mindestens 20 Sekunden eingehalten wurde. Insgesamt dauerte eine Testung etwa 30 - 40 Minuten.

**Abbildung 9:            Untersuchung einer Patientin mit den „Sniffin’ Sticks“**



### **2.4.3 Identifikationstest**

Im Rahmen des Identifikationstests präsentierte man den Patientinnen 16 einzelne Stifte mit diversen überschwelligen Düften. Der Test wurde in einer sog. forced-choice-Technik durchgeführt, d.h. die Patientinnen sollten sich aus einer Liste mit vier möglichen Antworten für

einen Duft entscheiden (z.B. für den nach „Orange“ riechenden Stift wurden die vier Antwortmöglichkeiten „Orange“, „Brombeere“, „Erdbeere“ und „Ananas“ angeboten).

Bei einer richtigen Duftidentifikation erhielt die Patientin einen Punkt. Somit konnte insgesamt ein Punktwert zwischen 0 und 16 Punkte erzielt werden.

#### **2.4.4 Diskriminationstest**

Für den Diskriminationstest existierten 16 verschiedene Stiftetriplets. Zum besseren Verständnis sei erklärt, dass jedes Triplet zwei identisch riechende Stifte enthielt plus einen weiteren Stift, der anders roch. Nun wurden den Patientinnen 16 unterschiedliche Stiftetriplets mit überschwelligen Düften vorgeführt. Ihre Aufgabe bestand darin, den Stift aus einem Triplet ausfindig zu machen, der mit einem anderen Duft versehen war. Genau wie bei der vorherigen Testung konnte auch hier ein Punktwert von 0 bis 16 Punkte erreicht werden.

#### **2.4.5 Schwellenbestimmung**

Auch bei der Bestimmung der Riechschwelle waren 16 Stiftetriplets im Einsatz. Jedes Triplet bestand aus zwei geruchlosen Stiften und einem Stift mit n-Butanol, der benannt werden sollte. Dabei existierten die n-Butanol-Stifte in einer Verdünnungsreihe von 0,00012 % bis 4 % in insgesamt 16 verschiedenen Konzentrationen. Das Triplet mit der Nr. 16 hatte den n-Butanol-Stift mit der niedrigsten Konzentration, das Triplet mit der Nr. 1 den n-Butanol-Stift mit der höchsten Konzentration. Nun wurden die Triplets mehrfach in auf- und absteigender Verdünnungsreihe angeboten, um so aus den letzten vier der insgesamt sieben Wendepunkte die eigentliche Erkennungschwelle zu erhalten. Der zu erreichende Wert lag zwischen 1 und 16 Punkte.

#### **2.4.6 Testauswertung**

Aus der Addition der Testwerte der Identifikations-, Diskriminations- und Schwellentests ergab sich ein Gesamtwert (SDI) von 1 bis maximal 48 Punkte.

Hummel et al. veröffentlichte Normdaten, aufgeteilt nach Frauen und Männer und nach vier Altersgruppen [Hummel et al. 2007] (Tabelle 5). Insofern war ein direkter Vergleich mit Normdaten möglich. Zudem wurde von Hummel et al. mit den 10.ten Perzentilen-Werten der 16 - 35 Jährigen die Grenze zwischen eingeschränktem Riechvermögen (Hyposmie) und Normosmie festgelegt. Patientinnen mit Werten  $< 6,5$  bei der Schwellenbestimmung,  $< 10$  bei der Diskrimination,  $< 11$  bei der Identifikation und  $< 30,5$  im Gesamtwert (SDI) sind hyposmisch [Hummel et al. 2007].

Der Vorteil dieses „Sniffin“ Stick - Tests“ ist die gute Validierung. Durch die drei Untertests (ID, DIS, THR) bekommt man einen guten Eindruck von dem vorhandenen Riechvermögen einer Person und verschiedene Ursachen für eine Minderung des Riechvermögens können analysiert werden.

**Tabelle 5: Normdaten für das Riechvermögen**

|  |    | Frauen      |              |              |              | Männer      |              |              |              |
|--|----|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
|  |    | THR         | DIS          | ID           | SDI          | THR         | DIS          | ID           | SDI          |
| <b><u>Altersgruppe A 5 – 15 Jahre</u></b>  |    |             |              |              |              |             |              |              |              |
| <i>N</i>                                   |    | 25          | 25           | 59           | 25           | 17          | 17           | 51           | 17           |
| <b>Mittelwert</b>                          |    | <b>6,59</b> | <b>12,32</b> | <b>11,75</b> | <b>30,67</b> | <b>7,22</b> | <b>11,71</b> | <b>12,41</b> | <b>30,87</b> |
| <b>SD</b>                                  |    | <b>2,23</b> | <b>1,70</b>  | <b>1,77</b>  | <b>3,60</b>  | <b>2,59</b> | <b>1,57</b>  | <b>1,77</b>  | <b>4,79</b>  |
| Minimum                                    |    | 2,75        | 10           | 6            | 24,50        | 4,00        | 9            | 8            | 23,00        |
| Maximum                                    |    | 13,5        | 16           | 15           | 36,50        | 12,00       | 14           | 16           | 40,00        |
| Perzentile                                 | 5  | 3,13        | 10           | 8            | 24,58        | 4,00        | 9            | 8            | 23,00        |
|  | 10 | 4,30        | 10           | 9            | 24,90        | 4,00        | 9,8          | 10           | 23,80        |
|  | 25 | 5,00        | 11           | 11           | 27,75        | 5,00        | 10           | 12           | 27,88        |
|  | 50 | 6,00        | 12           | 12           | 31,00        | 6,75        | 12           | 13           | 31,50        |
|  | 75 | 8,00        | 14           | 13           | 33,88        | 9,00        | 13           | 14           | 32,88        |
|  | 90 | 9,35        | 15           | 14           | 35,60        | 12,00       | 14           | 14           | 40,00        |
|  | 95 | 12,3        | 15,7         | 14           | 36,28        | 12,00       | 14           | 15           | 40,00        |
| <b><u>Altersgruppe B 16 – 35 Jahre</u></b> |    |             |              |              |              |             |              |              |              |
| <i>N</i>                                   |    | 760         | 741          | 827          | 704          | 579         | 587          | 672          | 552          |
| <b>Mittelwert</b>                          |    | <b>9,39</b> | <b>12,91</b> | <b>13,68</b> | <b>36,06</b> | <b>9,24</b> | <b>12,61</b> | <b>13,48</b> | <b>35,31</b> |
| <b>SD</b>                                  |    | <b>2,56</b> | <b>1,92</b>  | <b>1,62</b>  | <b>4,17</b>  | <b>2,99</b> | <b>1,95</b>  | <b>1,73</b>  | <b>4,73</b>  |
| Minimum                                    |    | 1,75        | 5            | 8            | 23,00        | 1,00        | 5            | 6            | 18,00        |
| Maximum                                    |    | 16,00       | 16           | 16           | 46,75        | 16,00       | 16           | 16           | 47,00        |
| Perzentile                                 | 5  | 5,51        | 9            | 11           | 29,50        | 4,75        | 9            | 10           | 27,91        |
|  | 10 | 6,50        | 10           | 11           | 30,50        | 6,00        | 10           | 11           | 29,50        |
|  | 25 | 7,50        | 12           | 13           | 33,50        | 7,00        | 11           | 12           | 32,00        |
|  | 50 | 9,00        | 13           | 14           | 36,00        | 8,75        | 13           | 14           | 35,00        |
|  | 75 | 11,25       | 14           | 15           | 39,00        | 11,50       | 14           | 15           | 38,60        |
|  | 90 | 12,50       | 15           | 16           | 41,50        | 13,75       | 15           | 16           | 41,50        |
|  | 95 | 14,00       | 16           | 16           | 43,00        | 14,80       | 15           | 16           | 43,00        |

|  |    | Frauen      |              |              |              | Männer      |              |              |              |
|--|----|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
|  |    | THR         | DIS          | ID           | SDI          | THR         | DIS          | ID           | SDI          |
| <b><u>Altersgruppe C 36 – 55 Jahre</u></b> |    |             |              |              |              |             |              |              |              |
| <i>N</i>                                   |    | 295         | 291          | 586          | 288          | 208         | 207          | 491          | 207          |
| <b>Mittelwert</b>                          |    | <b>9,08</b> | <b>12,46</b> | <b>13,49</b> | <b>35,16</b> | <b>8,43</b> | <b>11,94</b> | <b>13,10</b> | <b>33,20</b> |
| <b>SD</b>                                  |    | <b>3,09</b> | <b>1,96</b>  | <b>1,56</b>  | <b>4,52</b>  | <b>3,47</b> | <b>2,24</b>  | <b>1,88</b>  | <b>6,05</b>  |
| Minimum                                    |    | 1,00        | 6            | 4            | 22,50        | 1,00        | 5            | 4            | 15,00        |
| Maximum                                    |    | 16,00       | 16           | 16           | 45,75        | 16,00       | 16           | 16           | 44,25        |
| Perzentile                                 | 5  | 4,25        | 9            | 11           | 26,86        | 2,75        | 7            | 10           | 20,60        |
|  | 10 | 5,50        | 10           | 12           | 28,75        | 3,75        | 9            | 11           | 24,95        |
|  | 25 | 6,75        | 11           | 13           | 32,50        | 6,25        | 10           | 12           | 29,50        |
|  | 50 | 8,75        | 13           | 14           | 35,50        | 8,50        | 12           | 13           | 34,50        |
|  | 75 | 11,00       | 14           | 15           | 38,00        | 10,50       | 14           | 14           | 37,50        |
|  | 90 | 13,60       | 15           | 15           | 40,50        | 13,02       | 15           | 15           | 39,55        |
|  | 95 | 15,30       | 15           | 16           | 42,89        | 14,91       | 15           | 16           | 42,48        |
| <b><u>Altersgruppe D &gt; 55 Jahre</u></b> |    |             |              |              |              |             |              |              |              |
| <i>N</i>                                   |    | 147         | 143          | 251          | 143          | 142         | 139          | 238          | 139          |
| <b>Mittelwert</b>                          |    | <b>7,44</b> | <b>10,66</b> | <b>12,06</b> | <b>29,83</b> | <b>7,15</b> | <b>10,69</b> | <b>12,20</b> | <b>29,81</b> |
| <b>SD</b>                                  |    | <b>3,51</b> | <b>2,50</b>  | <b>2,31</b>  | <b>6,77</b>  | <b>3,59</b> | <b>2,77</b>  | <b>2,57</b>  | <b>7,17</b>  |
| Minimum                                    |    | 1,00        | 4            | 4            | 11,00        | 1,00        | 4            | 3            | 9,00         |
| Maximum                                    |    | 16,00       | 16           | 16           | 43,00        | 16,00       | 16           | 16           | 44,00        |
| Perzentile                                 | 5  | 1,55        | 5,2          | 7            | 17,25        | 1,04        | 5            | 6,95         | 14,50        |
|  | 10 | 2,75        | 7,4          | 9            | 19,05        | 2,25        | 7            | 9            | 19,75        |
|  | 25 | 5,50        | 9            | 11           | 25,75        | 4,44        | 9            | 11           | 26,25        |
|  | 50 | 7,25        | 11           | 12           | 30,50        | 7,50        | 11           | 13           | 31,00        |
|  | 75 | 9,00        | 13           | 14           | 34,25        | 9,25        | 13           | 14           | 34,50        |
|  | 90 | 12,60       | 13,6         | 14,8         | 37,65        | 11,68       | 14           | 15           | 37,75        |
|  | 95 | 14,70       | 14           | 15           | 40,20        | 14,35       | 15           | 16           | 40,50        |

## 2.5 Tonaudiometrie

Das Hörvermögen der Patientinnen konnte mit Hilfe eines transportablen Audiometers (Ton-Screening Audiometer ST 3, AUDIO-Med, Braunschweig, Deutschland) gemessen werden (Abbildung 10).

**Abbildung 10: Transportables Tonaudiometer**



Um die Hörschwelle zu bestimmen, wurde von den Patientinnen seitengetreunt rechts und links ein Reintonschwellenaudiogramm erstellt. Zur Erstellung eines solchen Audiogramms spielte man elektronisch erzeugte, gepulste Sinustöne unterschiedlicher Frequenzen und verschiedener Lautstärke über den Kopfhörer/ Knochenleitungshörer rechts und links ein. Bei jeder Frequenz konnte man den Lautstärkepegelbereich von -10 bis 100 dB in 5 dB Schritten wählen (Bedienungsanleitung Audiometer S.1). Dabei wurde zu Beginn stets das rechte Ohr der Patientin untersucht, erst mittels Kopfhörer, im Anschluss über dem Mastoid via Knochenleitungshörer. Anfangs wurde der Patientin pro Frequenz eine überschwellige Lautstärke präsentiert, damit sie sich auf das Signal einrichten konnte, dann wählte man eine unterschwellige Lautstärke. Nun wurde der Patientin der Ton nach und nach in 5 dB Schritten immer lauter werdend angeboten, bis zu dem Zeitpunkt, an dem sie sich meldete, den Ton wahrzunehmen.

Die erste wahrgenommene Lautstärke der zu untersuchten Frequenz wurde daraufhin in einem Tonschwellenaudiogramm festgehalten. Um auch wirklich eine exakte Knochen- und Luftleitungshörschwelle zu erhalten, wurde dieses Vorgehen zwei bis dreimal wiederholt.

Die Hörtestung wurde mit einer Frequenz von 1000 Hz begonnen, die weitere Reihenfolge war: 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz und als höchste Frequenz 8000 Hz. Anschließend wurden die niedrigeren Frequenzen 500 Hz und zuletzt 250 Hz getestet.

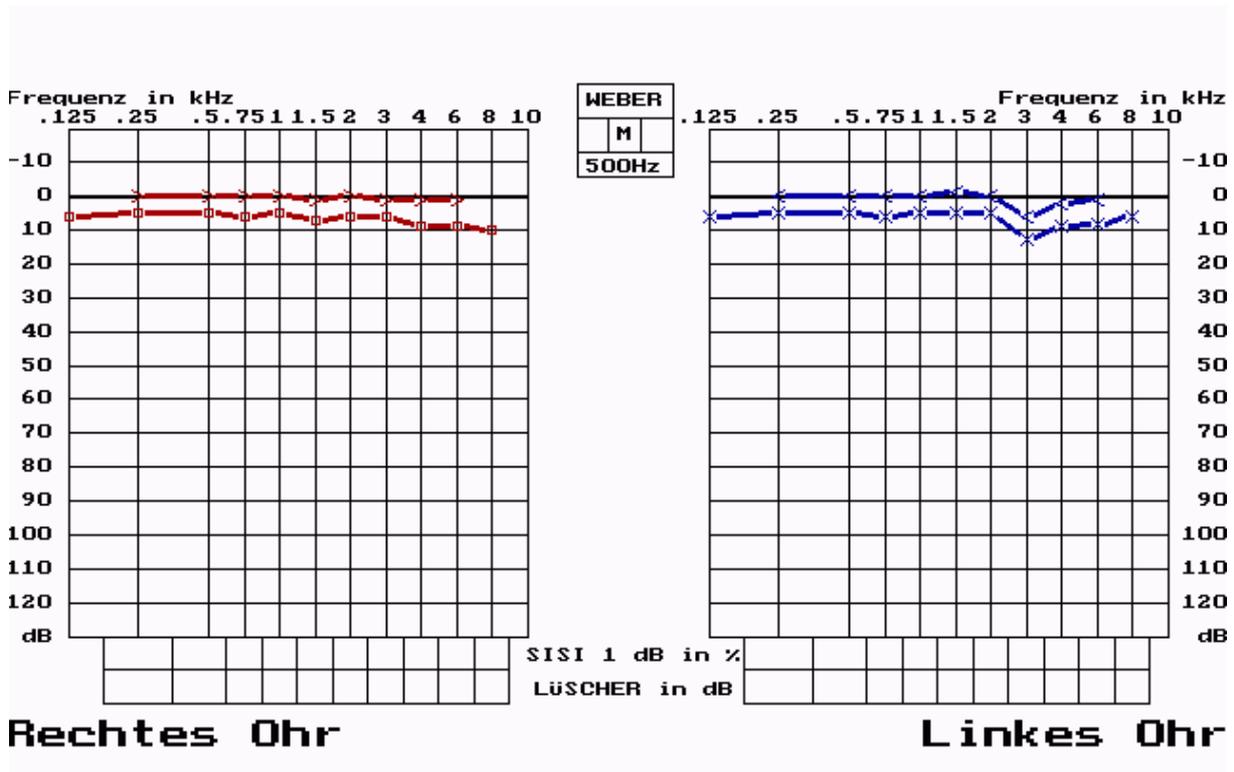
Mit derselben Methode wurde dann eine Messung des linken Ohres durchgeführt. Falls es nötig war, konnte während der Untersuchung auf dem Gegenohr eine Vertäubung stattfinden (Abbildung 11).

**Abbildung 11: Hörschwellenmessung bei einer Patientin mit einem transportablen Tonaudiometer**



Abbildung 12 zeigt ein Beispiel eines Reintonaudiogramms mit eingetragener Luftleitung (rot in Kreisen, blau in Kreuze) und Knochenleitung (>, <). Bei der entsprechenden Patientin zeigt sich eine Normakusis.

**Abbildung 12: Physiologisches Tonschwellenaudiogramm**



## 2.6 Subjektive Befragung

Vor und nach der Chemotherapie wurde den Patientinnen ein Fragebogen ausgehändigt. Zum einen sollten offene Fragen beantwortet werden, die folgende Inhalte berücksichtigten: Alter, Gewicht, Größe, Voroperationen, Schwerhörigkeit in der Familie, Hörgeräte, Medikamenteneinnahme, Nikotin- und Alkoholkonsum sowie internistische und neurologische Erkrankungen. Zum anderen sollte das subjektive Empfinden der Frauen bzgl. Riech- und Hörvermögen vor und nach der Chemotherapie erfasst werden.

Hierfür wurden visuelle Analogskalen von 0 bis 100 verwendet. Auch weitere Themen konnten durch diese Methode abgehandelt werden, wie beispielsweise die Funktion der Nasenatmung, Phantosmie, Parosmie, vermehrtes Süßen und Salzen, Einnahme von mehr fettigen oder bitteren Speisen, Fragen nach dem Appetit, der Speichelproduktion, Tinnitus, Vertigo, rezidivierende Otitiden und dem Druckgefühl auf beiden Ohren. Abbildung 13 zeigt zwei ausgewählte Fragebeispiele.

**Abbildung 13: Zwei ausgewählte Fragebeispiele**

Um diese Studie effektiv zu gestalten, bitten wir Sie, folgende Fragen zu beantworten. Wenn ein Balken angegeben ist, können sie einen Querstrich darauf ziehen je nach Beschwerden zwischen (0) \_\_\_\_\_ (100).

z.B.:

- |  |              |   |
|--|--------------|---|
| <p>1. Haben Sie das Gefühl, gut zu riechen?<br/>         (0) nein, ich rieche nichts</p>                             | <p>_____</p> | <p>(100) ja, ich rieche sehr gut</p>                  |
| <p>15. Leiden Sie an einem Druckgefühl auf den Ohren?<br/>         (0) nein, ich habe keinen Druck auf den Ohren</p> | <p>_____</p> | <p>(100) ja, ich habe starken Druck auf den Ohren</p> |

**2.7 Statistische Auswertung**

Für die statistische Ermittlung und Darstellung von Riech- und Hörveränderungen kamen der Friedman Test, der Mann-Whitney Test und der Kruskal-Wallis Test zur Anwendung.

Zur statistischen Analyse wurde von dem Softwareprogramm SPSS (15,0, Chicago, USA) Gebrauch gemacht. Betreut wurde die Studie von Frau Petra Wolf, einer Statistikerin der Technischen Universität München, Abteilung ‚Medizinische Statistik‘.

Als statistisch signifikant galt ein p-Wert von < 0,05.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Riechen vor Chemotherapie bei Mamma- und Ovarialkarzinompatientinnen**

#### **3.1.1 Subjektive Einschätzung**

##### Mammakarzinompatientinnen

Auf einer Skala von 0 (schlecht) bis 100 (sehr gut) beurteilten die 69 Mammakarzinompatientinnen ihr subjektives Riechvermögen vor Chemotherapie mit  $87,9 \pm 16,7$  ein und ihren Appetit mit  $88,3 \pm 15,2$ . Eine Operation im Vorfeld wirkte sich subjektiv kaum auf das Riechvermögen aus: auf einer Skala von 0 (keine Änderung) bis 100 (starke Änderung) gaben die Patientinnen für das Riechvermögen einen Wert von  $0,87 \pm 3,4$  an.

##### Ovarialkarzinompatientinnen

Die zwölf Ovarialkarzinompatientinnen schätzten auf einer Skala von 0 (schlecht) bis 100 (sehr gut) ihr subjektives Riechvermögen vor Chemotherapie mit  $89,1 \pm 11,3$  ein und ihren Appetit mit  $74,5 \pm 25,0$ . Subjektiv wirkte sich eine Operation im Vorfeld nicht auf das Riechvermögen aus: auf einer Skala von 0 (keine Änderung) bis 100 (starke Änderung) gaben die Patientinnen für das Riechvermögen einen Wert von  $0,00 \pm 0,0$  an.

#### **3.1.2 Vergleich des Riechvermögens mit der Norm**

##### Mammakarzinompatientinnen

Für vier Altersgruppen zwischen 5 - 15 Jahre, 16 - 35 Jahre, 36 - 55 Jahre und > 55 Jahre wurden von Hummel et al. Normdaten veröffentlicht [Hummel et al. 2007]. Jünger als 35 Jahre waren im Patientinnenkollektiv nur drei Mammakarzinompatientinnen, daher wurde dieses Kollektiv nicht in den altersentsprechenden Normdatenvergleich miteingerechnet.

Für die beiden Altersgruppen 36 - 55 und > 55 Jahre konnten Normdatenvergleiche durchgeführt werden. Im durchschnittlichen Mittelwert der Riechschwelle (THR) zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Anders war es bei den durchschnittlichen Mittelwerten in der Identifikation (ID) sowie in der Diskrimination (DIS) und folglich auch im Gesamtwert (SDI), hierbei hatten die Mammakarzinompatientinnen in beiden Altersgruppen einen signifikant besseren durchschnittlichen Mittelwert (Tabelle 6 a und Tabelle 6 b).

**Tabelle 6 a: Durchschnittliche olfaktorische Mittelwerte der Norm und der Mammakarzinompatientinnen vor Chemotherapie im Alter 36 – 55 Jahre**

| 36 – 55 Jahre | Mittelwert<br>Norm | Mittelwert Mammakarzi-<br>nompatientinnen | p-Wert |
|---------------|--------------------|---|--------|
| SDI           | 35,16              | 37,39                                     | < 0,01 |
| ID            | 13,49              | 14,59                                     | < 0,01 |
| DIS           | 12,46              | 13,97                                     | < 0,01 |
| THR           | 9,08               | 8,82                                      | 0,48   |

**Tabelle 6 b: Durchschnittliche olfaktorische Mittelwerte der Norm und der Mammakarzinompatientinnen vor Chemotherapie im Alter > 55 Jahre**

| > 55 Jahre | Mittelwert<br>Norm | Mittelwert Mammakarzi-<br>nompatientinnen | p-Wert |
|------------|--------------------|---|--------|
| SDI        | 29,83              | 34,15                                     | < 0,01 |
| ID         | 12,06              | 13,61                                     | < 0,01 |
| DIS        | 10,66              | 13,04                                     | < 0,01 |
| THR        | 7,44               | 7,5                                       | 0,9    |

#### Ovarialkarzinompatientinnen

Für die zwölf Ovarialkarzinompatientinnen zeigte sich im Vergleich zu den Normwerten von Hummel et al. kein signifikanter Unterschied im durchschnittlichen Schwellenwert [Hummel et al. 2007], jedoch waren die durchschnittlichen Werte für die Identifikation und Diskrimination bei den Ovarialkarzinompatientinnen höher (Tabelle 6 c).

**Tabelle 6 c: Durchschnittliche olfaktorische Mittelwerte der Ovarialkarzinompatientinnen vor Chemotherapie**

|     | 36 - 55 Jahre<br>Norm | 36 - 55 Jahre<br>Ovarialkarzinom-<br>patientinnen | > 55 Jahre<br>Norm | > 55 Jahre<br>Ovarialkarzinom-<br>Patientinnen |
|-----|-----------------------|---|--------------------|--|
| ID  | 13,49 ± 1,6           | 13,83 ± 1,6                                       | 12,06 ± 2,3        | 14,17 ± 0,7                                    |
| DIS | 12,46 ± 1,9           | 13,5 ± 2,9  | 10,66 ± 2,5        | 13,16 ± 0,7                                    |
| THR | 9,08 ± 3,1            | 8,63 ± 0,7  | 7,44 ± 3,5         | 7,45 ± 0,9                                     |
| SDI | 35,16 ± 4,5           | 35,95 ± 4,6                                       | 29,83 ± 6,7        | 34,79 ± 1,0                                    |

### 3.1.3 Vergleich des Riechvermögens in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Bei Mammakarzinompatientinnen erfolgt die Einteilung der Tumorgröße nach der

T-Klassifikation: T1 – T4 [Harbeck, Heywang-Köbrunner 2007].

- T0: keine Anzeichen eines Primärtumors oder der primäre Tumor ist unbekannt (CUP-Syndrom)
- T1: größte Tumorausdehnung höchstens 2 cm
- T2: größte Tumorausdehnung mehr als 2 cm, aber höchstens 5 cm
- T3: größte Tumorausdehnung mehr als 5 cm
- T4: Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut
- TX: keine Aussage über den Primärtumor möglich

Von den an der Studie teilnehmenden Mammakarzinompatientinnen hatten die meisten einen T1 – T3 Tumor und in der jeweiligen T-Gruppe ein vergleichbares Gewicht und Alter. Einen T4 Tumor hatten nur drei Mammakarzinompatientinnen, die älter und auch schwerer als Patientinnen in den restlichen drei T-Gruppen waren. Der durchschnittliche SDI-Mittelwert nahm signifikant mit der Zunahme der Tumorgröße ab ( $p = 0.01$ ). Dieser Trend bestätigte sich ebenfalls für den durchschnittlichen Mittelwert der Identifikation, Diskrimination und Schwelle, war aber statistisch nicht signifikant (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Durchschnittlicher olfaktorischer Mittelwert der T-Gruppen der Mammakarzinompatientinnen vor Chemotherapie**

| T-<br>Stadium | N  | durchschnittliches<br>Alter<br>(Jahre) | durchschnittliches<br>Gewicht<br>(kg) | SDI  | ID | DIS | THR |
|---------------|----|--|---------------------------------------|------|----|-----|-----|
| T1            | 24 | 52,5 ± 8,6                             | 68,0 ± 2,8                            | 37,9 | 15 | 14  | 9   |
| T2            | 34 | 50,6 ± 10,1                            | 66,7 ± 0,7                            | 36,1 | 14 | 14  | 8   |
| T3            | 8  | 55,6 ± 15,2                            | 66,8 ± 10,2                           | 35,0 | 14 | 13  | 8   |
| T4            | 3  | 64,3 ± 4,2                             | 80,6 ± 9,0                            | 31,5 | 13 | 12  | 7   |

### 3.1.4 Vergleich des Riechvermögens in Abhängigkeit von dem Lymphknotenstatus

Bei Mammakarzinompatientinnen erfolgt die Einteilung des Lymphknotenstatus nach der N-Klassifikation: N0-N3 [Harbeck, Heywang-Köbrunner 2007].

- N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1, 2 oder 3: zunehmender Lymphknotenbefall abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Einteilung z. B. nach ipsi- oder kontralateralem Befall und Beweglichkeit, sowie Lokalisation in Relation zum Primärtumor
- NX: regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

Beim Vergleich der N0, N1, N2 und N3-Gruppe der Mammakarzinompatientinnen fiel eine signifikante Reduktion des SDI-Wertes mit zunehmendem Lymphknotenbefall auf ( $p < 0.01$ ).

Die Patientinnen in den N-Gruppen waren jedoch sowohl unterschiedlich alt als auch unterschiedlich schwer (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Durchschnittlicher olfaktorischer Mittelwert der N-Gruppen der Mammakarzinompatientinnen vor Chemotherapie**

| N-<br>Stadium | N  | durchschnittliches<br>Alter<br>(Jahre) | durchschnittliches<br>Gewicht<br>(kg) | SDI  | ID | DIS | THR |
|---------------|----|--|---------------------------------------|------|----|-----|-----|
| N0            | 27 | 46,9 ± 10,4                            | 65,4 ± 11,7                           | 38,6 | 15 | 14  | 9   |
| N1            | 23 | 56,1 ± 10,8                            | 70,0 ± 11,3                           | 34,5 | 13 | 13  | 8   |
| N2            | 13 | 52,3 ± 13,6                            | 66,1 ± 10,4                           | 36,7 | 14 | 14  | 8   |
| N3            | 6  | 63,5 ± 23,0                            | 71,6 ± 13,1                           | 33,3 | 14 | 12  | 8   |

### **3.1.5 Vergleich des Riechvermögens in Abhängigkeit von der Metastasierung, dem Resektionsstatus, der Tumorgraduierung und dem histologischen Typ**

Zwischen der Riechfunktion und der Metastasierung, dem Resektionsstatus, der Tumorgraduierung oder dem histologischen Typ (duktales oder lobuläres Mammakarzinom) gab es keine signifikante Korrelation.

### **3.1.6 Vergleich des Riechvermögens in Abhängigkeit von der Tumorbiologie**

Beim Mammakarzinom kann bezüglich der Tumorbiologie zwischen einem östrogenpositiven (ER+) und progesteronpositiven (PR+) Karzinom unterschieden werden. Zudem spielt der Her2-Status eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Prognose und Therapie des Tumors.

Die Verteilung des Her2-Status der Mammakarzinompatientinnen zeigt Tabelle 9.

**Tabelle 9: Verteilung des Her2-Status der Mammakarzinompatientinnen**

| Her2 IHC Wert | N  | durchschnittliches<br>Alter<br>(Jahre) | Durchschnittliches<br>Gewicht<br>(kg) |
|---------------|----|--|---------------------------------------|
| 0             | 36 | 51,1 ± 8,8                             | 67,8 ± 11,9                           |
| 1             | 13 | 54,8 ± 10,9                            | 68,4 ± 12,1                           |
| 2             | 5  | 56,1 ± 13,2                            | 69,4 ± 8,4                            |
| 3             | 15 | 52,2 ± 12,9                            | 66,5 ± 11,6                           |

Zwischen dem Riechen (SDI, ID, DIS, THR) und dem Her2-Status konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Östrogen-positiv (ER+) waren im mittleren Durchschnitt  $48,4 \pm 40,3$  % der Mammakarzinompatientinnen, progesteron-positiv (PR+) waren  $34,9 \pm 38,7$  %. Auch hierbei fiel zwischen dem Riechen (SDI, ID, DIS, THR) und der Tumorbiologie (ER+, PR+) kein signifikanter Unterschied auf.

### **3.1.7 Zusammenfassung**

#### Mammakarzinom

Vor der Chemotherapie gab es bei Mammakarzinompatientinnen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Werte der Riechschwellenbestimmung. Signifikant besser waren jedoch die Werte der Identifikation und Diskrimination verglichen mit den Werten des Normkollektivs von Hummel et al. 2007. Ebenfalls wirkte sich die Tumorgröße und der Lymphknotenstatus signifikant auf den SDI Wert aus.

#### Ovarialkarzinom

Auch bei den Ovarialkarzinompatientinnen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Wert der Schwellenbestimmung. Verglichen mit den Werten von Hummel et al. 2007 waren aber die Werte der Identifikation und Diskrimination im Durchschnitt etwas höher.

Wegen der geringen Anzahl an Ovarialkarzinompatientinnen konnte in den verschiedenen Untergruppen (Figo, T, N, M, R) keine statistisch sinnvolle Auswertung durchgeführt werden.

### 3.2 Riechen während und nach Chemotherapie

#### 3.2.1 Subjektive Einschätzung

Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass die subjektive Einschätzung des Riechvermögens vor Beginn der Chemotherapie auf einer Skala von 0 (Anosmie) bis 100 (Hyperosmie) bei  $85,9 \pm 19,6$  lag und drei Monate nach abgeschlossener Chemotherapie bei  $85,7 \pm 19,8$ . Eine Auflistung der subjektiv empfundenen Beschwerden der Patientinnen direkt nach der Chemotherapie zeigt Tabelle 10.

**Tabelle 10: Subjektive Beschwerden der gynäkologischen Tumorpatientinnen direkt nach der Chemotherapie**

| <b>Subjektive Beschwerden direkt nach der Chemotherapie</b>  | <b>Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 100 (starke Beschwerden)</b><br>Durchschnittswert von einer visuellen Analogskala nach Selbsteinschätzung der Patientinnen |
|--|---|
| Abnahme des Riechvermögens   | $19,2 \pm 29,5$   |
| Reduzierter Appetit  | $36,8 \pm 41,3$   |
| Weniger Freude am Essen  | $55,6 \pm 39,9$   |
| Gewichtsverlust  | $(1,4 \pm 3,3 \text{ kg}; -15 \text{ bis } +4 \text{ kg})$  |
| Aversionen gegenüber Mahlzeiten: meist Fleisch, aber auch fettiges Essen, Früchte z.B. Bananen, Schokolade, Sahne, Kaffee und Cola | $42,2 \pm 42,7$   |
| Parosmie   | $30,9 \pm 41,2$   |
| Phantosmie   | $17,7 \pm 35,7$   |

### 3.2.2 Riechvermögen

#### 3.2.2.1 Gesamtwert Riechen (SDI-Gesamtscore)

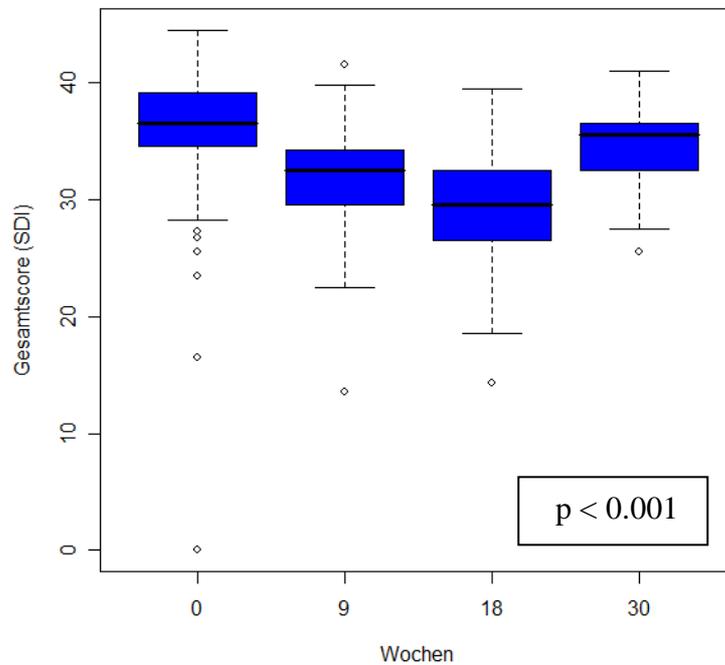
Der SDI-Wert aller 87 gynäkologischen Tumorpatientinnen lag vor der Chemotherapie bei  $35,9 \pm 6,3$ , während der Chemotherapie bei  $32,2 \pm 3,6$ , direkt nach der Chemotherapie bei  $29,5 \pm 4,1$  und erreichte drei Monate nach Chemotherapie einen Wert von  $34,6 \pm 3,3$  (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Gesamtscore für das Riechen (SDI = ID + DIS + THR)**

| Wochen | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|--------|------|----------------|---------|---------|
| SDI 0  | 35,9 | 6,3            | 0       | 44,5    |
| SDI 9  | 32,2 | 3,6            | 22,5    | 41,5    |
| SDI 18 | 29,5 | 4,1            | 18,5    | 39,5    |
| SDI 30 | 34,6 | 3,3            | 25,5    | 41,0    |

Der Gesamtscore für den SDI-Wert zeigte einen signifikanten Abfall des Riechvermögens während und nach der Chemotherapie ( $p < 0.001$ ) und ging nach drei Monaten auf einen Wert nahe dem Ausgangswert zurück, zeigte also eine annähernd komplette Erholung des Riechvermögens (Abbildung 14).

**Abbildung 14: Riechgesamtwert (SDI) der gynäkologischen Tumorpatientinnen vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und drei Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie**



### 3.2.2.2 Untertest Identifikation (ID-Score)

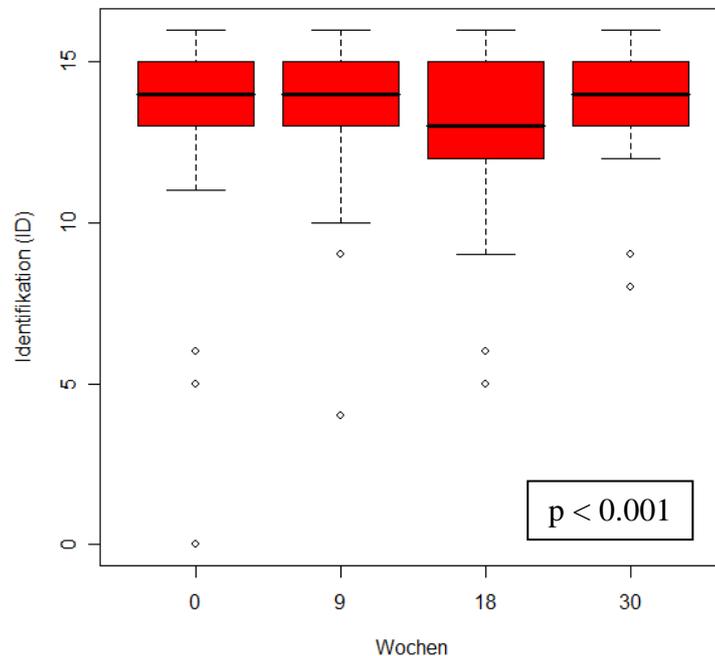
Der ID-Wert aller 87 gynäkologischen Tumorpatientinnen lag vor der Chemotherapie bei  $14,1 \pm 2,7$ , während der Chemotherapie bei  $13,7 \pm 1,5$ , direkt nach der Chemotherapie bei  $13,2 \pm 2,0$  und erreichte drei Monate nach Chemotherapie einen Wert von  $14,0 \pm 1,7$  (Tabelle 12).

**Tabelle 12: Werte für die Identifikation (ID-Score)**

| Wochen | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|--------|------|----------------|---------|---------|
| ID 0   | 14,1 | 2,7            | 0       | 16      |
| ID 9   | 13,7 | 1,5            | 9       | 16      |
| ID 18  | 13,2 | 2,0            | 5       | 16      |
| ID 30  | 14,0 | 1,7            | 8       | 16      |

Der ID-Score zeigte einen signifikanten Abfall des Identifikationsvermögens während und nach der Chemotherapie ( $p < 0.001$ ) und ging nach drei Monaten auf einen Wert nahe dem Ausgangswert zurück, zeigte also eine annähernd komplette Erholung der Riechfunktion (Abbildung 15).

**Abbildung 15:** Wert der Identifikation (ID) der gynäkologischen Tumorpatientinnen vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und drei Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie



### 3.2.2.3 Untertest Diskrimination (DIS-Score)

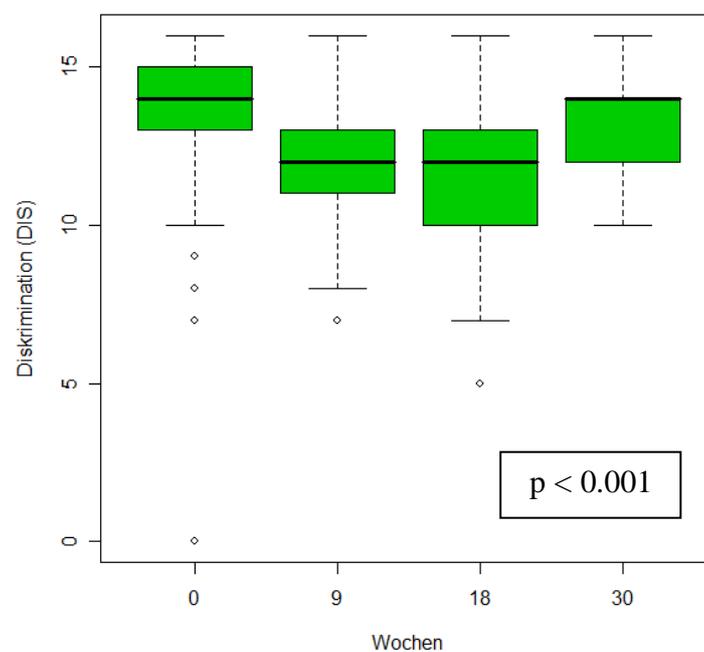
Der DIS-Wert aller 87 gynäkologischen Tumorpatientinnen lag vor der Chemotherapie bei  $13,7 \pm 2,6$ , während der Chemotherapie bei  $12,4 \pm 1,9$ , direkt nach der Chemotherapie bei  $11,4 \pm 2,3$  und erreichte drei Monate nach Chemotherapie einen Wert von  $13,4 \pm 1,4$  (Tabelle 13).

**Tabelle 13: Werte für die Diskrimination (DIS-Score)**

| Wochen | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|--------|------|----------------|---------|---------|
| DIS 0  | 13,7 | 2,6            | 0       | 16      |
| DIS 9  | 12,4 | 1,9            | 8       | 16      |
| DIS 18 | 11,4 | 2,3            | 7       | 16      |
| DIS 30 | 13,4 | 1,4            | 10      | 16      |

Der DIS-Score zeigte einen signifikanten Abfall des Diskriminationsvermögens während und nach der Chemotherapie ( $p < 0.001$ ) und ging nach drei Monaten auf einen Wert nahe dem Ausgangswert zurück, zeigte also eine annähernd komplette Erholung der Riechfunktion (Abbildung 16).

**Abbildung 16: Wert der Diskrimination (DIS) der gynäkologischen Tumorpatientinnen vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und drei Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie**



### 3.2.2.4 Untertest Schwellenbestimmung (THR-Score)

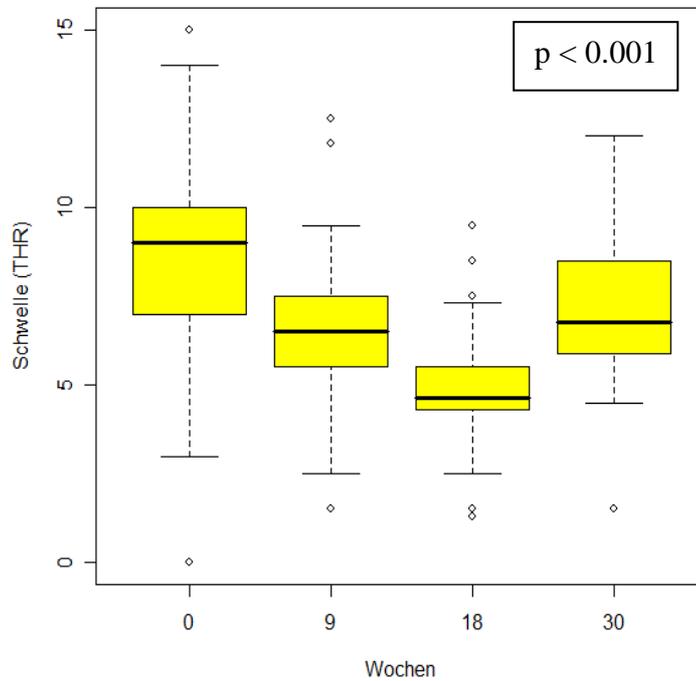
Der THR-Wert aller 87 gynäkologischen Tumorpatientinnen lag vor der Chemotherapie bei  $8,1 \pm 2,1$ , während der Chemotherapie bei  $6,1 \pm 1,7$ , direkt nach der Chemotherapie bei  $4,9 \pm 1,3$  und erreichte drei Monate nach Chemotherapie einen Wert von  $7,1 \pm 1,8$  (Tabelle 14).

**Tabelle 14: Werte für die Schwellenbestimmung (THR-Score)**

| Wochen | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|--------|------|----------------|---------|---------|
| THR 0  | 8,1  | 2,1            | 0       | 15      |
| THR 9  | 6,1  | 1,7            | 2,5     | 9,5     |
| THR 18 | 4,9  | 1,3            | 1,5     | 8,5     |
| THR 30 | 7,1  | 1,8            | 1,5     | 12      |

Der THR-Score zeigte einen signifikanten Abfall des Schwellenbestimmungsvermögens während und nach der Chemotherapie ( $p < 0.001$ ) und ging nach drei Monaten auf einen Wert nahe dem Ausgangswert zurück, zeigte also eine annähernd komplette Erholung der Riechfunktion (Abbildung 17).

**Abbildung 17: Wert der Schwellenbestimmung (THR) der gynäkologischen Tumorpatientinnen vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und drei Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie**



### 3.2.2.5 Zusammenfassung

Ein signifikanter Einbruch des Riechvermögens während und direkt nach der Chemotherapie, sowie eine Erholung des Riechvermögens drei Monate nach der Chemotherapie, zeigte sich sowohl in der Addition aller drei Untertests (SDI-Gesamtscore), als auch signifikant in den einzelnen Untertests des Sniffin' Sticks Verfahren (ID, DIS, THR-Wert  $p < 0.001$ ).

Dabei war die Identifikation (ID) am wenigsten und der Schwellenwert (THR) am stärksten betroffen.

### 3.2.3 Einfluss des Alters

Aufgrund der Tatsache, dass an der Studie auch jüngere Patientinnen teilnahmen, war es möglich das untersuchte Kollektiv in zwei Altersgruppen (20 – 45 Jahre und 46 – 71 Jahre) zu untergliedern. Dies ermöglichte einen Vergleich des Riechvermögens unter Chemotherapie innerhalb von zwei unterschiedlichen Altersgruppen.

#### 3.2.3.1 Patientinnen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren

In der Gruppe der 20 – 45 jährigen Patientinnen war der Riechgesamtwert vor Chemotherapie im Durchschnitt  $37,2 \pm 2,5$ , während der Chemotherapie  $34,0 \pm 3,3$ , direkt nach  $30,9 \pm 3,7$  und drei Monate nach der Chemotherapie  $35,6 \pm 2,8$  (Tabelle 15).

**Tabelle 15: SDI-Score der 20 – 45 jährigen Patientinnen unter Chemotherapie**

| Wochen | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|--------|------|----------------|---------|---------|
| SDI 0  | 37,2 | 2,5            | 32,5    | 40,5    |
| SDI 9  | 34,0 | 3,3            | 30,5    | 41,5    |
| SDI 18 | 30,9 | 3,7            | 24,5    | 36,5    |
| SDI 30 | 35,6 | 2,8            | 31,5    | 41      |

#### 3.2.3.2 Patientinnen im Alter zwischen 46 und 71 Jahren

In der Gruppe der 46 - 71 jährigen Patientinnen war der Riechgesamtwert vor Chemotherapie im Durchschnitt  $35,3 \pm 7,3$ , während der Chemotherapie  $31,2 \pm 3,5$ , direkt nach  $29,0 \pm 4,3$  und drei Monate nach der Chemotherapie  $34,5 \pm 3,4$  (Tabelle 16).

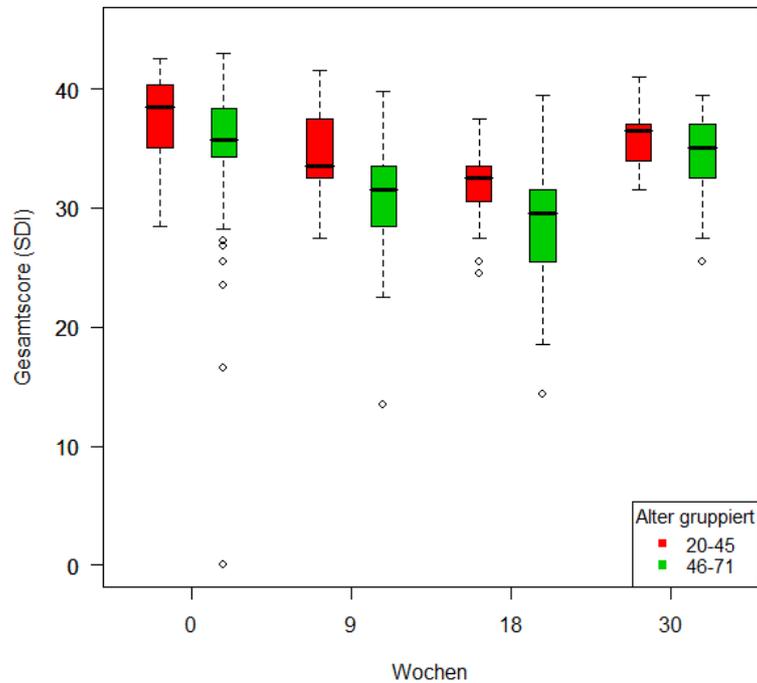
**Tabelle 16: SDI-Score der 46 – 71 jährigen Patientinnen unter Chemotherapie**

| Wochen | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|--------|------|----------------|---------|---------|
| SDI 0  | 35,3 | 7,3            | 0       | 43      |
| SDI 9  | 31,2 | 3,5            | 22,5    | 38,5    |
| SDI 18 | 29,0 | 4,3            | 18,5    | 39,5    |
| SDI 30 | 34,5 | 3,4            | 25,5    | 39,5    |

### **3.2.3.3 Vergleich der beiden Altersgruppen**

Vor der Chemotherapie ergab sich beim Vergleich der Altersgruppe 20 - 45 Jahre mit der Altersgruppe 46 - 71 Jahre kein signifikanter Unterschied im Riechvermögen. Die ältere Gruppe war aber im Durchschnitt etwas schlechter im Riechvermögen als die jüngere Gruppe. Während ( $p = 0.003$ ) und direkt nach ( $p = 0.003$ ) der Chemotherapie hatte die Altersgruppe 46 - 71 Jahre eine signifikant stärkere Veränderung des Riechvermögens als die Altersgruppe 20 - 45 Jahre. In beiden Altersgruppen erholte sich drei Monate nach der Chemotherapie das Riechvermögen (Abbildung 18).

**Abbildung 18: Riechgesamtwert (SDI) vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und drei Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie in der Altersgruppe 20 - 45 Jahre versus der Altersgruppe 46 - 71 Jahre**



### 3.2.3.4 Zusammenfassung

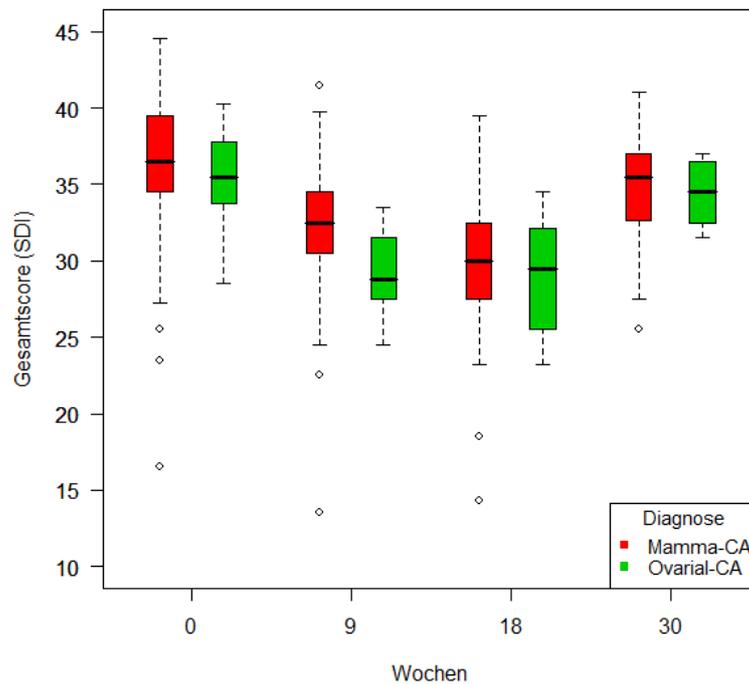
Ältere Patientinnen hatten während und direkt nach der Chemotherapie eine stärkere Veränderung des Riechvermögens als jüngere Patientinnen.

### 3.2.4 Einfluss der Diagnose

Beim Vergleich der Diagnose Mammakarzinom und Ovarialkarzinom zeigte sich in beiden Gruppen ein signifikanter Einbruch des Riechvermögens während und nach der Chemotherapie. Jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Riechvermögen unter/ nach Chemotherapie bezüglich der Diagnose, d.h. zwischen der Gruppe Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom.

Somit wirkte sich der Karzinomtyp nicht auf das Riechvermögen unter Chemotherapie aus (Abbildung 19).

**Abbildung 19: Riechgesamtwert (SDI) vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und drei Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie in der Gruppe der Mammakarzinompatientinnen und Ovarialkarzinompatientinnen**

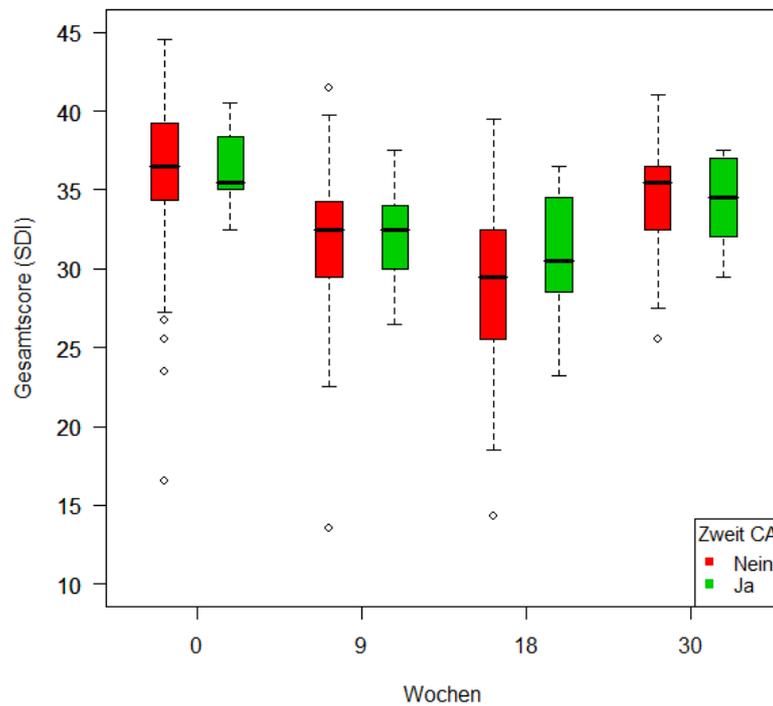


Wurden nur die Patientinnen analysiert, die bei Mamma- und Ovarialkarzinom eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhielten, zeigte sich ein Riechverlust während und direkt nach der Chemotherapie, sowie die Erholung drei Monate nach der Chemotherapie. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen.

### 3.2.5 Einfluss eines Zweittumors

Beim Vergleich der Gruppe Zweitkarzinom in der Vorgeschichte „ja“ oder „nein“ ergab sich im Hinblick auf das Riechvermögen kein signifikanter Unterschied vor, während, unmittelbar nach oder drei Monate nach Chemotherapie. Somit wirkte sich ein Zweitkarzinom in der Vorgeschichte, wie auch die Diagnose, nicht signifikant auf das Riechvermögen während und nach Chemotherapie aus (Abbildung 20).

**Abbildung 20:** Riechgesamtwert (SDI) vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und drei Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit und ohne Zweitkarzinom



### **3.2.6 Einfluss des Chemotherapieschematas**

Da die getesteten Patientinnen mit unterschiedlich zusammengesetzten Chemotherapien behandelt wurden, konnte im Rahmen der Studie untersucht werden, inwieweit sich das jeweilige Chemotherapieschema auf das Riechvermögen auswirkt.

#### **3.2.6.1 Mittelwerte des SDI-Gesamtscores bei den einzelnen Chemotherapieschemata**

Tabelle 17 zeigt die Mittelwerte des SDI-Gesamtscores bei den zehn unterschiedlichen Chemotherapieschemata. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei allen verschiedenen Chemotherapieschemata während und direkt nach der Chemotherapie eine signifikante Abnahme des Riechvermögens und eine erneute Erholung drei Monate nach der Chemotherapie stattfand. Bei einem Vergleich der verschiedenen Chemotherapien, z.B. Cisplatin versus Carboplatin, FEC versus Docetaxel versus TAC, konnte jedoch kein signifikanter Unterschied im Riechvermögen nachgewiesen werden.

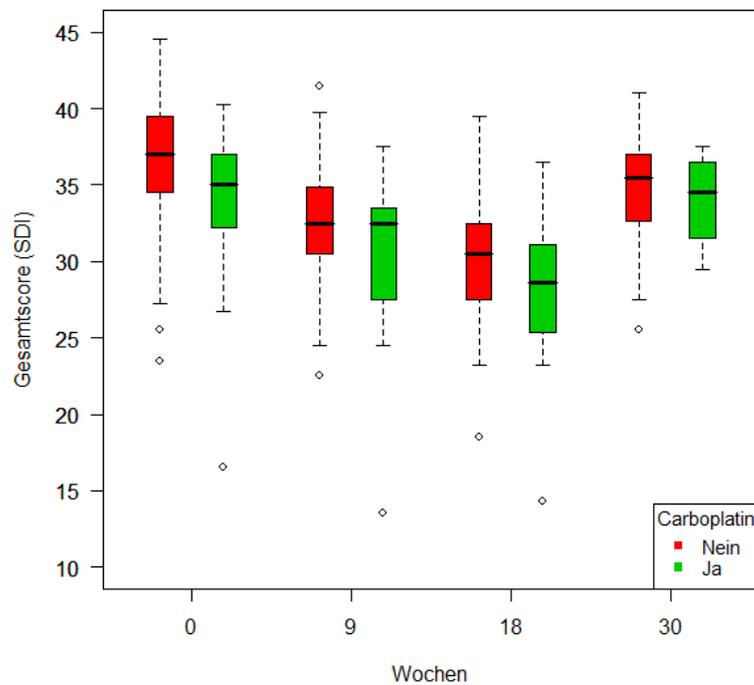
**Tabelle 17: Mittelwerte der SDI-Gesamtscores bei den einzelnen Chemotherapieschemata**

| Zusammensetzung           | SDI 0 | SDI 9 | SDI 18 | SDI 30 |
|---------------------------|-------|-------|--------|--------|
| 6 x FEC                   | 38,26 | 32,74 | 30,34  | 36,06  |
| 3 x FEC, 3 x Docetaxel    | 34,36 | 31,67 | 28,89  | 33,20  |
| Carboplatin mono          | 34,75 | 29,63 | 31,17  | 33,67  |
| Cisplatin mono            | 24,85 | 30,83 | 26,45  | 32,25  |
| 6 x Carboplatin, Taxotere | 34,67 | 29,97 | 28,35  | 35,07  |
| 6 x Docetaxel             | 39,29 | 33,79 | 31,50  | 35,70  |
| 3 x Docetaxel             | 32,25 | 35,25 | 26,50  | 33,00  |
| 6 x TAC                   | 39,47 | 34,88 | 33,54  | 36,17  |
| Gain                      | 34,50 | 30,25 | 30,50  | 35,50  |
| CMF                       | 34,38 | 32,50 | 27,25  | 36,50  |

### **3.2.6.2 Riechvermögen bei cis-/ carboplatinhaltiger Chemotherapie**

Bei dem Vergleich zwischen Patientinnen, die eine cis-/ carboplatinhaltige Chemotherapie, und solchen, die eine nicht-cis-/ carboplatinhaltige Chemotherapie erhielten, gab es keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 21).

**Abbildung 21: Riechgesamtwert (SDI) vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und drei Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie in der Gruppe mit und ohne carboplatinhaltiger Chemotherapie**



### 3.2.7 Zusammenfassung

Das Riechvermögen zeigte bei allen gynäkologischen Tumorpatientinnen eine signifikante Abnahme während und direkt nach der Chemotherapie, bei allen Patientinnen konnte sich das Riechvermögen jedoch drei Monate nach Beendigung der Chemotherapie nahezu komplett erholen.

Zudem waren ältere Tumorpatientinnen signifikant stärker von der Verminderung des Riechvermögens während und direkt nach der Chemotherapie betroffen als jüngere Tumorpatientinnen. Bezüglich der Diagnose, einem eventuell vorhandenen Zweitkarzinom oder der jeweiligen Chemotherapieschemata konnte keine Korrelation zur Riechfunktion nachgewiesen werden.

### 3.3 Hören vor, während und nach Chemotherapie

#### 3.3.1 Subjektive Einschätzung

Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass die subjektive Beurteilung des Hörvermögens vor Beginn der Chemotherapie auf einer Skala von 0 (Taubheit) bis 100 (Hyperakusis) bei  $83,0 \pm 17,2$  lag und drei Monate nach abgeschlossener Chemotherapie bei  $84,8 \pm 16,7$ .

Die subjektiv empfundenen Beschwerden der Patientinnen direkt nach der Chemotherapie zeigt Tabelle 18.

**Tabelle 18: Subjektive Beschwerden direkt nach Chemotherapie**

| <b>Subjektive Beschwerden direkt nach der Chemotherapie</b> | <b>Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 100 (starke Beschwerden)</b><br>Durchschnittswert von einer visuellen Analogskala nach Selbsteinschätzung der Patientinnen |
|---|---|
| Abnahme des Hörvermögens                                    | $16,8 \pm 29,3$   |
| Entwicklung von Tinnitus                                    | $9,4 \pm 23,8$  |

#### 3.3.2 Hörvermögen

Verglich man die durchschnittlichen Hörschwellenwerte bei allen Frequenzen der 87 gynäkologischen Tumorpatientinnen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede vor, während, direkt und drei Monate nach Chemotherapie (Tabelle 19).

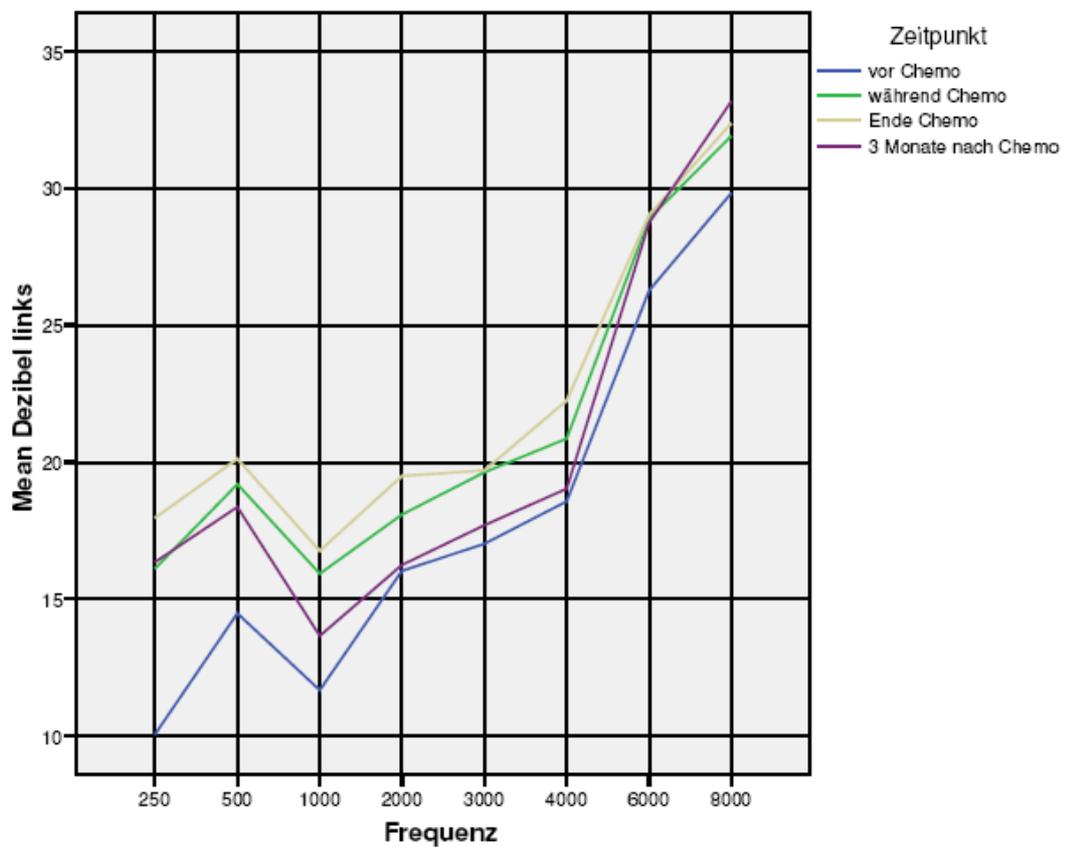
**Tabelle 19: Durchschnittliche Dezibelwerte des linken und rechten Ohres der Patientinnen zu den Zeitpunkten vor, während, unmittelbar nach und drei Monate nach Chemotherapie im Bereich zwischen 250 und 8000 Hertz**

|          |           |                     |                     | Dezibel links | Dezibel rechts |
|----------|-----------|---------------------|---------------------|---------------|----------------|
|          |           |                     |                     | Mean          | Mean           |
| Frequenz | 250       | Zeitpunkt           | vor Chemo           | 10            | 11             |
|          |           |                     | während Chemo       | 16            | 16             |
|          |           |                     | Ende Chemo          | 18            | 19             |
|          |           |                     | 3 Monate nach Chemo | 16            | 16             |
|          | 500       | Zeitpunkt           | vor Chemo           | 14            | 15             |
|          |           |                     | während Chemo       | 19            | 19             |
|          |           |                     | Ende Chemo          | 20            | 21             |
|          |           |                     | 3 Monate nach Chemo | 18            | 17             |
|          | 1000      | Zeitpunkt           | vor Chemo           | 12            | 15             |
|          |           |                     | während Chemo       | 16            | 17             |
|          |           |                     | Ende Chemo          | 17            | 19             |
|          |           |                     | 3 Monate nach Chemo | 14            | 16             |
| 2000     | Zeitpunkt | vor Chemo           | 16                  | 17            |                |
|          |           | während Chemo       | 18                  | 19            |                |
|          |           | Ende Chemo          | 20                  | 20            |                |
|          |           | 3 Monate nach Chemo | 16                  | 18            |                |
| 3000     | Zeitpunkt | vor Chemo           | 17                  | 17            |                |
|          |           | während Chemo       | 20                  | 18            |                |
|          |           | Ende Chemo          | 20                  | 20            |                |
|          |           | 3 Monate nach Chemo | 18                  | 20            |                |
| 4000     | Zeitpunkt | vor Chemo           | 19                  | 16            |                |
|          |           | während Chemo       | 21                  | 19            |                |
|          |           | Ende Chemo          | 22                  | 20            |                |
|          |           | 3 Monate nach Chemo | 19                  | 20            |                |
| 6000     | Zeitpunkt | vor Chemo           | 26                  | 26            |                |
|          |           | während Chemo       | 29                  | 26            |                |
|          |           | Ende Chemo          | 29                  | 26            |                |
|          |           | 3 Monate nach Chemo | 29                  | 27            |                |
| 8000     | Zeitpunkt | vor Chemo           | 30                  | 29            |                |
|          |           | während Chemo       | 32                  | 31            |                |
|          |           | Ende Chemo          | 32                  | 32            |                |
|          |           | 3 Monate nach Chemo | 33                  | 30            |                |

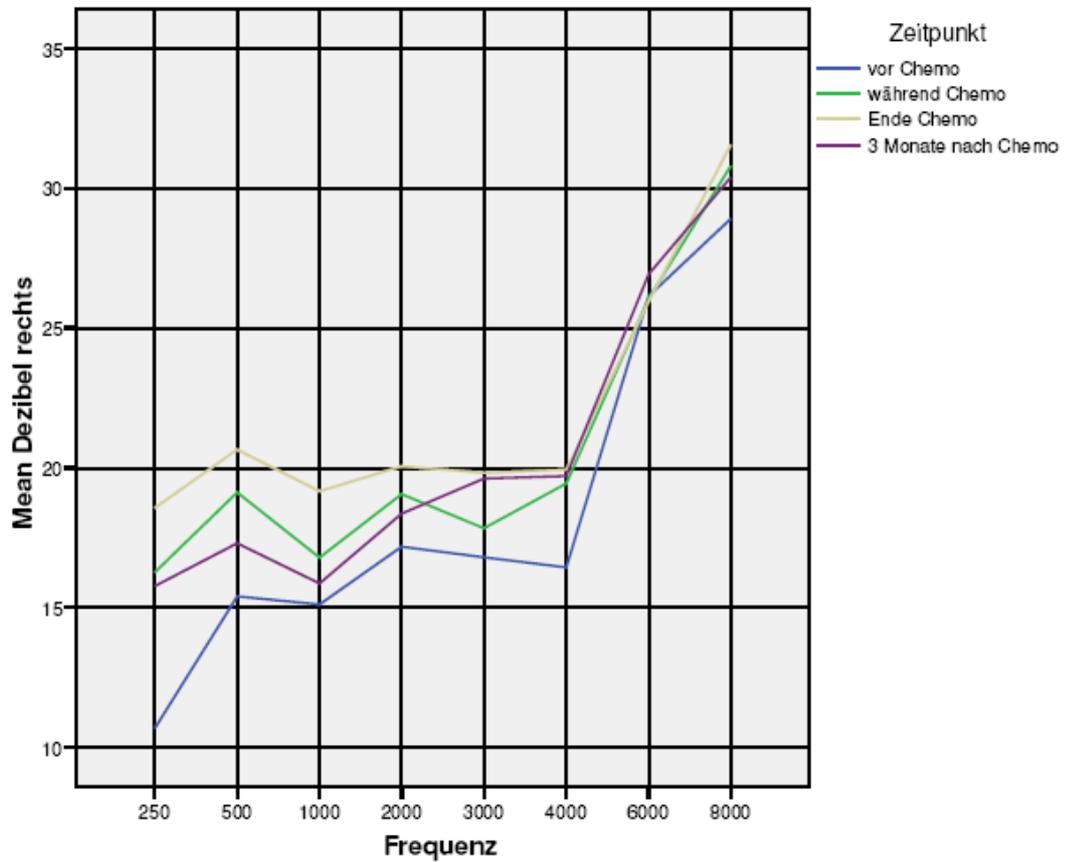
Man konnte jedoch einen Trend dahin gehend erkennen, dass sich die Hörschwelle in allen Frequenzen während der Chemotherapie verschlechterte und sich drei Monate nach der Chemotherapie im Tiefton- und Mitteltonbereich wieder besserte. Da dieser Trend jedoch im Bereich von unter 5 dB zu verzeichnen war, wurde ihm keinerlei klinische Bedeutung zugemessen.

Die folgenden Abbildungen zeigen die von allen Patientinnen gemittelten Hörschwellenwerte links (Abbildung 22) und rechts (Abbildung 23) vor, während, direkt und drei Monate nach Chemotherapie im Bereich von 250 bis 8000 Hz mit Eintragung der Werte in ein Reintonaudiogramm.

**Abbildung 22: Durchschnittliche Hörschwellenwerte links vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und drei Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie**



**Abbildung 23: Durchschnittliche Hörschwellenwerte rechts vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und drei Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie**



### 3.3.3 Einfluss des Alters

Das Alter der Patientinnen beeinflusste das Hörvermögen beider Ohren in keiner Frequenz zu keinem Zeitpunkt der Chemotherapie.

### 3.3.4 Einfluss der Diagnose

Zu keinem Zeitpunkt der durchgeführten Messungen gab es bei einer der getesteten Frequenzen einen signifikanten Unterschied im Hörvermögen bezüglich der verschiedenen Diagnosen Mamma- und Ovarialkarzinom. Somit hatten auch die unterschiedlichen Diagnosen der Patientinnen keinen Einfluss auf das Hörvermögen unter Chemotherapie.

### 3.3.5 Einfluss eines Zweittumors

Bei keiner der gemessenen Frequenzen des rechten Ohres konnte zu einem Zeitpunkt der Chemotherapie ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit und ohne Vorliegen eines Zweitkarzinoms festgestellt werden.

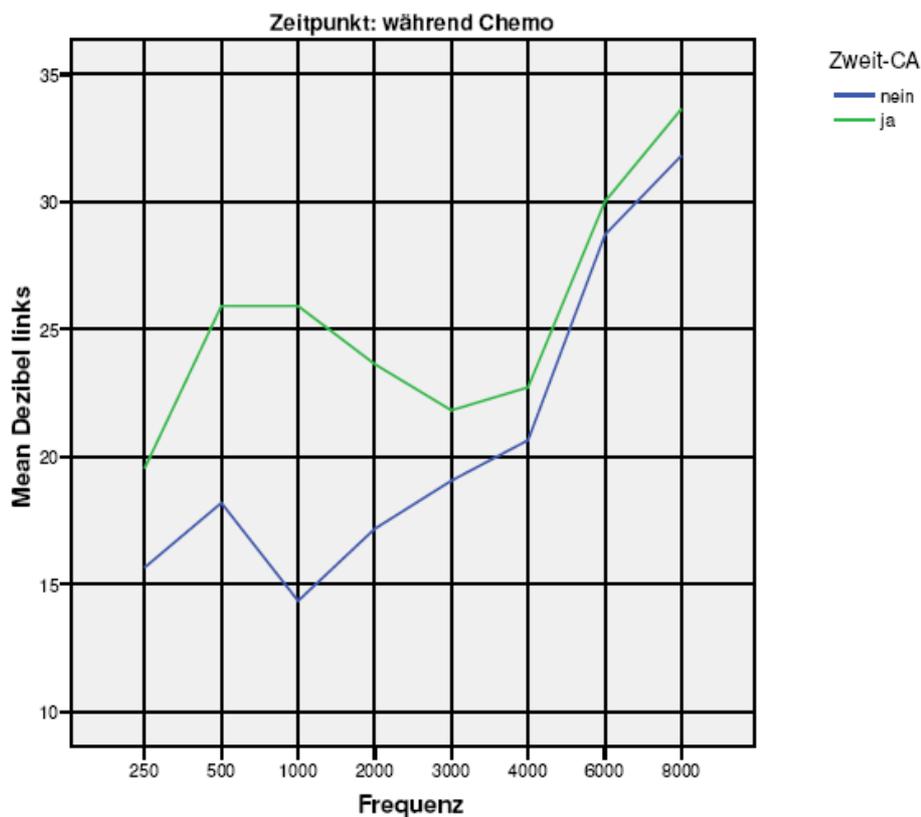
Lediglich zum Zeitpunkt während der Chemotherapie ergab sich im Hörvermögen des linken Ohres ein signifikanter Unterschied von  $p = 0,012$  zwischen Patientinnen mit und ohne Zweitkarzinom bei einer Frequenz von 1000 Hz (Tabelle 20).

**Tabelle 20: Signifikanter Unterschied im Hörvermögen des linken Ohres bei einer Frequenz von 1000 Hz während Chemotherapie zwischen Patientinnen mit und ohne Zweitkarzinom**

|                        | Audio_1000_<br>li_9 |
|------------------------|---------------------|
| Mann-Whitney U         | 203.000             |
| Wilcoxon W             | 2618.000            |
| Z                      | -2.517              |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .012                |

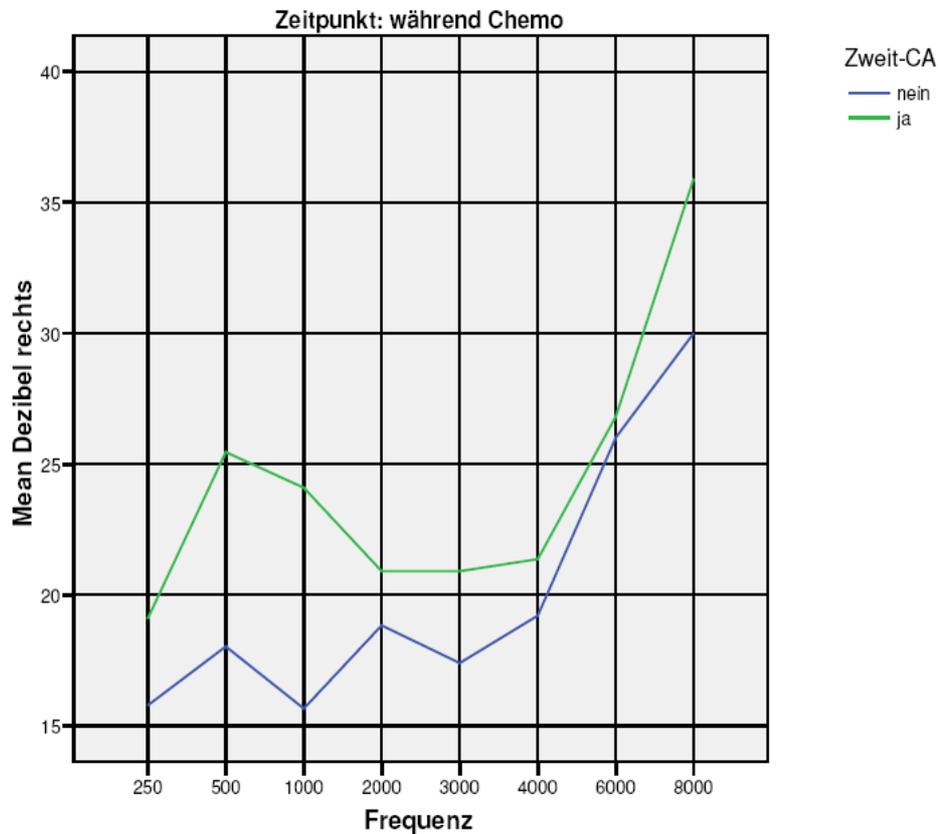
Bei allen weiteren Frequenzen, die am linken Ohr getestet wurden, konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Abbildung 24).

**Abbildung 24:** Durchschnittliche Hörschwellenkurve des linken Ohres bei jeder Frequenz von Frauen mit Zweitkarzinom (grün) im Vergleich zu Patientinnen ohne Zweitkarzinom (blau) in einem Reintonaudiogramm zum Zeitpunkt während Chemotherapie



Zum Vergleich zeigt Abbildung 25 das Reintonaudiogramm des rechten Ohres während der Chemotherapie, wobei zu keiner Zeit in einem Frequenzbereich ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit und ohne Vorliegen eines Zweitkarzinoms festgestellt werden konnte.

**Abbildung 25: Durchschnittliche Hörschwellenkurve des rechten Ohres bei jeder Frequenz von Frauen mit Zweitkarzinom (grün) im Vergleich zu Patientinnen ohne Zweitkarzinom (blau) in einem Reintonaudiogramm zum Zeitpunkt während Chemotherapie**

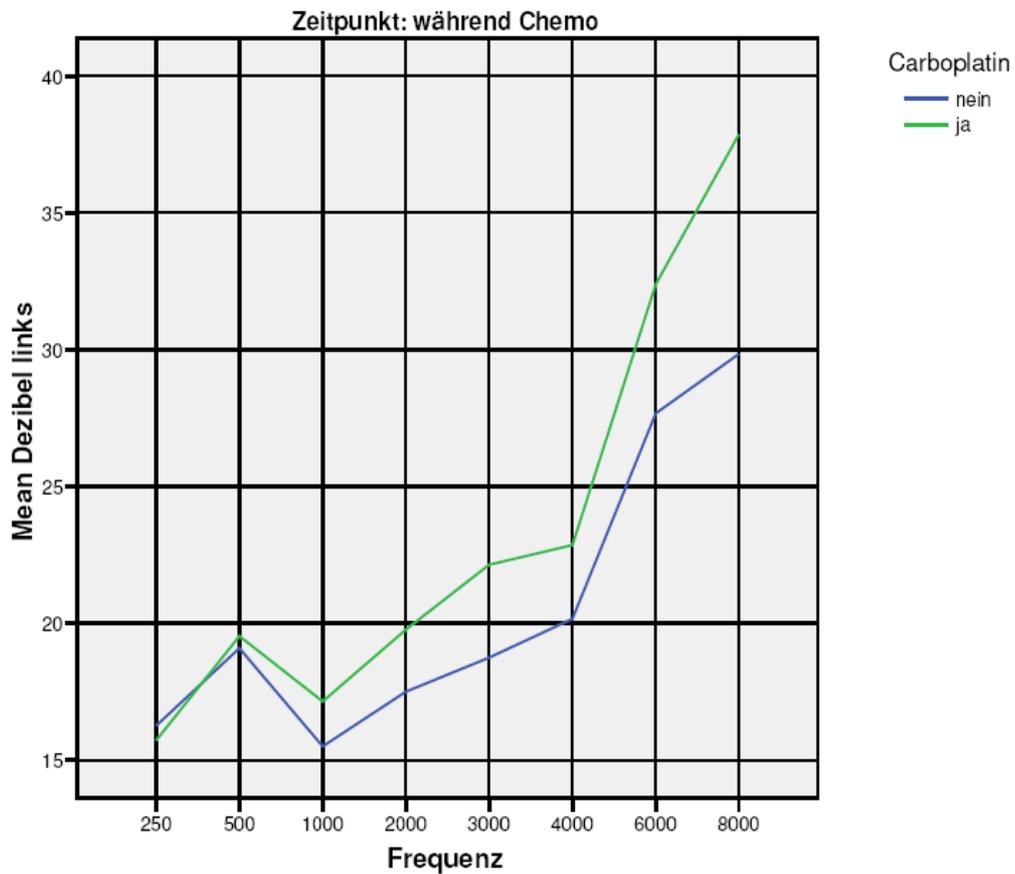


### 3.3.6 Einfluss der Chemotherapieschemata

Das Chemotherapieschema der Patientinnen beeinflusste das Hörvermögen beider Ohren in keiner Frequenz zu keinem Zeitpunkt der Chemotherapie.

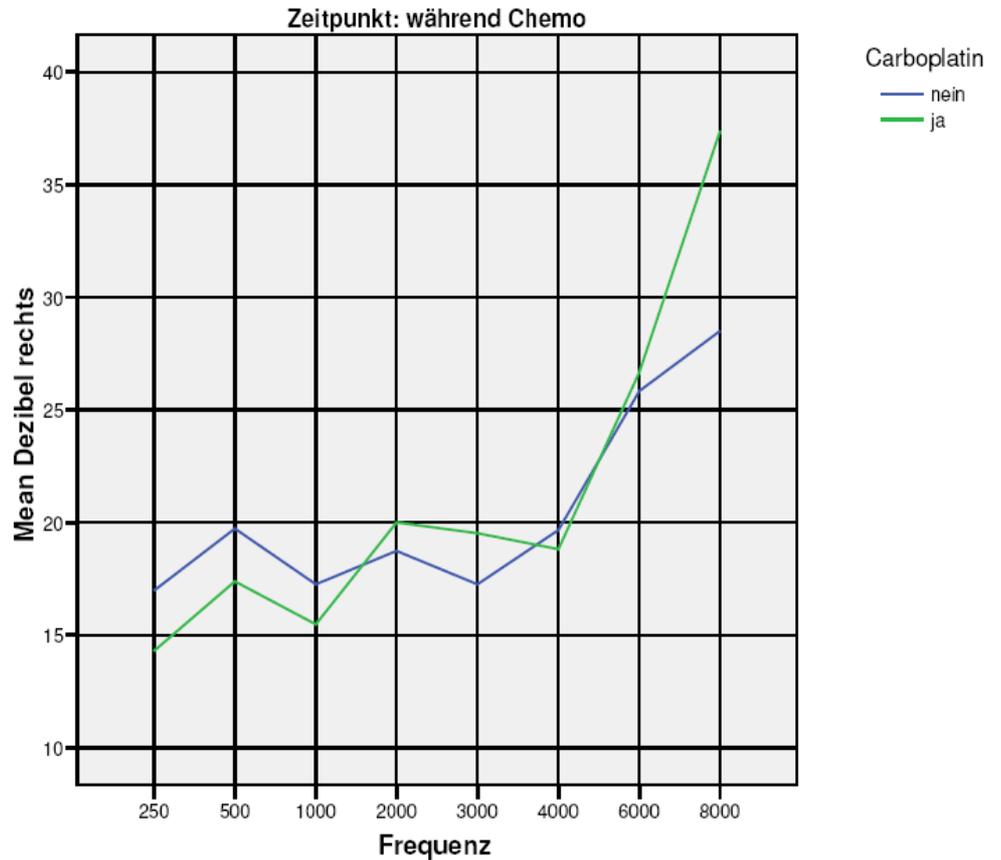
Bei Patientinnen, die sich einer carboplatinhaltigen Chemotherapie unterziehen mussten, ließ sich während der Chemotherapie für das linke Ohr eine Tendenz zu höheren Dezibelwerten erkennen. Es zeigte sich jedoch keine Signifikanz (Abbildung 26).

**Abbildung 26: Durchschnittliche Hörschwellenkurve des linken Ohres bei jeder Frequenz von Frauen mit carboplatinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Patientinnen ohne carboplatinhaltige Chemotherapie in einem Reintonaudiogramm zum Zeitpunkt während Chemotherapie**



Die für das linke Ohr beobachtete Tendenz konnte man für das rechte Ohr während der Chemotherapie nicht erkennen. Auch hier zeigte sich keine Signifikanz (Abbildung 27).

**Abbildung 27:** Durchschnittliche Hörschwellenkurve des rechten Ohres bei jeder Frequenz von Frauen mit carboplatinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Patientinnen ohne carboplatinhaltige Chemotherapie in einem Reintonaudiogramm zum Zeitpunkt während Chemotherapie



### 3.3.7 Zusammenfassung

Der Vergleich der durchschnittlichen Hörschwellenwerte der gynäkologischen Tumorpatientinnen bei allen Frequenzen ergab keinen signifikanten Unterschied vor, während oder nach der Chemotherapie.

### **3.4 Schmecken vor, während und nach Chemotherapie bei Patientinnen in der gleichen Arbeitsgruppe**

Im Rahmen der Studie zur qualitativen und quantitativen Untersuchung des Riech- und Hörvermögens bei gynäkologischen Tumorpatientinnen unter Chemotherapie wurde in der gleichen Arbeitsgruppe von Sabina Fritz, geb. Berktold, einer weiteren Doktorandin, das Schmeckvermögen unter Chemotherapie bei den gleichen Patientinnen zu den identischen Messzeitpunkten untersucht.

Die Schmecktestung erfolgte mit 8 cm langen, imprägnierten Schmeckstreifen aus Filterpapier, an ihrem Ende waren auf einer Fläche von ca. 2 cm<sup>2</sup> Schmecklösungen: „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“ angebracht.

Ein kompletter Schmeckstreifensatz bestand aus insgesamt 16 Schmeckstreifen, davon gab es jeweils vier Konzentrationen von 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) und bitter (0,0004; 0,0009; 0,0024; 0,006 g/ml Chinin-Hydrochlorid).

Die Schmeckstreifen wurden nach einer vorgegebenen Reihenfolge seitengetreunt mit ca. 1,5 cm Distanz zur Zungenspitze auf der rechten oder linken Zungenhälfte der Patientin positioniert. Anschließend musste die Patientin mittels einer forced-choice Technik eine Schmeckqualität auswählen. Somit konnten pro Schmeckqualität zwischen 0 und 4 Punkten und für den Gesamttest mit allen Schmeckqualitäten zwischen 0 und 16 Punkten erreicht werden. Entwickelt wurden diese Schmeckstreifen von Mueller et al., der hierzu Normdaten veröffentlicht hat [Mueller et al. 2003].

Bei der subjektiven Einschätzung auf einer VAS von 0 (Ageusie) bis 100 (Hypergeusie) gaben die Patientinnen vor Chemotherapie einen Wert von  $82,9 \pm 19,2$  an und drei Monate nach abgeschlossener Chemotherapie von  $81,7 \pm 19,4$ .

Beim Vergleich der Gesamtwerte des Schmecktests vor (Durchschnitt: links  $11,5 \pm 2,5$ , rechts  $11,94 \pm 2,9$ ), während (Durchschnitt: links  $9,4 \pm 2,9$ , rechts  $9,69 \pm 3,0$ ) und direkt nach (Durchschnitt: links  $8,1 \pm 3,3$ , rechts  $7,88 \pm 3,2$ ) der Chemotherapie zeigten die 87 gynäkologischen Tumorpatientinnen einen signifikanten Abfall des Schmeckvermögens (links  $p < 0.001$ ; rechts  $p < 0.001$ ).

Allerdings bestand drei Monate nach Chemotherapie eine komplette Erholung der Schmeckfunktion (Durchschnitt: links  $11,5 \pm 2,4$ , rechts  $11,55 \pm 2,5$ ).

Auch die separate Betrachtung der Einzelqualitäten (süß, sauer, salzig und bitter) zeigte auf der rechten und linken Zungenseite eine signifikante Abnahme des Schmeckvermögens während und direkt nach der Chemotherapie (jede Qualität pro Seite:  $p < 0.001$ ) und eine Erholung drei Monate nach abgeschlossener Chemotherapie. Dabei war die Qualität „salzig“ am stärksten betroffen.

Das Alter, die Diagnose sowie ein Zweitkarzinom in der Vorgeschichte hatten keinen Einfluss auf das Schmeckvermögen unter Chemotherapie.

In Bezug auf die Chemotherapieschemata gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen, die eine cis-/ carboplatinhaltige Chemotherapie, und solchen, die eine nicht-cis-/ carboplatinhaltige Chemotherapie erhielten. Zu beachten ist aber, dass Patientinnen mit einer taxanhaltigen Chemotherapie eine signifikant schlechtere Schmeckfunktion aufwiesen (mit Genehmigung aus der Dissertationsschrift von Sabina Fritz, geb. Berktold).

## **4. Diskussion**

### **4.1 Riechen von gynäkologischen Tumorpatientinnen vor Chemotherapie**

Die Frage warum viele Patientinnen an Gewichtsverlust im Rahmen einer Tumorerkrankung leiden, war bereits Thema mehrerer Untersuchungen. Dafür wurde in der Vergangenheit bereits in einigen Studien der Schmecksinn untersucht [DeWys, Walters 1975; Carson, Gormican 1977; Mossman, Henkin 1978; Thompson et al. 1978; Trant et al. 1982; Settle et al. 1978; Kamath et al. 1983; Ovesen et al. 1991; Ames et al. 1993; Bossola et al. 2007; Berteretche et al. 2004]. Nur in zwei Studien wurde der Riechsinn von Tumorpatientinnen getestet [Ovesen et al. 1991; Yakirevitch et al. 2005].

Ziel dieser Arbeit war zunächst, das Riechvermögen der Patientinnen vor Chemotherapie mit Normdaten von Hummel et al. zu vergleichen [Hummel et al. 2007].

Während die Werte der Duftidentifikation und Duftdiskrimination der Patientinnen besser waren als die der Norm, zeigte sich kein Unterschied bei den Werten der Schwellenbestimmung. Nimmt man an, dass der Wert der Schwellenbestimmung anders als Riechidentifikation und Riechdiskrimination eher der peripheren Riechfunktion zugeteilt wird [Jones-Gotman, Zatorre 1988; Moberg et al. 1999], dann scheint es keinen wirklichen Unterschied zwischen den Tumorpatientinnen vor Chemotherapie und der Normgruppe zu geben.

Die besseren Werte bei der Identifikation und Diskrimination könnten durch ein gesteigertes Eigeninteresse und durch die bessere Konzentration der Tumorpatientinnen erklärbar sein, denn bei der Testung der Identifikation und Diskrimination sind kognitive Leistungen (z.B. Gedächtnis, sprachliche Fähigkeiten) nötig. So zeigt sich bei einer Alzheimer Demenz [Calhoun-Haney, Murphy 2005] oder bei einer leichten kognitiven Störung [Eibenstein et al. 2005] vor allem eine Minderung bei der Identifikation von Düften.

Die Schwellenmessung gibt vielmehr die Funktion des peripheren olfaktorischen Systems wieder [Jones-Gotman, Zatorre 1988; Moberg et al. 1999]. Sinunasale Erkrankungen betreffen vor allem das periphere olfaktorische System durch Schwellung der nasalen Schleimhaut, durch Verkrustungen, Sekret oder durch eine Verlegung des Riechepithels mit Polypen. In diesen Fällen sinkt vor allem der Wert der Schwellenbestimmung bei nahezu erhaltenen Werten der Duftidentifikation und Duftdiskrimination [Klimek et al. 1998].

In dieser Studie wurden 69 Mammakarzinompatientinnen bezüglich des Riechvermögens vor Chemotherapie untersucht. Mammakarzinompatientinnen mit einem höheren T-Stadium hatten einen niedrigeren Gesamtscore (SDI) für das Riechvermögen.

Es konnte eine Korrelation zwischen Tumorausdehnung (hohes T-Stadium) und verändertem Riechvermögen (niedriger SDI-Wert) nachgewiesen werden.

Wie das T-Stadium hatte auch der Lymphknotenbefall vor Chemotherapie eine Auswirkung auf das Riechvermögen in dieser Studie. Mit Zunahme des Lymphknotenbefalls litten die Patientinnen unter einem reduzierten Riechvermögen. Während jedoch Gewicht und Alter in den ‚T-Stadium-Gruppen‘ gleich verteilt waren, war dies bei den ‚N-Status-Gruppen‘ nicht der Fall. Das mittlere Alter in der N0- und N2-Gruppe war niedriger als in der N1- oder gar N3-Gruppe. Da sich das Alter auf das Riechvermögen auswirkt, kann die Aussagekraft der Korrelation ‚Riechvermögen – Lymphknotenstatus‘ durchaus in Frage gestellt werden.

Zwischen dem Riechvermögen der Mammakarzinompatientinnen vor der Chemotherapie und dem ER+/-, PR+/- oder dem Her2-Status konnte in der hier vorgestellten Studie kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Dies stand im Widerspruch zu einer Studie von Lehrer et al., die den Zusammenhang zwischen ER und Identifikationsvermögen von Düften untersucht hatten.

Bei den 46 Mammakarzinompatientinnen in der Studie von Lehrer et al. schien der Östrogenrezeptorstatus durchaus eine Rolle zu spielen, denn ER+ Mammakarzinompatientinnen konnten Düfte schlechter identifizieren als ER- Mammakarzinompatientinnen [Lehrer et al. 1985]. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich in der Studie von Lehrer et al. neun Patientinnen bereits vor der Messung einer Chemotherapie unterzogen hatten. Dies hatte wahrscheinlich eine Auswirkung auf das Riechvermögen und infolgedessen auf die Messresultate. Darüberhinaus war auch das Durchschnittsalter in der Studie von Lehrer et al. in den jeweiligen Rezeptorstatusgruppen nicht vergleichbar. Die ER+ Mammakarzinompatientinnen hatten ein Durchschnittsalter von 57 Jahren und die ER- Mammakarzinompatientinnen von 50 Jahren. Wie schon zuvor erläutert nimmt das Riechvermögen im Alter bekanntlich ab [Hummel et al. 2007; Doty et al. 1984]. Die Hauptursache für die niedrigeren Werte bei der Identifikation könnte also lediglich das höhere Durchschnittsalter der ER+ Mammakarzinompatientinnen sein.

#### **4.2 Subjektive Einschätzung des Riechvermögens**

Die an dieser Studie teilnehmenden Patientinnen schätzten auf einer visuellen Analogskala von 0 - 100 (0 = kein Verlust, 100 = starker Verlust) ihren Verlust an Riech- und Schmeckvermögen direkt nach der Chemotherapie mit  $19,2 \pm 29,5$  bzw.  $51,6 \pm 34,5$  ein.

Bemerkenswert war, dass der Verlust an Schmeckvermögen deutlich höher vermutet wurde als der Verlust an Riechvermögen. Hierfür gibt es eine einfache Erklärung: die meisten Menschen wissen nicht, dass das retronasale Riechen (Aromen) für ca. 80 % der Nahrungsinformation verantwortlich ist [Murphy et al. 1977]. Ist einem diese Tatsache nicht bewusst, wird dem Riechvermögen automatisch weniger Bedeutung zuteil als dem Schmeckvermögen, welches lediglich die Qualitäten „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“ beinhaltet.

Im Rahmen einer offenen Befragung in dieser Studie nannten viele Patientinnen eine Aversion gegen Fleisch und die Genussmittel Schokolade, Früchte und Kaffee.

Erwähnenswert ist, dass die Patientinnen nicht zwischen bestimmten Nahrungsmitteln auswählen konnten. Falls sie eine Abneigung gegen bestimmte Lebensmittel verspürten, sollten sie diese selbst benennen. Passend zu den Angaben der Patientinnen in dieser Studie wurden auch schon in vorherigen Studien bestimmte Nahrungsmittel benannt, gegen die Tumorpatientinnen unter Chemotherapie Abneigung empfunden hatten. Grindel et al. entdeckten eine Aversion auf Rindfleisch, Schweinefleisch, Hühnchen, Kaffee und Kuchen bei Mammakarzinompatientinnen unter Chemotherapie [Grindel et al. 1989].

Holmes veröffentlichte eine Studie, an der 72 Tumorpatienten unter Chemotherapie teilgenommen hatten und ebenso Produkte wie Fleisch, Kaffee, Tee, Zitrusfrüchte und Schokolade abstoßend fanden [Holmes 1993]. Betrachtet man die genannten Lebensmittelprodukte genauer, ist zunächst eine Fleischablehnung kritisch zu sehen, da sich dieser Verzicht unmittelbar in dem Ernährungszustand widerspiegeln kann. Aber auch eine Aversion gegen Genussmittel wie Schokolade und Kaffee ist bedenklich, denn unter dem Verzicht auf Genussmittel kann die Lebensfreude leiden. Das Wohlbefinden der Patientinnen unter Chemotherapie leistet einen erheblichen Beitrag zum Gelingen einer Chemotherapie (beispielsweise geringere Abbruchrate) und darf daher nicht unterschätzt werden.

Drei Monate nach der abgeschlossenen Chemotherapie unterzogen sich die Patientinnen dieser Studie einer erneuten Befragung. Sie gaben an, subjektiv keine Veränderung ihres Riech- und Schmeckvermögens - verglichen zu dem Zeitpunkt vor der Chemotherapie - bemerkt zu haben. Zu dem gleichen Resultat kamen Bernhardson et al. bei einer Befragung von 21 Patienten mit unterschiedlichen malignen Tumorerkrankungen/ Chemotherapieschemata.

Alle Patienten konnten 3,5 Monate nach der Chemotherapie wieder gut riechen und schmecken [Bernhardson et al. 2007].

Großen Leidensdruck verspürten vor allem Patientinnen, die während der Chemotherapie unter einer Parosmie oder Phantosmie litten. Bis heute existieren keine objektiven Verfahren, die solche olfaktorischen Dysfunktionen abbilden. Qualitative Riechstörungen wie Parosmie oder Phantosmie können nur mittels subjektiver Befragung der Patientinnen erfasst werden. Erstmals wurden im Rahmen dieser Studie 87 Patientinnen Fragen zu Parosmie und Phantosmie gestellt. Die Patientinnen nannten daraufhin sowohl eine Phantosmie, als auch eine Parosmie während der Chemotherapie, wobei die Parosmie öfter angegeben wurde.

Befasst man sich mit diesem Thema, stösst man lediglich auf einen Fallbericht von Müller et al. über eine durch Chemotherapie ausgelöste Parosmie. Es handelt sich um das Schicksal einer 63-jährigen Frau. Durch die chemotherapie-verursachte Parosmie empfand die Patientin keinen Appetit mehr, was zu einem massiven, für die Patientin sogar lebensbedrohlichen Gewichtsverlust führte [Müller et al. 2006]. Eine simple Maßnahme stellte die Lösung des Problems dar: durch die Anwendung eines Nasen-Clips wurde der Luftstrom über die Nase verringert und so gelangten die Duftmoleküle schwerer zum olfaktorischen Epithel. Dank dieser kleinen Hilfestellung war für die Patientin wieder eine orale Speisezufuhr mit Genuss am Essen möglich.

Bei Patientinnen während Chemotherapie ist die Parosmie mitverantwortlich für die Abneigung gegenüber bestimmten Lebensmitteln und hat einen äußerst negativen Einfluss auf die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Patientinnen. Man darf nicht vergessen, dass eine Aversion gegen Nahrungsmittel durchaus länger anhalten kann als andere unerwünschte Nebenwirkungen durch eine Chemotherapie [Berglund et al. 1991].

### **4.3 Die Testung des Riechvermögens mittels „Sniffin‘ Sticks“ während und nach Chemotherapie**

In den bisher durchgeführten Studien wurden Patienten/ innen mit verschiedensten Tumorentitäten zu unterschiedlichsten Therapiezeitpunkten untersucht. Anders als bisher wurden in dieser Studie nur Frauen untersucht, um den Einfluss des Geschlechts auf das Riechvermögen auszuschalten. Zudem wurden nur Patientinnen mit einem gynäkologischen Tumorleiden eingeschlossen und alle befanden sich zum ersten Messzeitpunkt vor einer Chemotherapie.

So wurde das Problem vieler heterogener Studien vermieden, die unterschiedliche Tumordiagnosen und Therapiezeitpunkte hatten.

Um nun die subjektive Einschätzung des Riechvermögens auf einer VAS zu validieren, wurden die Patientinnen vor, zur Hälfte, direkt nach und drei Monate nach Chemotherapie bezüglich des Riechvermögens mittels „Sniffin‘ Sticks“ getestet.

Bei allen an der Studie teilnehmenden Tumorpatientinnen zeigte sich unter und direkt nach der Chemotherapie eine signifikante Abnahme des Riechvermögens. Drei Monate nach Beendigung der Chemotherapie kam es zu einer nahezu vollständigen Erholung des Riechvermögens, d.h. die Messergebnisse im Riechtest waren nahezu vergleichbar mit den Werten vor der Chemotherapie.

Eine Erklärung für diese Beobachtung könnte sein, dass Chemotherapeutika hauptsächlich auf Zellen Einfluss nehmen, die sich besonders schnell teilen. Die Erneuerung von Riechrezeptorzellen dauert ca. 30 – 60 Tage (bis etwa 1 Jahr in Nagern) [Witt, Hansen 2008]. Somit ist es nachvollziehbar, dass nach einem Verlust des Riechvermögens unter Chemotherapie eine Regeneration der Riechrezeptorzellen stattfindet und sich das Riechvermögen dann drei Monate nach Chemotherapie erholt.

Bisher existieren nur zwei Veröffentlichungen, die sich mit der Thematik ‚Riechtestung unter Chemotherapie‘ auseinandersetzen. Bei Oevesen et al. wurde der olfaktorische Schwellenwert von 37 Patienten gemessen, die aufgrund ihrer Tumorerkrankung unterschiedliche Chemotherapeutika erhalten hatten. In die Studie wurden Patienten/ innen mit Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom oder metastasierendes Mammakarzinom eingeschlossen. Die Messungen erfolgten vor, während und 2-3 Monate nach dem Start der Chemotherapie. In dieser Studie konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in den olfaktorischen Schwellenwerten vor und 2-3 Monate nach begonnener Chemotherapie festgestellt werden [Ovesen et al. 1991]. Nicht zu vergessen ist hierbei jedoch, dass die Tests stets eine Woche vor Beginn der nächsten Chemotherapie, bzw. mindestens zwei Wochen nach der letzten Chemotherapie durchgeführt wurden. Dies mag der Grund für den fehlenden Nachweis eines Riechschwellenverlustes von Oevesen et al. sein. Innerhalb einer Regenerationszeit von mindestens zwei Wochen können bereits neue olfaktorische Rezeptorzellen entstehen, die den Nachweis eines Riechschwellenverlustes einschränken.

Yakirevitch et al. schlossen in eine zweiten Studie 21 Tumorpatienten unter Chemotherapie mit Cisplatin ein, um das Identifikationsvermögen von Duftstoffen zu messen [Yakirevitch et al. 2005]. An der Studie nahmen Männer wie Frauen mit vielen verschiedenen Diagnosen teil: Ösophaguskarzinom, Bronchialkarzinom, CUP, Melanom und metastatisches Seminom. Die Messungen erfolgten vor, während und 2-3 Monate nach dem Start der Chemotherapie. Die jeweiligen Messungen erfolgten bis ca. drei Wochen nach der letzten Cisplatingabe.

Zu folgendem Resultat kamen Yakirevitch et al.: 10 Patienten hatten einen besseren Wert in der Identifikation von Duftstoffen bei der letzten Messung im Vergleich zu der Messung vor Chemotherapie, bei 20 Patienten (95,3 %) kam es zu keiner Abnahme des Identifikationsvermögens von Duftstoffen. Lediglich bei einem Patienten zeigte sich eine Abnahme des Identifikationsvermögens von 60 % nach der dritten Cisplatingabe.

Wahrscheinlich war auch in dieser Studie der Messzeitpunkt mit drei Wochen nach Cisplatingabe zu spät gewählt, um signifikante Schwankungen im Identifikationsvermögen registrieren zu können.

Eine Verbesserung der Werte in der Identifikation von Duftstoffen bei der letzten Messung im Vergleich zu der Messung vor Chemotherapie könnte auf einen Lerneffekt zurückgeführt werden. Insofern ist eine Schwellentestung zur Darstellung des peripheren Riechvermögens generell besser als die Testung der Duftidentifikation, die eher zentral beeinflusst ist.

In der hier vorgestellten Studie kam es zu einer Abnahme der Werte der Identifikation während und nach der Chemotherapie, allerdings waren die Werte der Identifikation weit weniger betroffen als die Werte der Diskrimination und vor allem die der Schwellenbestimmung.

Im Rahmen dieser Studie zeigte sich bereits vor der Chemotherapie ein, wenn auch nicht signifikant, aber tendenziell schlechteres Riechvermögen bei den älteren Tumorpatientinnen. Während und direkt nach der Chemotherapie war das Riechvermögen der älteren Patientinnen (46 - 71 Jahre) dann signifikant schlechter als das Riechvermögen der jüngeren Patientinnen (20 - 45 Jahren). Drei Monate nach der Chemotherapie erholte sich zwar in beiden Gruppen das Riechvermögen, aber auch hier war bei den Älteren das Riechvermögen minimal schlechter als bei den Jüngeren. Es ist bekannt, dass das Riechvermögen mit zunehmendem Alter abnimmt, was den deutlichen Unterschied vor und drei Monate nach Chemotherapie zwischen jüngeren und älteren Patientinnen erklärt [Hummel et al. 2007; Doty et al. 1984].

Der Grund warum bei älteren Patientinnen das Riechvermögen unter Chemotherapie mehr abnimmt als bei jüngeren Patientinnen liegt wahrscheinlich daran, dass mit zunehmendem Alter die Menge der olfaktorischen Rezeptorzellen abnimmt, die olfaktorischen Rezeptorzellen empfindlicher auf nervenschädigende Wirkstoffe reagieren und die Fähigkeit zur schnellen Erholung und Regeneration langsamer geht [Rawson 2006]. Folglich führt die Chemotherapie bei älteren Menschen hinsichtlich des Riechvermögens zu größeren Schäden

als bei jüngeren Patientinnen. Daher sollte man vor allem ältere Patientinnen bezüglich des Riechens besonders monitorieren.

Die Diagnose Mamma- oder Ovarialkarzinom sowie ein Zweitkarzinom in der Vorgeschichte wirkte sich nicht auf das Riechvermögen aus. Genau dies reflektieren auch subjektive Evaluationen über Riechveränderungen unter Chemotherapie bei unterschiedlichen Tumordiagnosen [Bernhardson et al. 2008; Lindley et al. 1999].

In einer Studie von Greene et al. konnte nachgewiesen werden, dass verschiedene Chemotherapeutika unterschiedliche Auswirkungen auf das Wohlbefinden von Patientinnen haben können. So verursachte beispielsweise Doxorubicin bei Mammakarzinompatientinnen deutlich mehr Nausea und Beschwerden im Alltagsleben als andere Chemotherapeutika [Greene et al. 1994]. Daher wurde in dieser Studie auch die Auswirkung von verschiedenen Chemotherapeutika auf das Riechvermögen der Patientinnen untersucht.

Letztlich konnte jedoch für das Riechvermögen kein signifikanter Unterschied bezüglich der jeweiligen Chemotherapie (CMF, anthracyclin-, taxan- oder platinhaltige Chemotherapie) nachgewiesen werden.

#### **4.4 Die Testung des Hörvermögens während und nach Chemotherapie**

Das Hörvermögen der Tumorpatientinnen wurde in dieser Studie als sog. „Positivkontrolle“ verwendet, denn in der Literatur ist mehrfach belegt, dass es sich bei Cisplatin und Carboplatin um ototoxische Wirkstoffe handelt.

Beispielsweise wurde in einer Studie von Kaufman und Arenberg eine Ototoxizität mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 33 % bei Patienten nachgewiesen, die einmalig eine Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> an Cisplatin erhalten hatten [Kaufman, Arenberg 1993].

Rademaker-Lakhai et al. publizierten, dass die meisten Patienten mit einer Cisplatin-Dosis über  $60 \text{ mg/m}^2$  an einem Hörverlust im Hochtonbereich litten [Rademaker-Lakhai et al. 2006] und auch Bokemeyer et al. beschrieben nach einer hohen kumulativen Dosis von Cisplatin von  $400 \text{ mg/m}^2$  eine Ototoxizität von 20 – 40 % [Bokemeyer et al. 1998]. Zu erwähnen ist jedoch auch ein Bericht von De Jongh et al., bei dem aufgrund einer wöchentlichen Gabe von Cisplatin mit  $70 - 85 \text{ mg/m}^2$  eine Hörstörung mit einer Inzidenz von nur 2,5 % angegeben wird [De Jongh et al. 2003]. Auch eine hochdosierte Carboplatintherapie kann die Hörfunktion auf ähnliche Weise schädigen wie die Gabe von Cisplatin [Wake et al. 1993; Van Warmerdam et al. 1996].

Zum einen sollten die Patientinnen in dieser Studie ihr Hörvermögen subjektiv einschätzen, zum anderen wurde das Hörvermögen mittels Reintonschwellenaudiogramm beurteilt.

Hierfür wurde die Hörschwelle vor, zur Halbzeit, direkt nach und drei Monate nach Chemotherapie simultan zur Änderung des Riechvermögens bestimmt. Dabei zeigte sich bei allen 87 Studienteilnehmerinnen kein signifikanter Einbruch beim Durchschnittswert der Hörschwellenkurve. Es wurde jedoch beobachtet, dass es tendenziell zu einer minimalen Verschlechterung der Hörschwellenkurve in allen Frequenzen während der Chemotherapie kam. Die Frequenzen im Tiefton- und Mitteltonbereich erholten sich drei Monate nach der Chemotherapie und kehrten wieder nahezu zu den Ausgangswerten zurück. Im Hochfrequenzbereich war diese Tendenz nicht eindeutig ersichtlich.

Nicht nur in der Cisplatingruppe wurden diese Beobachtungen gemacht, sondern auch in allen anderen Patientinnengruppen, die diverse andere chemotherapeutische Substanzen erhalten hatten. In unserer Studie betrug die Einzeldosis an Cisplatin  $40 \text{ mg/m}^2$ .

Vergleicht man dies mit Werten in der Literatur, war es erst bei deutlich höheren Dosierungen zum Auftreten einer Ototoxizität gekommen, d.h. bei einer Einzeldosis von Cisplatin  $40 \text{ mg/m}^2$  scheint es sich um eine eher geringe Dosis zu handeln.

Zusammenfassend zeigte sich in der Cisplatingruppe ebenso wie bei allen anderen Patientinnen dieser Studie eine signifikante Reduktion des Riechvermögens während der Chemotherapie. Die Abnahme der Hörschwelle unter den verwandten Chemotherapeutika – auch Cisplatin und Carboplatin – war jedoch nur gering und regenerierte sich im Mittel- und Tief-tonbereich. Infolgedessen kann man gynäkologische Tumorpatientinnen, die von einer Angst vor Hörschäden durch Chemotherapie geplagt werden, zukünftig beruhigen. Es bedarf keiner Durchführung einer kontinuierlichen Hörschwellenprüfung vor, während und drei Monate nach einer Chemotherapie. Dies gilt für die zehn genannten Chemotherapieschemata in Tabelle 3 (Seite 25 und 26), einschließlich der platinhaltigen Chemotherapieschemata.

#### **4.5 Die Testung des Schmeckvermögens während und nach Chemotherapie**

Von Sabina Fritz, geb. Berktold, einer weiteren Doktorandin innerhalb der gleichen Arbeitsgruppe, wurde das Schmeckvermögen unter Chemotherapie im gleichen Patientengut und zu den gleichen Messzeitpunkten getestet. Wie beim Riechvermögen verschlechterte sich das Schmeckvermögen der Tumorpatientinnen durch die Chemotherapie signifikant und erholte sich drei Monate nach Ende der Chemotherapie wieder fast vollständig. Am stärksten betroffen war hierbei die Schmeckqualität „salzig“. Auch hier gilt, dass sich Schmeckrezeptorzellen etwa alle zehn Tage (in Ratten) erneuern [Farbman 1980]. So werden durch Chemotherapeutika zerstörte Zellen ersetzt und das Schmeckvermögen kann sich erholen.

Bezüglich des Alters der Tumorpatientinnen konnte im Gegensatz zum Riechen beim Schmecken kein signifikanter Unterschied zwischen der jüngeren und älteren Gruppe aufgezeigt werden.

Obwohl sich auch der Schmecksinn im Alter tendenziell verschlechtert, ist der Einbruch des Schmeckvermögens im Alter nicht annähernd so deutlich wie der Einbruch des Riechvermögens [Coward 1989; Stevens et al. 1984; Stevens, Cain 1993].

Auch die Diagnose, bzw. das Vorhandensein eines Zweitkarzinoms wirkte sich, wie beim Riechvermögen, nicht auf die Schmeckfunktion während und nach Chemotherapie aus.

Bezüglich der verschiedenen Chemotherapieschemata zeigte sich beim Schmecken jedoch, dass es zu einem signifikant stärkeren Einbruch im Schmeckvermögen bei taxanhaltiger Chemotherapie kam. Dieses Ergebnis stand im Gegensatz zum Riechvermögen bei verschiedenen Chemotherapeutika. Es ist wahrscheinlich, dass das Schmeckvermögen durch Speichelmenge und Speichelzusammensetzung oder Medikamenteneinnahme stärker beeinflusst wird als das Riechvermögen.

#### **4.6 Folgen der reduzierten Funktionen und Therapievorschläge während einer Chemotherapie**

Die Chemotherapie ist ein elementarer Baustein in der Behandlung gynäkologischer Tumorpatientinnen (v.a. des Ovarial- und des Mammakarzinoms).

Da es derzeit neben Operation, Bestrahlung und antihormoneller Therapie keine Alternative zur Chemotherapie gibt, ist es wichtig, die Lebensqualität während der Chemotherapie so gut als möglich zu gestalten. Ein gesunder Appetit, der Genuss von Schokolade und Kaffee sowie der Spaß und der gesellschaftliche Aspekt beim gemeinsamen Essen sind für viele Frauen unabdingbar für das Erreichen einer hohen Lebensqualität.

Bedenkt man die Ergebnisse dieser Studie bezüglich des Riech- und Schmeckvermögens während einer Chemotherapie, stellt sich die Frage, wie man die Einschränkungen während einer Chemotherapie bessern kann.

Auf einen möglichen Vorteil durch den Einsatz von mehr Gewürzen oder Geschmacksverstärkern wurde bereits in mehreren Studien eingegangen, beispielsweise bei einer Untersuchung von Schiffman et al., an der 107 Tumorpatienten (Mamma- oder Lungenkarzinom) teilnahmen.

Während die erste Hälfte der Patienten lediglich eine Ernährungsberatung bekam, erhielt die zweite Hälfte zusätzlich zu einer Ernährungsberatung Geschmacksverstärker.

Anschließend mussten die beiden Gruppen einen, drei und acht Monate nach der Chemotherapie über ihr Riech- und Schmeckvermögen Auskunft geben. Die zweite Gruppe schien von der Verwendung zusätzlicher künstlicher Aromen durchaus zu profitieren. Sie schätzten ihr Riech- und Schmeckvermögen besser ein als die erste Gruppe, präsentierten einen besseren Ernährungszustand und erfreuten sich zudem einer besseren körperlichen Fitness [Schiffmann et al. 2007]. Folglich sollte man gerade älteren Tumorpatientinnen unter Chemotherapie empfehlen, ihre Nahrung mehr zu würzen, sowie ggf. natürliche und künstliche Aromen ins Essen zu geben [Schiffmann et al. 2007; Mathey et al. 2001] oder den Lebensmitteln kleine Mengen an Glutamat beizumengen [Prescott 2004; Yeomans et al. 2008].

Im Gegensatz dazu stehen Studien von Kremer et al. oder von Koskinen et al.: in deren Studien wurde bei älteren Menschen kein verstärktes Interesse für Lebensmittel mit künstlichen Aromen und folglich kein erhöhter Konsum festgestellt [Kremer et al. 2007; Koskinen et al. 2003]. Diese widersprüchlichen Studienergebnisse erlauben derzeit keine einheitliche Empfehlung zur Verwendung von Geschmacksverstärkern.

Lebensmittel nicht zu pürieren, wäre eine weitere Maßnahme, um mehr Freude am Essen zu gewinnen. Der gesamte Vorgang der Nahrungsaufnahme ist von Anfang bis Ende ein multisensorisches Erlebnis. Noch vor dem eigentlichen Verzehr untersucht man die Nahrung nach Farbe und Form, anschließend führt das Abbeißen und Kauen zu typischen Geräuschen und dann alarmiert eine individuelle Lebensmittelstruktur den Nervus trigeminus in der Mundhöhle [Schiffmann 1977]. Weniger als die Hälfte der Patienten, die püriertes Essen bekamen, konnte korrekt wiedergeben, was sie im Detail verspeist hatten. Daher sollte nicht-püriertem Essen definitiv der Vorzug gegeben werden. Außerdem wäre es hilfreich, bei der Lebensmittelwahl unterschiedliche Konsistenzen abzuwechseln.

Desweiteren sollten eher Nahrungsmittel mit rauer Oberfläche verzehrt werden, denn auf diese Weise wird der trigeminale Sinn beansprucht.

Je länger eine Nahrungsmittel im Mund verweilt und angewärmt wird, und je kräftiger ein Nahrungsmittel durch Kauen und Zungenbewegungen zerkleinert wird, desto mehr Aromastoffe werden aus den Lebensmitteln freigesetzt und vervielfachen das „Schmeckerlebnis“.

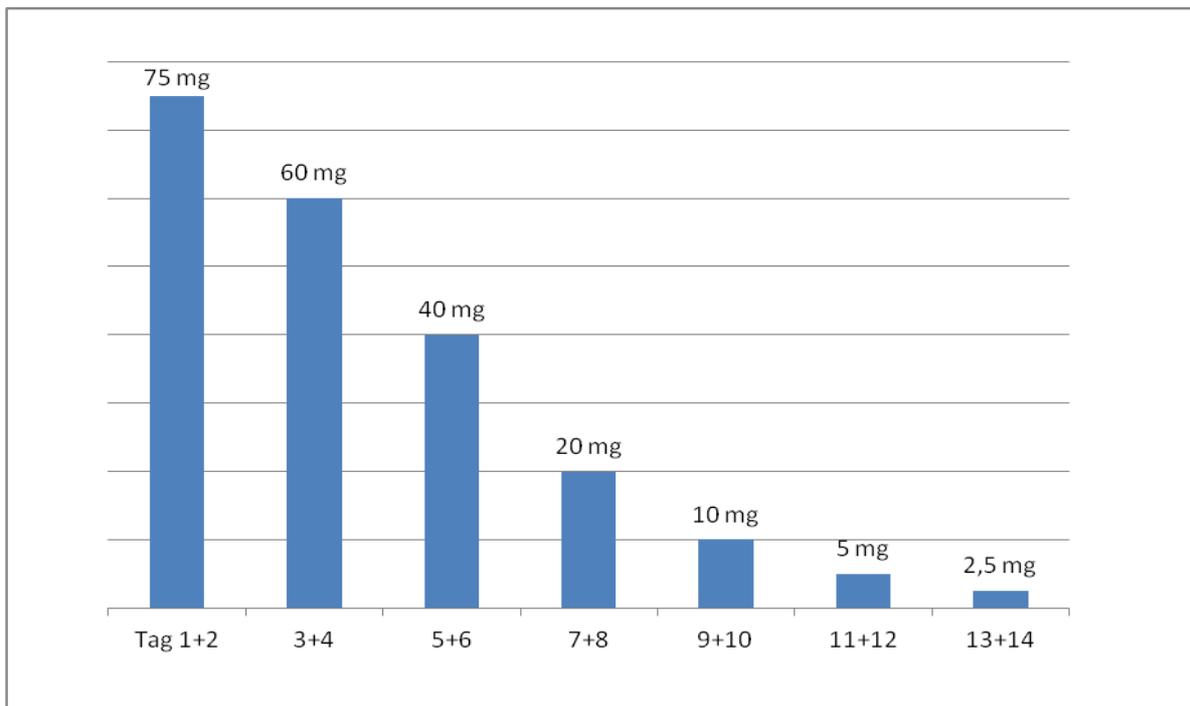
Ein ähnlicher Effekt wird erreicht, indem man während des Essens den Kopf nach vorne kippt. Durch das Essen mit gesenktem Kopf fällt die Uvula nach vorne und erweitert den retronasalen Raum. Wegen dieser Öffnung erreichen mehr Duftmoleküle das Riechepithel und multiplizieren wiederum das „Schmeckerlebnis“.

Selbstverständlich dürfen auch lokale Erkrankungen, die durch die Tumorerkrankung an sich oder durch deren Therapie ausgelöst werden, nicht übersehen werden. Daher ist es wichtig, orale Komplikationen, die den Verzehr von Nahrung erschweren, wie beispielsweise eine lokale Infektion im Mundraum oder eine Mukositis, umgehend zu erkennen und zu behandeln. Eventuell kann durch Zufügen von Glutamin zur Nahrung die Behandlung einer Mukositis unterstützt werden [Peterson et al. 2007], jedoch konnte dadurch keine Verbesserung des Schmeckvermögens unter einer taxanhaltigen Chemotherapie erreicht werden [Strasser et al. 2008].

Ein typisches Verhalten von Patienten/ innen, die unter Riech- und Schmeckstörungen während der Chemotherapie leiden, ist der Konsum von übermäßig viel Zucker oder Salz, um das eingeschränkte Riech- und Schmeckvermögen zu bessern. Die betroffenen Patienten sollten unbedingt über die negativen Auswirkungen von vermehrtem Süßen und Salzen aufgeklärt werden. So können das übermäßige Süßen langfristig die Ausbildung eines Diabetes mellitus und das übermäßige Salzen die Entstehung einer Hypertonie fördern.

Falls es im Rahmen der Erkrankung und der gewählten Therapie zu vertreten ist, kann bei besonders stark betroffenen Patientinnen der Versuch gewagt werden, die Abnahme des Riechvermögens durch ein orales Cortisonschema zu verbessern (beispielsweise beginnend mit 75 mg Prednisolon in absteigendem Schema über 14 Tage (Abbildung 28).

**Abbildung 28: Orale Einnahme von Prednisolon in absteigender Dosierung über zwei Wochen**



Letztendlich darf bei allen Therapieversuchen ein ganz simples Vorgehen nicht vergessen werden. Es sollte sich die Zeit genommen werden, um die betroffenen Tumorpatientinnen im Gespräch darüber in Kenntnis zu setzen, dass sich ihre Sinneswahrnehmungen bezüglich des Riechens und Schmeckens spätestens drei Monate nach Chemotherapie wieder annähernd komplett erholen werden. Das Wissen um die Wiederherstellung des Riech- und Schmeckvermögens sollte dazu beitragen, dass schlechte und unangenehme Erfahrungen während der Chemotherapie von den Patientinnen besser akzeptiert werden können.

Trotzdem muss den oben genannten Therapieanschlagen Beachtung geschenkt werden, denn eine Aversion gegen bestimmte Lebensmittel hält meist länger an als manch andere Nebenwirkungen der Chemotherapie [Berglund et al. 1991].

Das Hörvermögen ändert sich unter der Chemotherapie nicht signifikant, daher ist die Durchführung eines Hörscreenings vor, während und drei Monate nach der Chemotherapie bei gynäkologischen Tumorpatientinnen nicht nötig.

An dieser Stelle können Zeit, Geld und Ressourcen gespart und den Patientinnen der evtl. anstrengende Weg zur Klinik abgenommen werden.

## 5. Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie wurden erstmals 87 gynäkologische Tumorpatientinnen (davon 69 Mammakarzinompatientinnen und 12 Ovarialkarzinompatientinnen) qualitativ und quantitativ bezüglich ihres Riech- und Hörvermögens vor, während, direkt nach und drei Monate nach Chemotherapie getestet.

Diese Patientinnen wurden zum einen subjektiv mittels visueller Analogskala nach ihrem Riech- und Hörvermögen befragt, zum anderen wurde das Riechvermögen mittels des gut validierten „Sniffin‘ Stick“ - Testverfahrens und das Hörvermögen mittels Reintonaudiogramm geprüft.

Um eine klare Vergleichbarkeit zu erhalten, wurden nur Frauen und ausschließlich gynäkologische Tumorerkrankungen zu gleichen Therapieabschnitten einbezogen und nicht wie in früheren Studien verschiedene Geschlechter, Tumordiagnosen und Therapiestadien miteinander verglichen.

Auf einer VAS von 0 – 100 (0 = Anosmie „nein, ich rieche nichts“ – 100 = Hyperosmie „ja, ich rieche sehr gut“) gaben die Patientinnen ihr Riechvermögen vor Chemotherapie mit  $85,9 \pm 19,6$  und drei Monate nach abgeschlossener Chemotherapie mit  $85,7 \pm 19,8$  an.

Auf einer VAS von 0 – 100 (0 = Taubheit „nein, ich höre nichts“ – 100 = Hyperakusis „ja, ich höre sehr gut“) gaben die Patientinnen ihr Hörvermögen vor Chemotherapie mit  $83,0 \pm 17,2$  und drei Monate nach abgeschlossener Chemotherapie mit  $84,8 \pm 16,7$  an.

Um diese subjektive Einschätzung der Patientinnen zu prüfen, wurden die Werte der Riech- und Hörtestung herangezogen. Dabei zeigte sich während und nach der Chemotherapie ein signifikanter Einbruch im Riechvermögen, der sich drei Monate nach Chemotherapie nahezu komplett erholte. Ältere Patientinnen (46 – 71 Jahre) waren von diesem Einbruch signifikant stärker betroffen als jüngere Patientinnen (20 – 45 Jahre).

Die Diagnose Mammakarzinom versus Ovarialkarzinom, das Chemotherapieschemata (Cis-/Carboplatin versus non-platinhaltige Chemotherapie) sowie ein Zweitkarzinom in der Vorgeschichte wirkte sich nicht auf das Riechvermögen unter Chemotherapie aus.

Das Hörvermögen hingegen war zu allen Messzeitpunkten nicht signifikant verändert. Es zeigte sich zwar tendenziell ein Einbruch der Hörschwelle, der sich in den mittleren und tiefen Frequenzen erholte, dieser Einbruch war jedoch kleiner als 5 dB und somit klinisch nicht relevant.

Interessanterweise zeigten Mamma- und Ovarialkarzinompatientinnen vor Chemotherapie im Vergleich zu Normwerten zwar erhöhte Werte bei der Duftidentifikation und Duftdiskrimination, nicht aber im Wert der Schwellenbestimmung. Geht man davon aus, dass der Schwellenwert am ehesten die periphere Riechfunktion widerspiegelt, scheint das Riechvermögen in diesem Patientengut im Vergleich zu Normdaten nicht verringert.

Allerdings bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen T-Stadium bei Mammakarzinompatientinnen und Riechvermögen. Patientinnen mit einem höheren T-Stadium hatten vor Chemotherapie ein schlechteres Riechvermögen. Insgesamt gesehen scheint es daher wichtig, das Riechvermögen gerade von älteren Patientinnen und solchen mit höherem T-Stadium genau zu kontrollieren und engmaschig zu begleiten.

Ein herabgesetztes Riechvermögen hat Auswirkungen auf die Freude am Essen und führt häufig zu Malnutrition. Entweder verlieren Patientinnen durch mangelnde Freude am Essen an Gewicht oder aber sie nehmen durch vermehrtes Süßen und Salzen zur Anregung des Schmeckvermögens an Gewicht zu. Dies bedingt zudem ein erhöhtes Risiko an Diabetes mellitus oder an einer Hypertonie zu erkranken.

In einer Zeit, in der Chemotherapien die Lebenszeit von Tumorpatientinnen deutlich verlängern können, spielt gerade die Lebensqualität unter Chemotherapie eine enorme Bedeutung.

Diese Arbeit zeigt, wie wichtig eine Riechtestung vor und während Chemotherapie ist, um rechtzeitig therapeutisch bei starkem Verlust des Riechvermögens einschreiten zu können.

Hierbei kommt der ärztlichen Aufklärung eine enorme Bedeutung zuteil: auf der einen Seite sollte man die Aufmerksamkeit der Patientinnen auf mögliche Symptome, wie Appetitverlust (gefolgt von Gewichtsabnahme) richten, um diese früh genug zu erkennen und Therapien rechtzeitig einleiten zu können. Auf der anderen Seite sollte man die Patientinnen beruhigen, indem man auf die Erholung der Riechfunktion nach Beendigung der Chemotherapie hinweist. Die Messresultate drei Monaten nach Chemotherapie können den Patientinnen Hoffnung geben und Trost spenden, denn allein das Wissen darum kann bewirken, dass die Beschwerden während dieser ohnehin belastenden Lebensphase besser toleriert werden können.

Bezüglich des Hörvermögens verdeutlicht diese Studie, dass gynäkologische Tumorpatientinnen mit den derzeit gängigen Chemotherapieschemata während und drei Monate nach Chemotherapie keiner reintonaudiologischen Prüfung bedürfen. Dies spart zum einen Zeit und Aufwand für Arzt und Patientinnen. Zum anderen sollte das Resultat der Studie betroffene Patientinnen beruhigen, zumal sich Hörzellen nicht regenerieren könnten.

## 6. Literaturverzeichnis

Ames HG, Gee MI, Hawrysh ZJ: Taste perception and breast cancer: evidence of a role for diet. In: Journal of the American Dietetic Association, Jg. 93, S. 541-546, 1993

Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JD, Sobel N: Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. In: Nature Neuroscience, Jg. 6, S. 196-202, 2003

Araneda RC, Kini AD, Firestein S: The molecular receptive range of an odorant receptor. In: Nature Neuroscience, Jg. 3, S. 1248-1255, 2000

Arnold W, Steinbach S (2004) Physiologie des Geruchssinns. In: „HNO-Fortbildung Riechstörungen – Differentialdiagnose und Behandlungsmöglichkeiten“. Online-Kurs der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Klinikums Rechts der Isar, TU München (Online verfügbar unter: [http://hnoinfo.com/fb/fb0405arnold/phy\\_top.html](http://hnoinfo.com/fb/fb0405arnold/phy_top.html)), Stand: 25.04.2012

Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS, Hummel T: The influence of olfactory loss on dietary behaviors. In: The Laryngoscope, Jg. 118, S. 135-144, 2008

Axel R: The molecular logic of smell. In: Scientific American, S. 130-137, 1995

Berglund G, Bolund C, Fornander T, Rutqvist Lars Erik, Sjöden PO: Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. In: European journal of cancer (Oxford, England), Jg. 27, S. 1075-1081, 1991

Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE: Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: a qualitative interview study. In: Journal of Pain and Symptom Management, Jg. 34, S. 403-412, 2007

Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE: Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. In: Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, Jg. 16, S. 275-283, 2008

Berteretche MV, Dalix AM, d'Ornano AM Cesar, Bellisle F, Khayat D, Faurion A: Decreased taste sensitivity in cancer patients under chemotherapy. In: Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, Jg. 12, S. 571-576, 2004

Boenninghaus HG, Lenarz T: Ohr – Anatomie und Physiologie + Nase, Nebenhöhlen und Gesicht – Anatomie und Physiologie. In: „Hals-Nasen-Ohrenheilkunde“, Springer-Verlag Heidelberg, 13. Auflage, S. 6-25 + S. 129-130, 2007

Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kanz L: Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. In: British journal of cancer, Jg. 77, S. 1355-1362, 1998

Bossola M, Cadoni G, Bellantone R, Carriero C, Carriero E, Ottaviani F, Borzomati D, Tortorelli A, Doglietto GB: Taste intensity and hedonic responses to simple beverages in gastrointestinal cancer patients. In: Journal of Pain and Symptom Management, Jg. 34, S. 505-512, 2007

Brothag A, Kia T, Schaps KP, Sperling JM, Wieting J: Physiologie – Chemische Sinne. In: „Physikum EXAKT - Das gesamte Prüfungswissen in einem Band“. Abdolvahab-Emminger H (Hrsg.), Thieme-Verlag Stuttgart New York, 3. vollständig überarbeitete Auflage, S. 665-671, 2003

Buck L, Axel R: A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. In: Cell, Jg. 65, S. 175-187, 1991

Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T: Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. In: NeuroImage, Jg. 42, S. 498-502, 2008

Calhoun-Haney R, Murphy C: Apolipoprotein epsilon 4 is associated with more rapid decline in odor identification than odor threshold or Dementia rating scale scores. In: Brain and cognition, Jg. 58, S. 178-182, 2005

Carson JS, Gormican A: Taste acuity and food attitudes of selected patients with cancer. In: Journal of the American Dietetic Association, Jg. 70, S. 361-365, 1977

Cowart BJ: Relationships between taste and smell across the adult life span. In: Annals of the New York Academy of Sciences, Jg. 561, S. 39-55, 1989

De Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg ME, van den Bent MJ, Planting AS, Graveland WJ, Stoter G, Verweij J: Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. In: British journal of cancer, Jg. 88, S. 1199-1206, 2003

DeWys WD, Walters K: Abnormalities of taste sensation in cancer patients. In: Cancer, Jg. 36, S. 1888-1896, 1975

Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L: Smell identification ability: Changes with age. In: Science, Jg. 226, S. 1441-1443, 1984

Duffy VB, Backstrand JR, Ferris AM: Olfactory dysfunction and related nutritional risk in free-living, elderly women. In: Journal of the American Dietetic Association, Jg. 95, S. 879-884, 1995

Eibenstein A, Fioretti AB, Simaskou MN, Sucapane P, Mearelli S, Mina C, Amabile G, Fusetti M: Olfactory screening test in mild cognitive impairment. In: Neurological sciences, Jg. 26, S. 156-160, 2005

Engel J, Schrodi S, Schubert-Fritschle G, Stöckl D: Epidemiologie. In: „Tumorzentrum München: Manual Mammakarzinome“, Bauerfeind I (Hrsg.), Zuckschwerdt-Verlag München, 12. überarbeitete Auflage, S. 1-3, 2009

Farbman AI: Renewal of taste bud cells in rat circumvallate papillae. In: Cell and tissue kinetics, Jg. 13, S. 349-357, 1980

Feron F, Perry C, McGrath JJ, Mackay-Sim A: New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. In: Archives of otolaryngology - head & neck surgery, Jg. 24, S. 861-866, 1998

Firestein S: How the olfactory system makes sense of scents. In: Nature, Jg. 413, S. 211-218, 2001

Fritz Sabina, geb. Berktold: Dissertationsschrift, Technische Universität München, 2012

Greene D, Nail LM, Fieler VK, Dudgeon D, Jones LS: A comparison of patient-reported side effects among three chemotherapy regimens for breast cancer. In: Cancer practice, Jg. 2, S. 57-62, 1994

Grindel CG, Cahill CA, Walker M: Food intake of women with breast cancer during their first six month of chemotherapy. In: Oncology nursing forum, Jg. 16, S. 401-407, 1989

Hansel DE, Eipper BA, Ronnett GV: Neuropeptide Y functions as a neuroproliferative factor. In: Nature, Jg. 410, S. 940-944, 2001

Harbeck N, Heywang-Köbrunner S: Veränderungen und Tumoren der Mamma. In: „Gynäkologie und Geburtshilfe“. Kiechle M (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag München Jena, 1. Auflage, S. 560-561, 2007

Hatt H: Geschmack und Geruch. In: „Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie“. Schmidt RF, Lang F, Thews G (Hrsg.), Springer-Verlag Heidelberg, 29. Auflage, S. 415-422, 2005

Holmes S: Food avoidance in patients undergoing cancer chemotherapy. In: Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, Jg. 1, S. 326-330, 1993

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. In: European archives of oto-rhinolaryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS), Jg. 264, S. 237-243, 2007

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. In: *Chemical Senses*, Jg. 22, S. 39-52, 1997

Jenkins PM, McEwen DP, Martens JR: Olfactory cilia: linking sensory cilia function and human disease. In: *Chemical Senses*, Jg. 34, S. 451-464, 2009

Jones-Gotman M, Zatorre RJ: Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. In: *Neuropsychologia*, Jg. 26, S. 387-400, 1988

Kamath S, Booth P, Lad TE, Kohrs MB, McGuire WP: Taste thresholds of patients with cancer of the oesophagus. In: *Cancer*, Jg. 52, S. 386-389, 1983

Kaufman, Arenberg I: *Dizziness and balance disorder: an interdisciplinary approach*. New York, NY, Kugler, 1993

Klimek L, Hummel T, Moll B, Kobal G, Mann WJ: Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. In: *The Laryngoscope*, Jg. 108, S. 111-114, 1998

Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S: ‚Sniffin sticks‘: screening of olfactory performance. In: *Rhinology*, Jg. 34, S. 222-226, 1996

Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T: Multi-center investigation of 1036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination and olfactory thresholds. In: *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS)*, Jg. 257, S. 205-211, 2000

Koskinen S, Kälviäinen N, Tuorila H: Flavor enhancement as a tool for increasing pleasantness and intake of a snack product among the elderly. In: *Appetite*, Jg. 41, S. 87-96, 2003

Kratskin IL, Belluzzi O: Anatomy and neurochemistry of the olfactory bulb. In: Handbook of Olfaction and Gustation. Doty L. (Ed.), 2nd rev. and exp. Ed. New York, 2003

Kremer Stefanie, Bult Johannes HF, Mojet Jos, Kroeze Jan HA: Food perception with age and its relationship to pleasantness. In: Chemical Senses, Jg. 32, S. 591-602, 2007

Lehrer S, Levine E, Bloomer WD: Abnormally diminished sense of smell in women with oestrogen receptor positive breast cancer. In: Lancet, Jg. 2, S. 333, 1985

Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G: Anterior distribution of human olfactory epithelium. In: The Laryngoscope, Jg. 110, S. 417-421, 2000

Lindley C, McCune JS, Thomason TE, Lauder D, Sauls A, Adkins S, Sawyer WT: Perception of chemotherapy side effects cancer versus noncancer patients. In: Cancer practice, Jg. 7, S. 59-65, 1999

Malnic B, Godfrey PA, Buck LB: The human olfactory receptor gene family. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Jg. 101, S. 2584-2589, 2004

Mathey MF, Siebelink E, de Graaf C, Van Staveren WA: Flavor enhancement of food improves dietary intake and nutritional status of elderly nursing home residents. In: The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, Jg. 56, S. 200-205, 2001

Mattes RD, Cowart BJ: Dietary assessment of patients with chemosensory disorders. In: Journal of the American Dietetic Association, Jg. 94, S. 50-56, 1994

Mattes RD, Cowart BJ, Schiavo MA, Arnold C, Garrison B, Kare MR, Lowry LD: Dietary evaluation of patients with smell and/ or taste disorders. In: The American journal of clinical nutrition, Jg. 51, S. 233-240, 1990

Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP: Human olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. In: Annals of the New York Academy of Sciences, Jg. 855, S. 708-715, 1989

Menco BP, Morrison EE: Morphology of the mammalian olfactory epithelium: form, fine structure, function and pathology. In: Handbook of olfaction and gustation. Doty L (Ed), 2nd rev. and exp. Ed. New York, 2003

Menco BP: Ultrastructural studies on membrane, cytoskeletal, mucous and protective compartments in olfaction. In: Microscopy research and technique, Jg. 22, S. 215-224, 1992

Moberg PJ, Agrin R, Gur RE, Gur RC, Turetsky BI, Doty RL: Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. In: Neuropsychopharmacology, Jg. 21, S. 325-340, 1999

Monatani G, Tonelli S, Elsaesser R, Payson J, Tirindelli R: Neuropeptid Y in the olfactory microvillar cells. In: The European journal of neuroscience, Jg. 24, S. 20-24, 2006

Moon C, Ronnett GV: Molecular Neurobiology of olfactory transduction. In: Handbook of olfaction and gustation, Doty L (Ed), 2nd rev. and exp. Ed. New York, 2003

Mossman KL, Henkin RI: Radiation-induced changes in taste acuity in cancer patients. In: International journal of radiation oncology, biology, physics, Jg. 4, S. 663-670, 1978

Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AFP, Hummel T, Kobal G: Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". In: Rhinology, Jg. 41, S. 2-6, 2003

Müller A, Landis BN, Platzbecker U, Holthoff V, Frasnelli J, Hummel T: Severe chemotherapy-induced parosmia. In: American journal of rhinology, Jg. 20, S. 485-486, 2006

Murphy C, Cain WS, Bartoshuk LM: Mutual action of taste and olfaction. In: Sensory Processes, Jg.1, S. 204-211, 1977

Ovesen L, Hannibal J, Sorensen M: Taste thresholds in patients with small-cell lung cancer. In: Journal of cancer research and clinical oncology, Jg. 117, S. 70-72, 1991

Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd: Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracyclin-based chemotherapy. In: *Cancer*, Jg. 109, S. 322-331, 2007

Pingle SC, Matta JA, Ahern GP: Capsaicin receptor: TRPV1 a promiscuous TRP channel. In: *Handbook of experimental pharmacology*, Jg. 179, S. 155-171, 2007

Prescott J: Effects of added glutamate on liking for novel food flavors. In: *Appetite*, Jg. 42, S. 143-150, 2004

Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, Beijnen JH, Simis YJ, van Zandwijk N, Schellens JH: Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 24, S. 918-924, 2006

Rawson NE: Olfactory loss in aging. In: *Science of aging knowledge environment: SAGE KE*, Jg. 2006, H. 5, S. pe6, 2006

Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T: Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, Jg. 116, S. 436-439, 2006

Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T: Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope*, Jg. 116, S. 901-905, 2006

Rombaux P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T: Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. In: *American journal of rhinology*, Jg. 22, S. 598-601, 2008

Rybak LP: Mechanismus of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. In: *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, Jg. 15, S. 364-369, 2007

Schiffmann SS: Food recognition by the elderly. In: *Journal of gerontology*, Jg. 32, S. 586-592, 1977

Schiffmann SS, Sattely-Miller EA, Taylor EL, Graham BG, Landerman LR, Zervakis J: Combination of flavor enhancement and chemosensory education improves nutritional status in older cancer patients. In: The journal of nutrition, health & aging, Jg. 11, S. 439-454, 2007

Settle RG, Quinn MR, Kare MR: Report to National Institutes of Health, Bethesda, MD. Meeting on gustatory evaluation of cancer patients. Aug 4 1978, (Contract NO1-CP-65791)

Silbernagl S, Despopoulos A: Zentralnervensystem und Sinne. In: „Taschenatlas der Physiologie“, Thieme-Verlag Stuttgart New York, 6. korrigierte Auflage, S. 362-368 + S. 340, 2003

Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T: Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. In: Neuron, Jg. 39, S. 701-711, 2003

Statistisches Bundesamt Deutschland (2010): Gesundheit/ Todesursachen (Online verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Aktuell.html?nn=50808>), Stand: 26.04.2012

Steinbach S, Hundt W, Zahnert T: Der Riechsinn im alltäglichen Leben. In: CME-Fortbildung, Jg. 84, S. 2, 2008 (Online verfügbar unter: <http://www.online-zfa.de/media/archive/2008/08/10.1055-s-0028-1082074.pdf>), Stand: 26.04.2012

Steinbach-Hundt Silke: Habilitationsschrift, Philipps-Universität Marburg, 2010

Stevens JC, Bartoshuk LM, Cain WS: Chemical senses and aging: taste versus smell. In: Chemical senses, Jg. 9, S. 167-179, 1984

Stevens JC, Cain WS: Changes in taste and flavour in aging. In: Critical reviews in food science and Nutrition, Jg. 33, S. 27-37, 1993

Strasser F, Demmer R, Böhme C, Schmitz SF, Thuerlimann B, Cerny T, Gillessen S: Prevention of docetaxel- or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with oral glutamine: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. In: The oncologist, Jg. 13, S. 337-346, 2008

Suzuki Y, Takeda M, Farbman AI: Supporting cells as phagocytes in the olfactory epithelium after bulbectomy. In: The Journal of comparative neurology, Jg. 376, S. 509-517, 1996

Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T: Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. In: Archives of otolaryngology – head & neck surgery, Jg. 128, S. 635-641, 2002

Thompson DA, Campbell RG, Bennet JM: Report to National Institutes of Health, Bethesda, MD. Meeting on gustatory evaluation of cancer patients. Aug 4 1978 (Contract NO1-CP-65833)

Toth J, Temmel AF: Medikamentöse Therapie von Riechstörungen. In: Laryngo- rhinotologie, Jg. 83, S. 124-132, 2004

Trant AS, Serin J, Douglass HO: Is taste related to anorexia in cancer patients? In: The American journal of clinical nutrition, Jg. 36, S. 45-58, 1982

Uhl B: Maligne Veränderungen – Mammakarzinom. In: „Gynäkologie und Geburtshilfe compact“. Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung, Thieme-Verlag Stuttgart - New York, 4. komplett aktualisierte Auflage, S.715, 2010

Van Warmerdam LJ, Rodenhuis S, van der Wall E, Maes RA, Beijnen JH: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of carboplatin administered in a high-dose combination regimen with thiotepa, cyclophosphamide and peripheral stem cell support. In: British journal of cancer, Jg. 73, S. 979-984, 1996

Vriens J, Nilius B, Vennekens R: Herbal compounds and toxins modulating TRP channels. In: Current Neuropharmacology, Jg. 6, S. 79-96, 2008

Wake M, Takeno S, Ibrahim D, Harrison R, Mount R: Carboplatin ototoxicity: an animal model. In: The journal of laryngology and otology, Jg. 107, S. 585-589, 1993

Witt M, Hansen A: Strukturell und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: „Riech- und Schmeckstörungen“. Hummel Thomas, Welge-Lüssen A (Hrsg). Thieme-Verlag Stuttgart, S. 11-26, 2008

World Health Organisation (2012): Cancer – The problem. (Online verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>), Stand: 29.04.2012

Yakirevitch A, Talmi YP, Baram Y, Weitzen R, Pfeffer MR: Effects of cisplatin on olfactory function in cancer patients. In: British journal of cancer, Jg. 92, S. 1611-1613, 2005

Yeomans MR, Gould NJ, Mobini S, Prescott J: Acquired flavor acceptance and intake facilitated by monosodium glutamate in humans. In: Physiology & behavior, Jg. 93, S. 958-966, 2008

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL: Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes: normative data across decades. In: Annals of the New York Academy of Sciences, Jg. 855, S. 546-555, 1998

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Kroger H, Doty RL: Posttraumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. Academic radiology, Jg. 6, S. 264-272, 1999

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL: Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. In: AJNR. American journal of neuroradiology, Jg. 17, S. 1171-1179, 1996

Zenner HP: Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen. In: „Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie“. Schmidt RF, Lang F, Thews G (Hrsg.), Springer-Verlag Heidelberg, 29. Auflage, S. 337-345, 2005

Zhao H, Ivic L, Otaki JM, Hashimoto M, Mikoshiba K, Firestein S: Functional expression of a mammalian odorant receptor. In: Science, Jg. 279, S. 237-242, 1998

## 7. Abkürzungsverzeichnis

|             |   |
|-------------|---|
| <b>CUP</b>  | Carcinoma of Unknown Primary                                  |
| <b>DIS</b>  | Wert für die Diskrimination von Düften                        |
| <b>ER+</b>  | Östrogen-Positiv  |
| <b>ER -</b> | Östrogen-Negativ  |
| <b>GBC</b>  | Kugelförmige Basalzellen                                      |
| <b>HBC</b>  | Horizontale Basalzellen                                       |
| <b>Her2</b> | Herceptinstatus   |
| <b>ID</b>   | Wert für die Identifikation von Düften                        |
| <b>OBP</b>  | Odorant-Binding-Protein                                       |
| <b>OR</b>   | Olfaktorischer Rezeptor                                       |
| <b>ORN</b>  | Olfaktorisches Rezeptorneuron                                 |
| <b>PR+</b>  | Progesteron-Positiv   |
| <b>PR -</b> | Progesteron-Negativ   |
| <b>SDI</b>  | Addition aus Identifikation, Diskrimination und Schwellenwert |
| <b>THR</b>  | Schwellenwert von n-Butanol                                   |
| <b>TRP</b>  | Transient Rezeptor Potential                                  |
| <b>VAS</b>  | Visuelle Analogskala  |

## 8. Publikationsverzeichnis

1.) Journal of Clinical Oncology. 2009 Apr 10; 27 (11): 1899-905. Epub 2009 Mar 16.

Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies.

Steinbach S, Hummel T, **Böhner C**, Berktold S, Hundt W, Kriner M, Heinrich P, Sommer H, Hanusch C, Prechtel A, Schmidt B, Bauerfeind I, Seck K, Jacobs V, Schmalfeldt B, Harbeck N. (Impact 2009: 17.157)

2.) Supportive Care in Cancer. 2010 Jun; 18(6): 707-13. Epub 2009 Jun 3.

Gustatory and olfactory function in breast cancer patients.

Steinbach S, Hundt W, Zahnert T, Berktold S, **Böhner C**, Gottschalk N, Hamann M, Kriner M, Heinrich P, Schmalfeldt B, Harbeck N. (Impact 2009: 2.340)

3.) Archives of Gynecology and Obstetrics. 2012 Aug; 286(2): 473-80. Epub 2012 Apr 6.

Effect of platinum-containing chemotherapy on olfactory, gustatory and hearing function in ovarian-cancer patients.

Steinbach S, Hundt W, Schmalfeldt B, **Böhner C**, Berktold S, Wolf P, Harbeck N. (Impact 2011: 1.277)

4.) Breast Care (Basel). 2013 Aug; 8(4): 276-81. Epub 2013 Aug 19.

Is routine audiometric evaluation necessary in gynaecologic tumorpatients undergoing chemotherapy?

Fasunla AJ, Harbeck N, Schmalfeldt B, Berktold S, **Böhner C**, Hundt W, Wolf P, Steinbach S. (Impact 2012: 0.68)

## 9. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Nadia Harbeck für die Überlassung des Themas der vorliegenden Studie, ihre zeitnahe Betreuung und wertvollen Ratschläge.

Ebenso bedanke ich mich herzlich bei Frau Privatdozentin Dr. med. Silke Steinbach-Hundt für ihre grenzenlose Geduld und ihr großes Engagement.

Desweiteren bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Marion Kiechle für die Möglichkeit diese Dissertation in ihrer Abteilung erstellen zu dürfen und bei Frau Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt für ihr Vertrauen in meine Arbeit.

Ich danke auch Frau Petra Wolf für die statistische Auswertung der gesammelten Daten.

Ich danke Frau Sabina Fritz, geb. Berktold, die mich in der Arbeitsgruppe unterstützt hat. Sie ist mir eine gute Freundin geworden.

Ein besonderer Dank gilt dem Personal aller teilnehmenden Kliniken und Praxen und natürlich den Patientinnen selbst für ihr begeistertes Mitwirken an der Studie.

Vor allem aber bedanke ich mich von Herzen bei den wichtigsten Menschen in meinem Leben. Danke meinen Eltern, meiner Schwester Johanna und meinem Lebenspartner Franzi für ihr großes Verständnis und ihre bedingungslose Liebe. Ohne ihren Zuspruch hätte ich die notwendige Kraft für die Erstellung dieser Arbeit wohl nicht aufbringen können.

## 10. Lebenslauf

### Christina Maria Böhner

#### Persönliche Angaben

Geboren am 21.03.1984 in Weilheim in Oberbayern  
Anschrift: Weindorferstr. 22  
82418 Murnau am Staffelsee  
Email: chrissib5@hotmail.com

#### Schulbesuch

1990 - 1994 Grundschole, Seehausen am Staffelsee  
1994 - 2003 St. Irmengard-Gymnasium, Garmisch-Partenkirchen  
Juni 2003 Abitur (Note 1,6)

#### Studium

Oktober 2003 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität München  
August 2005 Erfolgreich bestandene Ärztliche Vorprüfung (1. Staatsexamen)  
Oktober 2005 Beginn des klinischen Studiums der Humanmedizin an der Technischen Universität München  
November 2009 Erfolgreich bestandene Ärztliche Prüfung (2. Staatsexamen)

#### Praxiserfahrung

1 Monat Famulatur Unfallchirurgie - Unfallkrankenhaus, Murnau  
1 Monat Famulatur Gynäkologie - Universitätsklinikum rechts der Isar, München  
2 Monate Famulatur Innere Medizin/ Nephrologie - Praxis, Murnau  
2 Monate Studentische Hilfskraft - Dialysepraxis, Garmisch-Partenkirchen

Je 2 Monate ‚Praktisches Jahr‘:

Viszeralchirurgie – Universitätsklinikum rechts der Isar, München

Head and Neck Surgery – Universal College of London

Innere Medizin: Gastroenterologie – Universitätsklinikum rechts der Isar, München

Innere Medizin: Kardiologie – Deutsches Herzzentrum, München

Gynäkologie und Geburtshilfe – Universitätsklinikum rechts der Isar, München

#### Ärztliche Tätigkeit

seit Juni 2010 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Frauenklinik Garmisch-Partenkirchen