

Inauguraldissertation

**Sonographische Diagnostik und liposomale Therapie
des postradiogenen Sicca-Syndroms**

Verfasser:

Johannes Frieder Schukraft

Klinikum rechts der Isar

München, 2016



**Aus dem Fachbereich Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Poliklinik der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. H. A. Bier)**

**Sonographische Diagnostik und liposomale Therapie des
postradiogenen Sicca-Syndroms**

Johannes Frieder Schukraft

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.- Doz. Dr. A. Knopf

2. Univ.- Prof. Dr. H. A. Bier

Die Dissertation wurde am 21.12.2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.07.2016 angenommen.

	Seite:
Inhaltsverzeichnis:	I
1. Abkürzungsverzeichnis	III
2. Einleitung	1
2.1. Allgemein	1
2.2. Der Riechsinn	2
2.2.1. Einführung	2
2.2.2. Hedonik	4
2.2.3. Das trigeminale System	5
2.2.4. Das olfaktorische System	5
2.2.4.1. Regio olfactoria	5
2.2.4.2. N. olfactorius	7
2.2.4.3. Tractus olfactorius und zentrale Verschaltung	8
2.3. Der Schmecksinn	9
2.3.1. Einführung	9
2.3.2. Schmeckqualitäten	11
2.3.3. Das gustatorische System	12
2.3.3.1. Signaltransduktion	12
2.3.3.2. Afferente Schmeckbahn	13
2.3.4. Adaptation	15
2.3.5. Die Speicheldrüsen	15
2.4. Acoustic radiation force impulse (ARFI)	18
2.5. Liposomales Spray	19
2.6. Pathophysiologie	20
2.6.1. Pathophysiologie des olfaktorischen Systems	20
2.6.2. Pathophysiologie des gustatorischen Systems	21
2.6.3. Allgemeine radiotherapieassoziierte Störungen	22
2.6.3.1. Assoziierte Störungen des gustatorischen Systems bedingt durch Radiotherapie	23
2.6.3.2. Assoziierte Störungen des olfaktorischen Systems bedingt durch Radiotherapie	24
2.6.4. Allgemeine chemotherapieassoziierte Störungen	25
2.6.4.1. Assoziierte Störungen des gustatorischen Systems bedingt durch Chemotherapie	26
2.6.4.2. Assoziierte Störungen des olfaktorischen Systems bedingt durch Chemotherapie	27
2.7. Ziele der Studie	28
3. Material und Methodik	29
3.1. Studienaufbau	29
3.2. Beschreibung des Studienkollektivs	30
3.3. Einschlusskriterien	33
3.4. Ausschlusskriterien	33
3.5. Anamnesebogen	33
3.6. Fragebogen	34
3.7. Psychophysische Messung der Riechleistung	35
3.8. Psychophysische Messung der Schmeckleistung	38
3.9. Acoustic radiation force impulse (ARFI)	39
3.10. Liposomales Spray	41
3.11. Statistische Analyse und Berechnung	41

4. Ergebnisse	42
4.1. Beurteilung der subjektiven Riech- und Schmeckqualität	42
4.1.1. Beurteilung der subjektiven Riech- und Schmeckqualität in Abhängigkeit der unterschiedlichen Therapien	50
4.2. Psychophysische Untersuchung des Riechvermögens	51
4.2.1. Ergebnisse der Sniffin´ Sticks	51
4.2.1.1. Einfluss der verschiedenen Therapien auf das Riechvermögen	54
4.3. Psychophysische Messungen der Schmeckleistung	57
4.3.1. Ergebnisse der Taste Strips	57
4.3.1.1. Einfluss der verschiedenen Therapien auf die Schmeckleistung	58
4.4. ARFI-Auswertung	60
4.4.1. Glandula parotis	60
4.4.1.1. Einfluss der verschiedenen Therapien auf die Dichtewerte der Glandula parotis	62
4.4.2. Glandula submandibularis	63
4.4.2.1. Einfluss der verschiedenen Therapien auf die Dichtewerte der Glandula submandibularis	65
5. Diskussion	67
5.1. Auswertung des Fragebogens	67
5.2. Auswertung der psychophysischen Untersuchung des olfaktorischen Systems	70
5.3. Auswertung der psychophysischen Untersuchung des gustatorischen Systems	73
5.4. Auswertung der Ultraschalluntersuchung der Speicheldrüsen	76
6. Zusammenfassung	80
7. Literaturverzeichnis	82
8. Eigene Publikationen	87
9. Anhang	88
10. Curriculum vitae	95
11. Danksagung	96

1. Abkürzungsverzeichnis

ARFI	Acoustic radiation force impulse
CUP	Cancer of Unknown Primary
Ggl.	Ganglion
Gl.	Glandula
Gll.	Glandulae
Gy	Gray
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
M.	Musculus
MW	Mittelwert
N.	Nervus
N. IX	Nervus glossopharyngeus
N. VII	Nervus facialis
N. X	Nervus vagus
Ncl.	Nucleus
SDI	Summenwert aus dem Schwellen-, dem Diskriminations- und dem Identifikationstest
VAS	Visuelle Analogskala

2. Einleitung

2.1. Allgemein

Tumorerkrankungen spielen in der heutigen Bevölkerung eine immer größer werdende Rolle. Bedingt ist dies unter anderem durch die demographische Entwicklung der Gesellschaft. Die Lebenserwartung steigt stetig an. Die Bevölkerung wird immer älter und damit steigen auch die Inzidenzen von Krankheiten. Das Robert-Koch-Institut schätzt, dass die Anzahl der Neuerkrankungen (*Inzidenz*) von Tumoren in Deutschland im Jahr 2012 bei etwa 490.000 liegt (59). Von diesen Tumoren fallen etwa 24.000 pro Jahr in den Mund- und Rachenbereich. Das entspricht fünf Prozent aller Tumorerkrankungen in Deutschland. In der männlichen Bevölkerung stehen solche Tumoren auf Platz fünf der häufigsten Tumorerkrankungen.

Grundsätzlich können Tumorerkrankungen mit einer Operation, Chemo- und/oder Strahlentherapie behandelt werden. Diese Therapieoptionen haben je nach Behandlungsart ein unterschiedliches Spektrum an Nebenwirkungen. Eine Folge der Tumortherapie kann eine Minderung der Schmeck-, und Riechfunktion sein, unabhängig davon, ob der Tumor das Riech- oder Schmeckorgan befällt. Halyard et al. (16) konnten zeigen, dass Patienten mit tumorösen Erkrankungen in der Kopf-Hals-Region durch diese Therapie einen partiellen oder einen kompletten Ausfall des Schmeck- und Riechsinn haben. Einige dieser Patienten berichten in diesem Zusammenhang von einer starken Mundtrockenheit. Dieses Symptom stellt neben der Grunderkrankung eine Belastung dar. Dirix, P. et al. (9) zeigten auf, dass 65% der Patienten nach einer Radiotherapie bei einer Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich an einer Xerostomie litten. Daraus entwickelte sich bei 66% ein Gefühl der inneren Anspannung und bei 44% der Patienten eine depressive Verstimmung. Viele weitere Studien belegen diese unerwünschten Nebenwirkungen solcher Behandlungen (6-8, 23, 54).

Durch den Verlust des Schmeck- und Riechsinn kann es sein, dass die Nahrungsaufnahme bei solchen Patienten abnimmt. Ein Grund für die daraus entstehende Anorexie sehen DeWys, WD et al. unter anderem in der veränderten Schmeckwahrnehmung (8). Eine wissenschaftliche Erklärung dieser veränderten Schmeckwahrnehmung konnte noch nicht gefunden werden. Untersuchungen zeigten keine Auffälligkeiten in der Zahl oder der Verteilung von Schmeckpapillen auf der Zunge oder dem Gaumen. Dewys, WD et al. gehen davon aus, dass die Reduzierung der Schmeckempfindung mit einer Erhöhung der

Saccharose-Erkennungsschwelle einhergeht (8). Eine beobachtete Fleischaversion dieser Patienten könnte mit einem Absinken der Bitter-Erkennungsschwelle erklärt werden (8).

Eine weitere Nebenwirkung in der Therapie von tumorösen Erkrankungen können Patienten eine Xerostomie beklagen. Bis heute existiert kein geeignetes Therapiekonzept bezüglich dieser Sicca-Symptomatik und des Riech- und Schmeckverlustes bei Patienten, die im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt wurden. Längeres Sprechen kann für Patienten nach einer Radiotherapie in diesem Bereich nur erschwert möglich sein, selbst Bonbons oder ähnliche, den Speichel anregende Hilfsmittel schaffen nur eine kurze oder gar keine Linderung.

2.2. Der Riechsinn

2.2.1. Einführung

Der Riechsinn ist sowohl ein Fern-, als auch ein Nahsinn (65). Ontogenetisch entwickelt sich oberhalb der Mundöffnung eine Riechgrube, welche eine Einsenkung des Epithels der Riechplakode darstellt (88). In ihr entwickeln sich sogenannte Basalzellen, Stützzellen und die eigentlichen Rezeptorzellen, die auf Strukturen des sich später entwickelnden Telencephalon zuwachsen.

Der Riechsinn ist beim Menschen im Vergleich zu vielen Tieren eher schlecht entwickelt. Der Mensch kann circa 10.000 unterschiedliche Duftstoffe unterscheiden (65), die in sieben verschiedene Geruchsklassen aufgeteilt sind: blumig, ätherisch, moschusartig, kampherartig, schweißig, faulig und stechend (65). Bei allen natürlich vorkommenden Gerüchen handelt es sich um Duftgemische aus diesen sieben Geruchsklassen.

Um so viele Duftstoffe wahrnehmen zu können werden viele Gene benötigt. Diese kodieren die einzelnen Riechrezeptoren und machen etwa 3% des gesamten Genoms aus. Sie stellen im Genom von Säugetieren die größte Genfamilie dar (3). Nach Hatt, H. et al. sind etwa 70% dieser Gene sogenannte Pseudogene, welche nicht aktiv sind (19). Dieser hohe Verlust von etwa zwei Dritteln der Gene zeigt an, dass in der Evolution die Rolle des Riechsinnns beim Menschen abgenommen hat (19). Im Gegensatz hierzu sind es bei Mäusen circa 20% Pseudogene (15). Dieses erklärt sich dadurch, dass viele dieser Tiere mehr auf ihren chemosensorischen Sinn angewiesen sind.

Der am weitesten in der Peripherie gelegene Teil des Riechsystems ist die Riechregion (Regio olfactoria). Diese befindet sich in der sogenannten Riechspalte, die im oberen Nasendach liegt (oberhalb der oberen Nasenmuschel und oberer Anteil des Septums). Sie ist etwa 400 mm² klein (33) (siehe Abbildung 1). Die Duftmoleküle werden durch den Luftstrom an die jeweiligen Rezeptoren gebracht und lösen hier einen Transduktionsprozess aus, das heißt die Information wird in ein elektrisches Signal umgewandelt (73). Viele Faktoren können diesen Prozess des Riechens beeinflussen (73).

So wird zwischen einer Wahrnehmungsschwelle und einer Erkennungsschwelle unterschieden (65). Überschreitet ein Duftstoff die Wahrnehmungsschwelle, kann man lediglich sagen, dass man etwas riecht, aber nicht was. Die richtige Erkennung der Qualität eines Duftes gelingt erst, wenn die Konzentration über die Erkennungsschwelle reicht, was ungefähr eine zehnmal höhere Konzentration erfordert als bei der Wahrnehmungsschwelle (65).

Neben der Konzentration von Duftmolekülen ist das Empfinden von Gerüchen weiterhin abhängig von der Temperatur, der Luftfeuchtigkeit, den hormonellen Einflüssen und den Noxen (65). So verschlechtert sich die Riechwahrnehmung bei niederen Temperaturen, trockener Luft, Rauchern, Schwangerschaft oder während der Menstruation (65). Weiterhin können Stoffe, wie zum Beispiel Hormone oder Lockstoffe im Tierreich über die Nase wahrgenommen werden. Dies ist durch das sogenannte Vomeronasalorgan möglich.

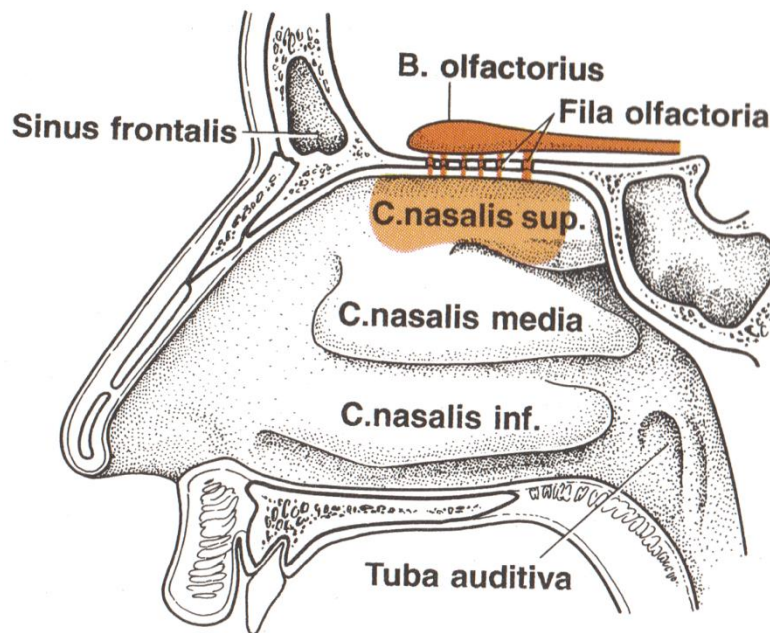


Abbildung 1: Lage von Riechepithel (braun) und Bulbus olfactorius (braun); (paramedianer Sagittalschnitt durch den Gesichtsschädel)
 Aus: Zilles, K., Rehkämper, G.; Funktionelle Neuroanatomie;
 Springer-Verlag, zweite Auflage, 1994

2.2.2. Hedonik

Trotz des zurückgebildeten Vomeronalsorgans bei Menschen ist die Nase ein wichtiges Organ, das zwischenmenschliche Kontakte beeinflussen kann. Hier sind genetische Determinierung, die sogenannten MHC-assoziierten (Major Histocompatibility Complex, Haupthisto-kompatibilitätskomplex) Gerüche des Körpers in der Lage, Mutter-Kind-Bindungen oder Partnerwahl zu beeinflussen (65). Auch eine Inzestschranke soll damit aufgebaut werden (48). Eine Bewertung des Geruches in angenehm oder unangenehm (sogenannte Hedonik, griech.: hedoné [Lust, Freude, Vergnügen]) ist für einige Düfte genetisch determiniert, für die meisten jedoch unterliegen sie einer Prägung (18). Zum Beispiel wird der Geruch von faulen Eiern von Chinesen geschätzt, von Europäern verabscheut.

Diese emotionale Verbindung des Geruchens mit Gefühlen wird durch eine enge Verbindung mit dem limbischen System möglich, welches an der Entstehung von Emotionen beteiligt ist. So ist zum Beispiel ein Mensch, der einen schlechten Körpergeruch hat, von Anfang an eher unsympathisch (71).

2.2.3. Das trigeminale System

Wie schon angedeutet, ist der Riechsinn ein sehr komplexer Sinn, was eine nervale Verbindung mit vielen Strukturen voraussetzt. Diese Verbindung wird neben dem olfaktorischen System (siehe unten) unter anderem von dem sogenannten Nervus trigeminus gewährleistet. Er ist ein gemischt sensibler und motorischer Hirnnerv. So versorgt er motorisch über den N. mandibularis, ein Endast des N. trigeminus, die Kaumuskulatur (80). Die Hauptaufgabe des N. trigeminus liegt in der sensiblen Innervation des Gesichts. Dies wird, außer von dem N. mandibularis weiterhin von trigeminalen Endästen, dem N. ophthalmicus und N. maxillaris, welche rein sensibel sind, übernommen. Weiterhin wird die Schleimhaut in der Nase vom N. trigeminus und seinen Endästen sensibel innerviert.

Das trigeminale System hat weiterhin Einfluss auf das Einatmungsverhalten. Eine wichtige Funktion des Nervs ist der Schutz vor dem tiefen Einatmen potentiell gefährlicher Stoffe. Um dies zu ermöglichen, wird über den fünften Hirnnerv Temperatur- sowie Schmerzempfindung wahrgenommen. Subjektive Empfindungen werden als „scharf“, „kühl“, „stechend“, „brennend“ oder „prickelnd“ beschrieben (41). Dennoch kann man sagen, dass das olfaktorische System im Vergleich zu dem trigeminalen System eine höhere Diskriminationsfähigkeit und Sensitivität aufweist (5).

2.2.4. Das olfaktorische System

Neben dem trigeminalen System besteht ein zweites System, das für den eigentlichen Geruch von entscheidender Bedeutung ist. Das olfaktorische System beinhaltet das Riechepithel (Regio olfactoria), den eigentlichen „Riechnerv“ (N. olfactorius) und die Verbindung zu zentralen Strukturen über die Riechbahn (Tractus olfactorius).

2.2.4.1. Regio olfactoria

Den Beginn des olfaktorischen Systems stellt das olfaktorische Epithel dar, welches im Bereich der Regio olfactoria liegt. Es besteht aus mehrreihigem prismatischem, pigmentiertem Riechepithel (82). Typische Zellen des Riechepithels sind:

Basalzellen: sie teilen sich asymmetrisch und lebenslang. Ihre Funktion ist die Regeneration der Rezeptorzellen.

Olfaktorische Rezeptorneurone: Das sind die eigentlichen „Riechzellen“. Sie besitzen bis zu 20 Zilien, mit denen sie in die Schleimhaut ragen. Dort befinden sich die Rezeptoren für die Riechstoffe. Die Gesamtheit der Rezeptorneurone beträgt etwa 10^7 (82).

Stützzellen: Sie umgeben die Rezeptorneurone basal. Ihre Funktion ist in erster Linie die Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichts mit der extrazellulären Matrix (31). Weiterhin sind sie an der Schleimproduktion beteiligt.

Abbildung 2 zeigt einen Ausschnitt aus dem Riechepithel mit den verschiedenen differenzierten Zellen.

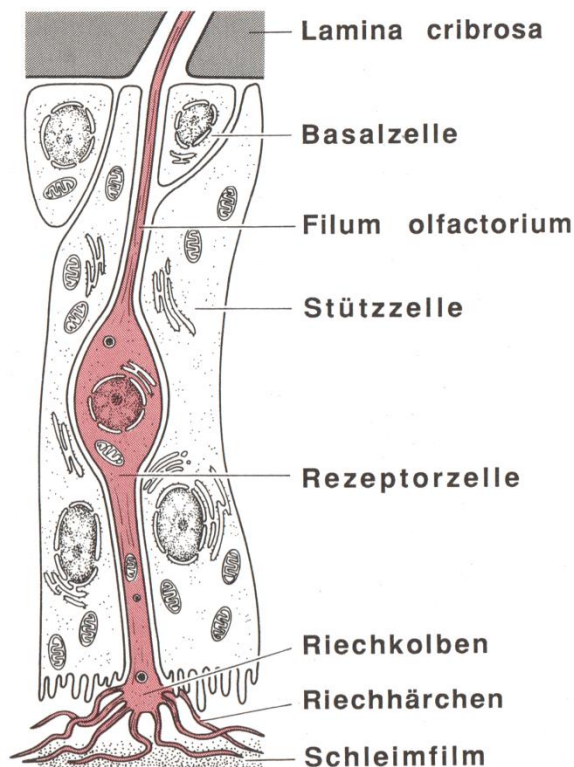


Abbildung 2: Ausschnitt aus dem Riechepithel mit Rezeptorzelle (rot), Stützzelle und Basalzelle

Aus: Zilles, K., Rehkämper, G.; Funktionelle Neuroanatomie; Springer-Verlag, zweite Auflage, 1994

Hauptproduzenten von Schleim sind die sogenannten *Bowman'schen Drüsen*. Als Lösungs- und Bindemittel bildet das Nasensekret mit den in ihm gelösten Riechmolekül den adäquaten Reiz (1).

Die olfaktorische Transduktion, also die Umwandlung der mechanischen Bindung eines Duftmoleküls in ein elektrisches Signal, findet an den Zilien der Rezeptorneurone statt. Ein Duftstoff kann an verschiedene Rezeptortypen binden. Durch die Bindung werden in den Rezeptorneuronen Aktionspotentiale ausgelöst. Auch ohne eine Bindung finden in diesen Zellen Aktionspotentiale statt. Kommt es jedoch zu einer Bindung durch ein Molekül werden diese erhöht (51). Insgesamt gibt es ungefähr 1000 verschiedene Rezeptoren (50). Elektrochemisch läuft bei der Bindung eines Duftmoleküls das gleiche Schema ab: die Rezeptorproteine sind an G-Proteine gekoppelt. Die α -Untereinheit aktiviert eine Adenylatzyklase, die die Konzentration an zyklischem AMP erhöht. cAMP öffnet wiederum Kationenkanäle (CNG), was zu einer Depolarisation der Zelle führt (33).

2.2.4.2. N. olfactorius

Der N. olfactorius stellt das Bindeglied zwischen dem peripheren Riechepithel und dem zentralen Traktus olfactorius dar. Die Riechsinneszelle gibt an ihrem basalen Pool ein Axon, das sogenannte Filum olfactorium ab. Die Gesamtheit aller Fila olfactoria bezeichnet man als N. olfactorius. Diese Fila olfactoria durchläuft die Lamina cribrosa und gelangt an die nächste zentralnervöse Station, den Bulbus olfactorius (88). Diese Fila olfactoria sind von Olfactory Ensheathing Cells umgeben, welche dafür sorgen, dass es im Bulbus olfactorius zu keinen fehlerhaften Verschaltungen kommt (70). Der Bulbus olfactorius kann als Informationsverarbeitungsstation angesehen werden. Er ist in wenige Nervenzellen, sog. Glomeruli aufgeteilt (siehe Abbildung 3).

Jeder Glomerulus enthält Afferenzen von Riechsinneszellen, die alle den gleichen Rezeptortyp besitzen (33). Das bedeutet, dass in einem Glomerulum nur solche Axone von Sinneszellen projizieren, die die gleiche Riechqualität wahrnehmen (77). Diese werden hier auf das zweite Neuron der Riechbahn verschaltet, den Mitralzellen. Riechzellen, die den gleichen Rezeptor tragen, sind auf der Riechschleimhaut nicht zufällig verteilt. Somit lassen sich bestimmten Arealen verschiedene Duftstoffe zuordnen (25). Es existieren im Bulbus neben den exzitatorischen Zellen auch inhibitorische Zellen, die sogenannten periglomeruläre

Zellen und Körnerzellen. Sie können durch rekurrente Verschaltung Mitralzellen hemmen und vermitteln eine Hemmung der benachbarten Glomeruli (33). Diese Funktion dient der Kontrastverschärfung eines Duftstoffes.

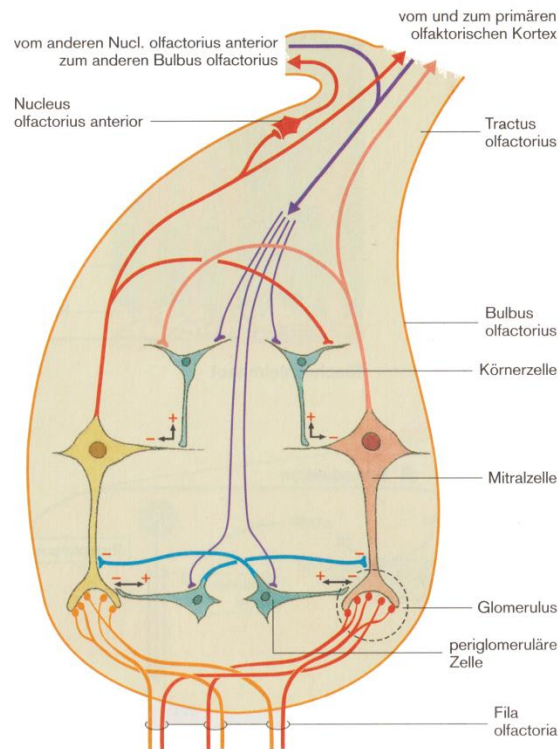


Abbildung 3: Aufbau eines Glomerulus;
 Aus Klinke, R., Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S.; Physiologie
 Thieme-Verlag; 6. Auflage, 2010

2.2.4.3. Tractus olfactorius und zentrale Verschaltung

Den nachfolgenden Teil der Riechbahn bezeichnet man als Tractus olfactorius. Er überführt die Riechinformationen aus dem Riechnerv zu zentralen Strukturen. Als Tractus olfactorius bezeichnet man die Gesamtheit der Axone der Mitralzellen, die den Bulbus olfactorius verlassen (65). Ziel des Tractus olfactorius ist der phylogenetisch alte Paläokortex. Er gelangt ohne Umschaltung im Thalamus zur Amygdala, präpiriformer Kortex und Tuberculum olfactorium (33). Hier ist er unter anderem für Weckreaktionen, Steuerung der Nahrungsaufnahme, Emotion und Gedächtnisspuren verantwortlich. Über den Thalamus (Ncl.

medialis thalami) gelangt schließlich die Information in den orbitofrontalen Kortex, in dem das Geruchene bewusst wahrgenommen wird (88).

Wie die meisten anderen Sinne unterliegt der Riechsinn einem Alterungsprozess. So geht man davon aus, dass über 30 % der über 70 jährigen an einer Hyposmie leiden (12). Ursachen hierfür können eine verminderte Fähigkeit der Riechrezeptoren zur Regeneration oder hormonell bedingt sein (33). Der schleichende Riechverlust ist den Betroffenen häufig nicht bewusst (53).

2.3. Der Schmecksinn

2.3.1. Einführung

Der Schmecksinn ist, im Gegensatz zum Riechsinn, ausschließlich ein Nahsinn (65). Er ist vor allem auf der Zunge, aber auch auf dem weichen Gaumen, dem Pharynx und dem Larynxeingang lokalisiert (88). An diesen Stellen werden die Schmeckmoleküle von spezialisierten Epithelzellen detektiert, die sich in Gruppen formieren, den sogenannten Schmeckknospen (siehe Abbildung 4). In diesen Knospen befinden sich Stützzellen, Basalzellen und die eigentlichen Schmecksinneszellen, welche mit Mikrovilli in den etwa $20 \mu m$ großen Schmeckporus (Porus gustatorius) ragen (88).

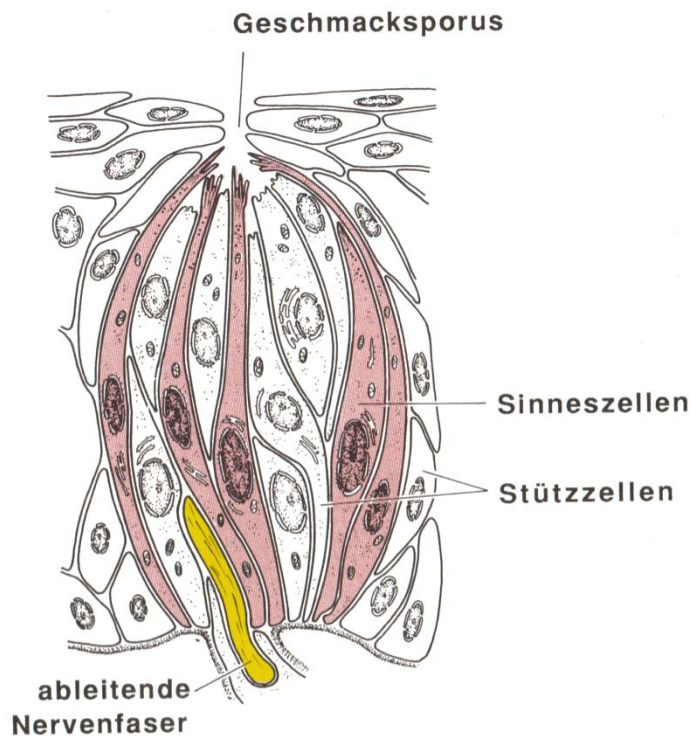


Abbildung 4: Schmeckknospe
 Aus: Zilles, K., Rehkämper, G.; Funktionelle Neuroanatomie;
 Springer-Verlag, zweite Auflage, 1994

Wie die Sinneszellen der Nase können sich auch diese Sinneszellen ein Leben lang regenerieren. Die Lebensdauer einer Schmeckknospe beträgt circa 10-15 Tage (33). Schmecksinneszellen sind keine neuronalen Zellen, sondern spezialisierte Epithelzellen, die in der Lage sind, Aktionspotentiale zu generieren. Die Schmeckknospen der Zunge sind auf den Schmeckpapillen lokalisiert. Hier lassen sich drei Untergruppen unterscheiden.

Wallpapillen (Papillae vallatae): sind vor allem am Zungengrund gelegen (siehe Abbildung 5)

Blätterpapillen (Papillae foliatae): sind vor allem am seitlichen Zungenrand gelegen

Pilzpapillen (Papillae fungiformes): sind vor allem an der Zungenspitze gelegen

Fadenpapillen (Papillae filiformes): bedecken die übrige Zungenfläche, besitzen lediglich taktile Funktion, keine Schmeckfunktion (65)

Die ersten drei genannten Papillen sind in der Lage, mehrere Schmeckqualitäten zu unterscheiden. So ist heute bekannt, dass meist alle Schmeckqualitäten von den einzelnen Papillen erkannt werden (65).



Abbildung 5: Papillae vallatae; Mensch, Plastikschnitt; Färbung: H.E.: Vergr. 25-fach
 Aus: Welsch, U.; Lehrbuch Histologie, Zytologie, Mikroskopische Anatomie;
 Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 1. Auflage, 2003

In den Papillen am Zungengrund und am Zungenrand münden die serösen Drüsen (Ebner'sche Spüldrüsen), die als Lösungsmittel und zum schnellen Fortschaffen der Schmeckstoffe dienen. Die übrigen Schmeckfelder (Gaumen, Pharynx, Epiglottis, Ösophagus) sind nicht in Papillen organisiert (31). Sowohl Schmeckfelder, als auch Schmeckpapillen sind in der Lage, die unterschiedlichen Schmeckarten wahrzunehmen (31).

2.3.2. Schmeckqualitäten

Mit Hilfe der spezialisierten Epithelzellen in den Schmeckknospen ist der Mensch in der Lage, verschiedene Schmeckqualitäten wahrzunehmen. Es werden fünf primäre Schmeckarten unterschieden: süß, sauer, salzig, bitter und umami. Umami bezeichnet eine Schmeckqualität, die durch Glutamat ausgelöst wird. Es existieren Hinweise für eine sechste Schmeckart: Fett (31). Ähnlich wie der Riechsinn, hat auch der Schmecksinn eine Warnfunktion und zwar bei der Aufnahme bitter schmeckender Nahrungsgifte. So werden über den Schmecksinn Hirnstammreflexe aktiviert, die an der Aufnahme von süßer Nahrung (kalorienreich) und der Ablehnung von bitterer Nahrung (giftig) beteiligt sind (75). Auch die

Aufnahme von kohlenhydratreicher und salziger Speise wird über den Geschmack gefördert (33). Diese komplexen Vorgänge können, ähnlich dem Riechsinn, nur durch eine vielseitige Verschaltung in unterschiedliche Hirnareale ermöglicht werden.

2.3.3. Das gustatorische System

Das gustatorische System beschreibt die Gesamtheit aller, am Schmecken beteiligten Systeme. In der Peripherie beginnt das System mit den Schmeckzellen. Diese induzieren eine Umwandlung der Schmeckinformationen in elektrische Impulse (Signaltransduktion). Es schließen sich die afferenten Schmeckbahnen an, die sich von der Zungeninnervation bis hin zu den komplexen Verschaltungen im Gehirn erstrecken.

2.3.3.1. Signaltransduktion

Bei der Signaltransduktion der Schmeckzellen sind, im Gegensatz zur Signaltransduktion in den Sinneszellen der Nase, unterschiedliche Vorgänge bei der Entstehung eines Rezeptorpotentials bekannt.

1) Sauer

Adäquater Reiz: Protonenvermittelte Veränderung des pH-Wertes. Die erhöhte Konzentration von Protonen öffnet Kationenkanäle von der TRP-Familie mit der Folge, dass Kalzium und Natrium in die Zelle strömt (33)

2) Salzig

Das Rezeptorpotential entsteht durch Rezeptoren, welche zu der sogenannten ENaC-Familie gehören und einen Einstrom von Natrium gewährleisten (33)

3) Süß

Verschiedene Süßstoffe interagieren mit sogenannten T1-Rezeptoren. Diese Rezeptoren gehören zu der großen Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Durch das aktivierte G-Protein kommt es zum Einstrom von Kalzium (33)

4) Umami

Auch hier sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und der Einstrom von Kalzium entscheidend (33)

5) Bitter

Rezeptoren für Bittergeschmack gehören zur Gruppe der T2-Rezeptoren (G-Protein-gekoppelt). Über das G-Protein Gustducin wird die Kalziumkonzentration erhöht (33)

6) Fett

Fettsäurerezeptoren binden vor allem langkettige Fettsäuren und befördern sie so in das Zellinnere. Durch die Aufnahme können bestimmte Verdauungsenzyme aktiviert werden. Bis heute konnte dieser Schmecksinn nur bei Mäusen nachgewiesen werden, ob er auch beim Menschen vorhanden ist, ist noch nicht geklärt (31).

Alle diese Prozesse führen letztendlich zu einer Depolarisation und zu einem Freisetzen von Transmittern (wahrscheinlich Kalzium oder Serotonin) (33), das zu einem Aktionspotential in den nachgeschalteten Nerven führt. Die Gesamtheit der nachgeschalteten Nerven wird als afferente Schmeckbahn bezeichnet.

2.3.3.2. Afferente Schmeckbahnen

Die Afferenzen des Schmeckorgans werden von drei Hirnnerven gewährleistet, dem N. facialis (HN VII), dem N. glossopharyngeus (HN IX) und dem N. vagus (HN X). Diese Nervenfasern überkreuzen in der Regel nicht die Mittellinie der Zunge, was zu einer seitenabhängigen peripheren Innervation der Zunge führt (31). Ein Ast des N. VII, die Chorda tympani, erhält Informationen aus dem vorderen Teil der Zunge, aus den Papillae fungiformes und zum Teil aus den Papillae foliatae (31). Die Zellkörper der pseudounipolaren Nervenzellen befinden sich im Ggl. geniculi (69). Der N. IX bekommt vor allem Informationen aus den Papillae vallatae und den Papillae foliatae. Diese Perykarien befinden sich im Ggl. inferius (78). Die gustatorischen Felder im Pharynx und Larynx geben ihre Informationen an den N. X weiter (N. laryngeus superficialis nervi vagi) (31). Diese Zellkörper befinden sich, wie die des N. IX im Ggl. inferius (78).

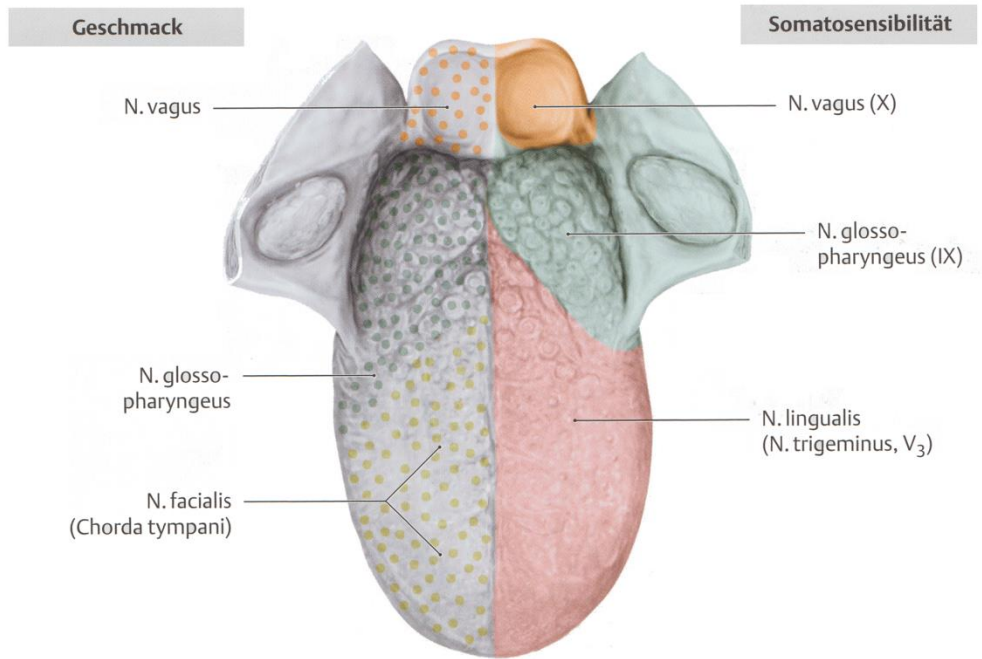


Abbildung 6: sensible (linke Zungenhälfte) und sensorische (rechte Zungenhälfte; Geschmacksfasern) Innervation der Zunge
 Aus: Schünke, M.; Schulte, E.; Schumacher, U; Voll, M.; Wesker, K.; Prometheus; Lernatlas der Anatomie; Kopf und Neuroanatomie; Thieme Verlag, 1. Auflage, 2006

Alle hier genannten Hirnnerven projizieren letztendlich in den Hirnstamm (Medulla oblongata) zum Ncl. tractus solitarii (78). Hier kommt es zur Auftrennung der Bahn, einmal zum limbischen System und einmal-, nach Umschaltung im Thalamus, zum Neokortex (33). Im Neokortex erreichen die Fasern den Gyrus postcentralis. Sekundäre Hirnareale, deren Aufgabe darin besteht unter anderem das Essverhalten zu beeinflussen, finden sich im orbitofrontalen Kortex, in dem Geruch, Geschmack und visuelle Informationen integriert werden (33). Die Riechinformationen erreichen bilateral den Kortex. Nach Small, D.M. et al. wird angenommen, dass die rechte Hemisphäre für das Schmecken die dominante Seite darstellt (74). Weiterhin spielen, neben den nervalen Strukturen, eine Vielzahl von weiteren Mechanismen eine Rolle bei der Schmeckwahrnehmung und bei der Dauer der Schmeckempfindung. Ein wichtiger nicht nervaler Mechanismus beschreibt die sogenannte Adaptation. Auch der Speichelflüssigkeit kommt bei der Schmeckwahrnehmung eine zentrale Bedeutung zu. Die sensible und sensorische Innervation der Zunge ist graphisch in Abbildung 6 dargestellt.

2.3.4. Adaptation

Unter Adaptation versteht man die Abnahme der Schmeckintensität bei langer Darbietung eines konstanten Reizes (65). Die Zeit bis zur vollständigen Adaptation ist von der Konzentration des dargebotenen Stoffes abhängig. So wird beispielsweise bei einer 5%igen Kochsalzlösung eine Adaptation bereits nach 8 Sekunden beobachtet, bei einer 0,15 molaren Kochsalzlösung erst nach 50 Sekunden (68). Durch diese Adaptation sinkt die Empfindungsintensität und die Fähigkeit zur Unterscheidung von Konzentrationsunterschieden. Als Beispiel für eine Adaptation ist der Speichel zu nennen, der zwar geschmacklos ist, aber durch viele Ionen und anderen schmeckbare Substanzen prinzipiell wahrgenommen werden könnte (31).

2.3.5. Die Speicheldrüsen

Im Mundbereich findet sich eine große Anzahl von Speicheldrüsen (*Glandulae salivariae*). Einteilen lassen sich diese in „große“ und „kleine Speicheldrüsen“ (siehe Abbildung 7). Die kleinen Drüsen, die sich in der Zungenschleimhaut befinden, reichen für die Befeuchtung des Mundes nicht aus (66). Für eine ausreichende Mundbefeuchtung benötigt man die sechs großen, paarig angelegten Speicheldrüsen.

Die größten Speicheldrüsen sind die *Gll. parotidaeae*. Sie erstrecken sich vom *Angulus mandibulae* bis zum *Arcus zygomaticus* und nach ventral bis zum Vorderrand des *M. maseter* (2). Ihr Ausführungsgang (*Ductus parotideus*) mündet in das *Vestibulum oris* auf der Gegenseite der zweiten Oberkiefermolaren (2). Sie sind die einzigen großen Speicheldrüsen, die ein rein seröses Sekret abgeben (66).

Die *Gll. submandibulares* befinden sich im *Trigonum submandibulare*, also zwischen den Bäuchen des *M. digastricus*. Sie sind seromuköse Drüsen und geben ihren Speichel über den *Ductus submandibularis* in die Mundhöhle ab (2).

Die *Gll. sublinguales* befinden sich unterhalb der Zunge auf der Faszie des *M. mylohyoideus* (2). Ihre Ausführungsgänge münden zusammen mit den Ausführungsgängen der *Gll. submandibulares* auf der jeweiligen *Carunkula sublingualis* (2). Auch bei diesen Drüsen handelt es sich histologisch um seromuköse Drüsen (83).

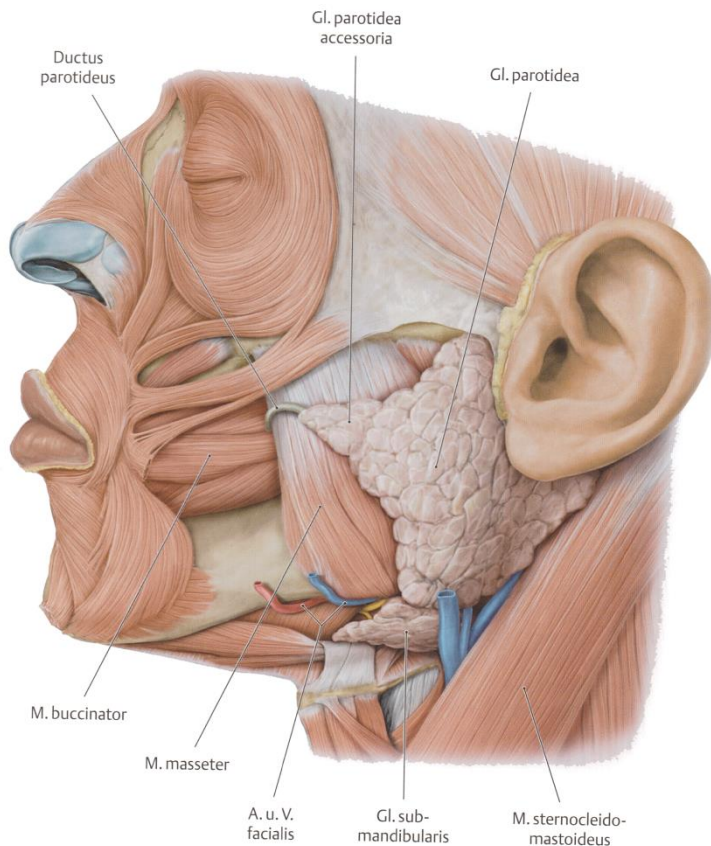


Abbildung 7: Glandula parotis
 Aus: Schünke, M.; Schulte, E.;
 Schumacher, U.; Voll, M.; Wesker,
 K.; Prometheus; Lernatlas der
 Anatomie; Kopf und
 Neuroanatomie; Thieme Verlag, 1.
 Auflage, 2006

Die tägliche Menge an produziertem Speichel kann sehr unterschiedlich sein. Die basale Sekretionsrate beträgt etwa 0,5 Liter pro Tag (35). Bei der Nahrungsaufnahme erhöht sich die Sekretion deutlich und liegt bei circa 1,5 Liter pro Tag (35). Den größten Anteil an Speichel liefern die Gll. submandibulares (2).

Der Speichel hat neben der Befeuchtung des Mundes weitere vielfältige Aufgaben. So ist er auch an der Verdauung beteiligt, hat antimikrobielle Eigenschaften, ist unter anderem für den Schutz der Zähne verantwortlich und dient als Gleitmittel für die Nahrung (35). Letzteres wird unter anderem durch die Sekretion von Muzinen (schleimiges Sekret) ermöglicht. Weiterhin fördert der Speichel die Schmeckentwicklung und erleichtert das Sprechen (66). Die antimikrobielle Eigenschaft des Speichels wird durch die Beimischung von prolinreichen Proteinen, Muzinen, Immunglobuline, Lysozymen und vielen weitere Substanzen erreicht (35).

Eine Vorverdauung der Nahrung beginnt schon im Mund. Durch im Speichel befindliche Amylasen, Lipasen und Ribonukleasen können Kohlenhydrate, Triglyceride und RNA gespalten werden (35). Der Hauptanteil des Speichels ist allerdings Wasser. Der pH-Wert des

Speichels liegt bei basaler Sekretion im sauren Bereich zwischen 5,5 und 6,5. Bei Stimulation steigt der pH-Wert auf etwa 7,5 an (66).

Ermöglicht wird dies durch eine fein gesteuerte Regulation von Elektrolyten wie Natrium, Kalzium, Bikarbonat und Kalium. Diese Regulation des pH-Wertes, des Wassergehaltes und der Elektrolytkonzentration wird maßgeblich vom vegetativen Nervensystem gesteuert, also vom Parasympathikus und Sympathikus.

Die Gll. parotidae werden parasympathisch vom N. glossopharyngeus allgemein viszeromotorisch innerviert (76). Ausgangskern der parasympathischen Innervation ist der Ncl. salivatorius inferior in der Medulla oblongata (79). Die von hier entspringenden präganglionären Fasern gelangen in das Ganglion oticum, werden hier verschaltet und erreichen als postganglionäre Fasern die Gll. parotidae (89).

Sympathische postganglionäre Fasern aus dem Ganglion cervicale superius folgen dem N. glossopharyngeus und ziehen am Ganglion oticum vorbei und durch das Ganglion hindurch (89). Anschließend erreichen diese Fasern die Gll. parotidae.

Die parasympathische Innervation der restlichen Speicheldrüsen (Gll. sublinguales, Gll. submandibulares und die kleinen akzessorischen Zungendrüsen) erfolgt über den allgemein viszeromotorischen Anteil des N. facialis (76) (siehe Abbildung 8).

Eine Verschaltung findet hier, bevor die postganglionären Nervenfasern die Drüsen erreichen, in dem Ganglion submandibulare statt (89). Die sympathische Innervation erfolgt ebenfalls aus den Fasern des oberen Halsstrangganglions. Auf ihrem Weg zu den Drüsen laufen sie am Ganglion submandibulare vorbei (89), ohne umgeschaltet zu werden.

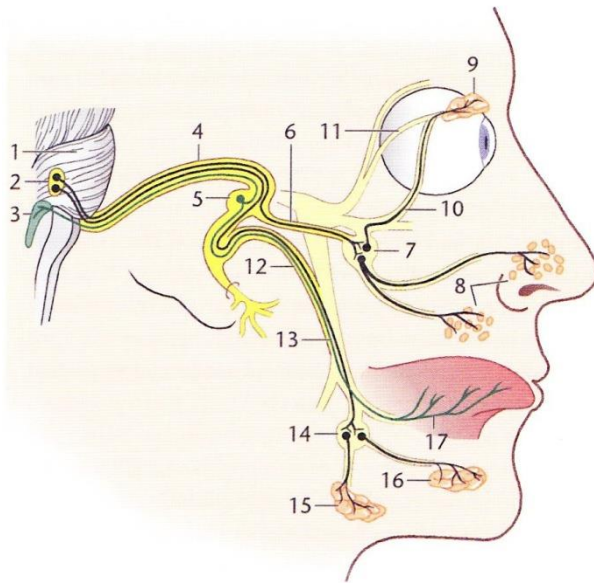


Abbildung 8: Intermediusanteil des N. facialis
 Aus: Trepel, M.; Neuroanatomie, Struktur und Funktion, Elsevier GmbH, Urban& Fischer Verlag, 4. Auflage, 2008

2.4. Acoustic radiation force impulse (ARFI)

ARFI steht für *Acoustic radiation force impulse* und ist ein Ultraschallverfahren, das die mechanischen Eigenschaften von Geweben abbilden kann (52). Hierfür wird ein kurzer akustischer Impuls auf eine sogenannte „region of interest“ (ROI) abgegeben. Die Größe der ROI ist 5×10 mm groß (56). Dieser Impuls bewirkt eine Verdrängung des Gewebes, breitet sich im Gewebe aus und wird durch Streuung und Absorption im Gewebe abgeschwächt. Gewebemoleküle werden so in Schwingung versetzt und erzeugen bei der rückwärtigen Bewegung eine durch die Scherkraft ausgelöste Scherwelle. Diese Welle lässt sich mit Hilfe eines Ultraschallgerätes erfassen. Die Geschwindigkeit der Welle kann hiermit gemessen werden. Über die Wellengeschwindigkeit kann man Aussagen über die Gewebesteifigkeit machen. Je schneller sich die Welle bewegt, desto höher ist die Festigkeit des gemessenen Gewebes (87). Angegeben wird die Geschwindigkeit in Meter pro Sekunde (m/s). Da diese, auch als Scherwellenelastometrie bezeichnete Methode, eine relativ neue Untersuchungsmethode darstellt, sind Studien zu deren Anwendung selten. Im Bereich der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde konnte Mansour, N. et al. (44) belegen, dass verschiedene Tumorentitäten in der Glandula parotis unterschiedliche Dichtewerte besitzen. Jüngste Arbeiten konnten den diagnostischen Nutzen der ARFI-Technologie bei diffusen Speicheldrüsenveränderungen wie dem Sjögren-Syndrom nachweisen (38). Die Auswirkungen von Strahlentherapie oder Chemotherapie auf die Steifigkeit dieser Drüsen sind bisher nicht untersucht worden.

2.5. Liposomales Spray

Die Atemwege des Menschen haben neben der Luftleitung weitere Aufgaben. Sie sind unter anderem an der Reinigung der eingeatmeten Luft beteiligt (36). Für diese Funktion ist ein visköser Flüssigkeitsfilm mitverantwortlich, der in den Drüsen des Epithels gebildet wird. Dieser besteht hauptsächlich aus Wasser, aber auch aus Ionen, Proteinen, Glykolipiden (Muzinen) und Lipiden (58). Der Film ist aus zwei Phasen aufgebaut: der oberen Gel-Phase und der unteren Sol-Phase, die den Epithelzellen zugewandt ist (58). Durch die Zilien auf den Epithelzellen und deren Bewegungen können so Schmutzstoffe, die sich auf dem Flüssigkeitsfilm verfangen haben, oralwärts transportiert werden (84).

In einer Untersuchung von Gehr, P. et al. (14) wurde beschrieben, dass auf der Oberfläche dieser Flüssigkeitsschicht ein Surfactant-Film liegt (siehe Abbildung 9). Surfactant (surface active agent) ist ein Gemisch aus Lipiden, das die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten reduzieren kann (36). Hauptsächlich reduziert Surfactant die Oberflächenspannung in den Alveolen und verhindert so ihr Zusammenfallen (67). Der Flüssigkeitsfilm ist ein Teil des respiratorischen Epithels und an der Reinigung der Luft beteiligt. In einer Studie wurde gezeigt, dass der Surfactant-Film eventuell an der Entstehung einer Immunantwort mitbeteiligt ist. In dieser Studie wird vermutet, dass durch die verminderte Oberflächenspannung Partikel in den Flüssigkeitsfilm aufgenommen werden können und von Makrophagen phagozytiert, oder von dendritischen Zellen den Lymphozyten präsentiert werden (14). Das Surfactant wird in dieser Arbeit als primäre Immunbarriere bezeichnet.

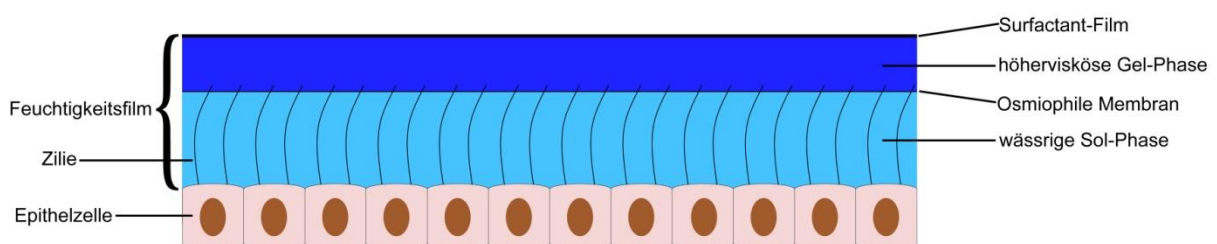


Abbildung 9: Darstellung des Feuchtigkeitsfilms in den luftleitenden Atemwegen
Aus: Optima Pharmazeutische GmbH, Wang, Deutschland

Im Mundbereich ist der Aufbau der Schleimhäute ähnlich. Hier stehen sogenannte Muzine im Vordergrund. Muzine sind Glykoproteine mit langen Kohlenhydratseitenketten (34). Muzine werden -neben den Pneumozyten in der Lunge- von den Mundspeicheldrüsen gebildet und

sezerniert (35). Sie wirken antimikrobiell, schützen vor Proteasen und dienen als Gleitmittel für zerkleinerte Nahrung (35).

Die Wirkungsweise des in unserer Studie verwendeten Nasen- und Mundsprays beruht auf ähnlicher Art und Weise. Diese lässt sich auf im Spray befindlichen Liposomen zurückführen. Grundelemente der Liposomen sind Phospholipidmoleküle (43). Diese Moleküle besitzen ein hydrophiles Ende, was durch die vielen Kohlenwasserstoffketten bedingt wird, und ein, durch Fettsäuren bedingtes hydrophobes Ende (43). Die amphiphilen (sowohl hydrophil, als auch hydrophob) Elemente können sich in Doppelschichten anordnen. Solche Strukturen nennt man „bilayer“ (43). Hier ragen, in wässriger Umgebung, die hydrophilen Enden nach außen und die hydrophoben Enden nach innen (37). Werden Lipiddoppelschichten mit Ultraschall behandelt, entstehen Liposomen (43).

Grundprinzip der Wirkung des Sprays ist, dass sich solche liposomale Strukturen auf die Schleimhäute legen (siehe Abbildung 10). Durch diese „künstliche“ Lipidschicht ist es möglich, die physiologische Schleimhautzusammensetzung wieder herzustellen und die verlorengegangene Schutzfunktion wieder zu erreichen.

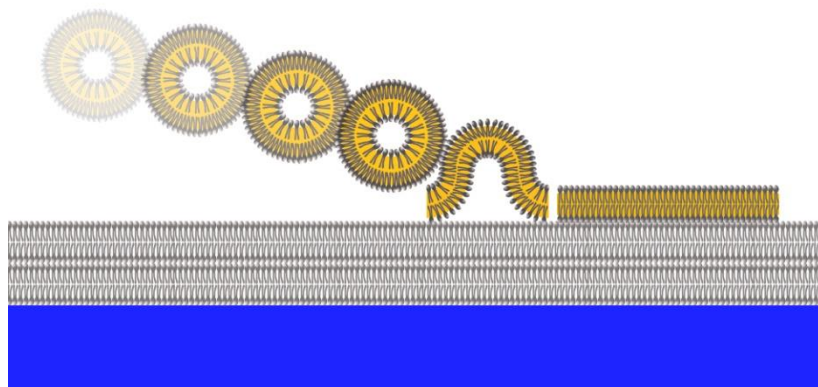


Abbildung 10: Wirkungsweise liposomaler Sprays
Aus: Optima Pharmazeutische GmbH, Wang, Deutschland

2.6. Pathophysiologie

2.6.1. Pathophysiologie des olfaktorischen Systems

Erkrankungen des Riechsystems sind keine Seltenheit. Nach Hong, J.H. et al. (27) haben alleine in den Vereinigten Staaten von Amerika circa 2,7 Millionen Menschen olfaktorische

Probleme, 1,1 Millionen Menschen berichten unter gustatorischen Problemen zu leiden. Pathologien des olfaktorischen Systems und die damit verbundenen Wahrnehmungsstörungen werden nach Hummel, T. et al. (31) nach folgenden Ursachen unterschieden: sinusal bedingt, neurodegenerativ, postinfektiös (zum Beispiel Influenzaviren, Adenoviren und viele mehr), posttraumatisch (zum Beispiel Schädel-Hirn-Verletzungen), toxisch (zum Beispiel bedingt durch den Kontakt mit Barbitursäure (20)), kongenital (angeboren), idiopathisch (unbekannt), medikamentös (beispielsweise durch bestimmte Chemotherapeutika wie Cisplatin, Carboplatin, Doxorubicin (7)) und iatrogen (durch den Arzt bedingt). Auch physiologische Ursachen für eine Minderung der Funktion des Riechens bedingt durch das Altern kommen in Frage (7).

Eine Herabsetzung des Riechvermögens wird *Hyposmie* genannt, wobei ein völliges Fehlen der Riechleistung als *Anosmie* bezeichnet wird. Der gesteigerte Riechsinn wird als *Hyperosmie* und unangenehme Riechempfindungen als *Kakosmie* bezeichnet (73).

Besonders hervorgehoben werden sollen hier die Riechstörungen, die durch Medikamente verursacht sind. Zu nennen sind hier vor allem Chemotherapeutika. Auch eine Strahlentherapie kann zu einer Minderung des Riechvermögens führen. Letztendlich haben die meisten Riechstörungen unklare Ursachen und müssen als idiopathisch angesehen werden (7).

2.6.2. Pathophysiologie des gustatorischen Systems

Schmeckstörungen werden allgemein als *Dysguesie* bezeichnet, eine Minderung des Schmecksinns als *Hypoguesie*, ein Fehlen des Schmecksinns als *Aguesie*. Einteilungsmöglichkeiten der Schmeckstörungen sind durch die verschiedenen Lokalisationen der Schädigung möglich. So kann man quantitative Schmeckstörungen (epitheliale, nervale und zentrale Ursachen) von qualitativen Schmeckstörungen unterscheiden (29). Epitheliale Schmeckstörungen können durch Schädigung des Epithels bedingt durch Medikamente oder Chemotherapie entstehen, wohingegen nervale Ursachen zum Beispiel durch Operationen oder Traumata entstehen können (29). Zentrale Schmeckstörungen können durch direkte Schädigung des zentralen Nervensystems bedingt sein. Demgegenüber stehen sogenannte qualitative Schmeckstörungen. Hierbei kommt es zu meist unangenehmen, nicht erfassbaren Schmeckeindrücken, die in *Phantoguesie* (Schmeckempfindung tritt ohne Reizung des

Schmecksystems auf) und *Paragesie* (Schmeckempfindung tritt nach Reizung des Schmecksystems auf, wohingegen ein falscher Schmeckeindruck vermittelt wird, zum Beispiel hat Essen einen metallischen Beigeschmack) eingeteilt werden (29).

Eine weitere große Gruppe von Schädigungen sowohl des Riech-, als auch des Schmecksinns ist iatrogen bedingt. Besonders hervorgehoben werden soll hier die Schädigung durch Radiotherapie und Chemotherapie. Beide therapiebedingten Minderungen dieser Sinnesleistungen kann man bei Patienten mit tumorösen Neubildungen in der Kopf-Hals-Region beobachten. Nicht nur Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sind von solchen negativen Begleiterscheinungen betroffen, sie sind aber besonders deutlich in diesem Kollektiv anzutreffen.

2.6.3. Allgemeine radiotherapieassoziierte Störungen

Radioaktive Strahlung wird in der Therapie von bösartigen Neoplasien eingesetzt. Der Wirkmechanismus beruht auf direkter oder indirekter Veränderung genetischer Informationen, von Enzymen oder Bestandteilen von Membranen (81). Resultate sind durch die Veränderung der DNA eine Verhinderung der Zellteilung, Schädigung des Metabolismus und Induktion entzündlicher Prozesse (81).

Je nach Bestrahlungsbeginn kann man eine *adjuvante* von einer *neoadjuvanten* Therapie unterscheiden. Dies gilt auch für die Chemotherapie. So kommt zeitlich vor der eigentlichen Operation eines Tumors eine neoadjuvante Therapie zum Einsatz, welche eine Verkleinerung des Tumolvolumens zum Ziel hat. Eine adjuvante Therapie erfolgt zeitlich nach einer Operation mit der Zielsetzung, Rezidive zu verhindern.

Das bis heute weit verbreiteste Tumorbehandlungskonzept bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches in Deutschland ist eine Kombinationstherapie von Operation, Radiotherapie und einer eventuell folgenden Chemotherapie (55). In einigen Fällen wird das Bestrahlungsfeld erweitert um eine Mitbehandlung des Lymphabflussweges zu gewährleisten. Durch solche Strahlungsfelderweiterungen können anatomische Strukturen in der Nähe des Lymphabflusses mitbestrahlt und geschädigt werden, wie beispielsweise die Speicheldrüsen.

Patienten mit Tumorerkrankungen im Bereich des Kopfes oder des Halses sind häufig von Riech- und Schmeckstörungen betroffen. Durch Radiotherapien kann es zu einer Minderung

der chemosensorischen Funktion kommen. Der Grund kann die schon erwähnte Nähe des Tumors zum Riech- und Schmeckorgan, wie beispielsweise der Zunge, Mundhöhle, Speicheldrüsen und olfaktorisches Epithel sein (27)

2.6.3.1. Assoziierte Störungen des gustatorischen Systems bedingt durch Radiotherapie

Durch eine Radiotherapie kann es dazu kommen, dass Tumorpatienten einen teilweisen oder kompletten Schmeckwahrnehmungsverlust erleiden (16). Die Funktionsminderung tritt innerhalb der ersten Wochen nach einer Radiotherapie von mindestens 15-30 Gy auf, wobei ab einer Dosis von 60 Gy über 90% der Patienten einen kompletten Verlust der Schmeckempfindung angeben (27). Diese Störung betrifft nicht nur einzelne Schmeckqualitäten. Dabei sind die Bitter-, und Salzwahrnehmung als erstes und am stärksten betroffen (61).

Die Stärke des Schmeckverlustes ist nicht nur durch die Dosis der Radiotherapie definiert, sondern auch durch die bestrahlten Areale. So ist bei einer Mitbestrahlung der Zunge der Schmecksinn weitaus häufiger und stärker in Mitleidenschaft gezogen, als ohne Bestrahlung der Zunge (61). Auch eine Schädigung der Speicheldrüsen durch die Strahlentherapie und die damit verbundene Mundtrockenheit sowie bakterielle Infektionen können als Grund für die Schmeckminderung angenommen werden. Dieser Punkt stellt aber noch eine nicht bewiesene Hypothese dar (61).

Die Problematik hat weitreichende Folgen. Durch eine Malnutrition wird nicht nur die Überlebensrate negativ beeinflusst (8), sondern in erheblichem Maße auch die Lebensqualität (61). Dirix, P. al. konnten belegen, dass 44% der Patienten mit Schmeckminderung auch an Depressionen leiden (9). Die Malnutrition wird durch bestimmte Faktoren begünstigt, wie zum Beispiel durch eine Xerostomie, die etwa bei 93% der Patienten mit Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich auftritt (9). Weitere Symptome können eine verminderte Schmeckwahrnehmung (bis hin zur Aguesie) und eine Veränderung der Schmeckqualität sein (27). Ruo Redda, MG et al. (61) konnten herausfinden, dass eine Verminderung der Schmeckschärfe bei bis zu 88% dieser Patienten auftritt. Mit einem Rückgang der Symptomatik kann man laut Michele, Y. et al. und Halyard, MD. et al. (16) nach sechs bis zwölf Monaten rechnen, wobei es nicht bei allen Patienten zu einer Besserung kommt (61).

Als weitere Ursache für die verminderte Schmeckwahrnehmung nach einer Radiotherapie wird diskutiert, dass die Schmeckporen durch abgestorbene Epithelien der Oberfläche verlegt werden. Somit können Schmeckstoffe nicht mehr an Sinneszellen vordringen, was zur Folge hat, dass kein Reiz ausgelöst wird (29). Strahlentherapiebedingte Störungen können nicht nur den Schmecksinn betreffen, auch andere Sinne, wie der Riechsinn können in Mitleidenschaft gezogen werden.

2.6.3.2. Assoziierte Störungen des olfaktorischen Systems bedingt durch Radiotherapie

Die Ursachen von Riechstörungen nach einer Radiotherapie sind in der Literatur häufig beschrieben worden (6, 8, 16, 27). Die Pathophysiologie der radioassoziierten Riechstörung ist jedoch bis heute nicht geklärt (54). Bekannt ist, dass es durch die Bestrahlung, vor allem bei Patienten mit Tumoren in der Kopf-Hals-Region, zu einer Einschränkung des olfaktorischen Systems und einer damit verbundenen Riechstörung kommen kann (54).

Viele Ursachen für diese Funktionsminderung werden diskutiert. So kann sowohl eine Störung des physiologischen Zellumsatzes, als auch die mangelhafte Erneuerung der epithelialen Sinneszellen in der Regio olfactoria eine Ursache sein (54). Nach Ophir, D. et al. stellt dieses allerdings nur eine Hypothese dar. Früh auftretende Riechstörungen können durch eine falsche Aktivierung von Sinnesrezeptoren entstehen (54). Auch kann durch eine Radiotherapie der Sinnesrezeptor selbst in Mitleidenschaft gezogen werden und seine Funktion verlieren (7). Wai-Kuen, H. et al. (23) gehen davon aus, dass die Schädigung in den Rezeptoren der Sinneszellen im oberen Nasengewölbe sowie in den nervalen Endigungen zu erwarten seien. Weiterhin nehmen sie an, dass es durch die Strahlentherapie in höhere Zentren der Riechverarbeitung, wie zum Beispiel dem Hypothalamus, zu Irritationen kommen kann. Auch eine lokale Schwellung der Nasenschleimhaut kann als Ursache angenommen werden. Hierdurch wird der Luftstrom durch die Nase behindert, was eine Beeinträchtigung der Riechwahrnehmung darstellt (40).

Über die Dauer der Riech- und Schmeckstörung nach einer Tumorbehandlung im Kopf-Hals-Bereich gibt es in der Literatur keine einheitlichen Angaben. Eine Verschlechterung der Riechschwelle, die auch noch nach zwölf Monaten nachzuweisen ist, konnte bei der Studie von Wai-Kuen, H. et al. (23) beobachtet werden.

2.6.4. Allgemeine chemotherapieassoziierte Störungen

Chemotherapeutika greifen, wie aus Abbildung 11 ersichtlich ist, an verschiedenen Punkten in der Zelle ein. Ein Angriffspunkt ist die DNA von Tumorzellen. Auch die DNA-Synthese oder die Zellteilung kann durch Chemotherapeutika gestört werden (62).

Unterschieden werden *phasenspezifische* und *phasenunspezifische* Chemotherapeutika. Zu den *phasenspezifischen*, die in bestimmten Phasen des Zellzyklus eingreifen, gehören z.B. Taxane, Bleomycin und Vinkaalkaloide. Zu den *phasenunspezifischen*, die also nicht in bestimmten Phasen des Zellzyklus eingreifen, gehören unter anderem die Gruppe der Alkylantien.

Eine Chemotherapie wird häufig mit einer Operation oder einer Strahlentherapie kombiniert. Oft ist bei Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich eine Kombinatiostherapie aus verschiedenen Chemotherapeutika einer Therapie mit einem Chemotherapeutikum vorzuziehen. So stellt beispielsweise die Kombination von 5-Fluorurazil und Cisplatin eine gute Möglichkeit nach Qin, H. et al. (57) dar. Eine alleinige, selektive Schädigung von entarteten Zellen ist aber nicht möglich, so dass es auch hier zu Nebenwirkungen kommen kann. Einige dieser Nebenwirkungen betreffen unter anderem das gustatorische und olfaktorische System.

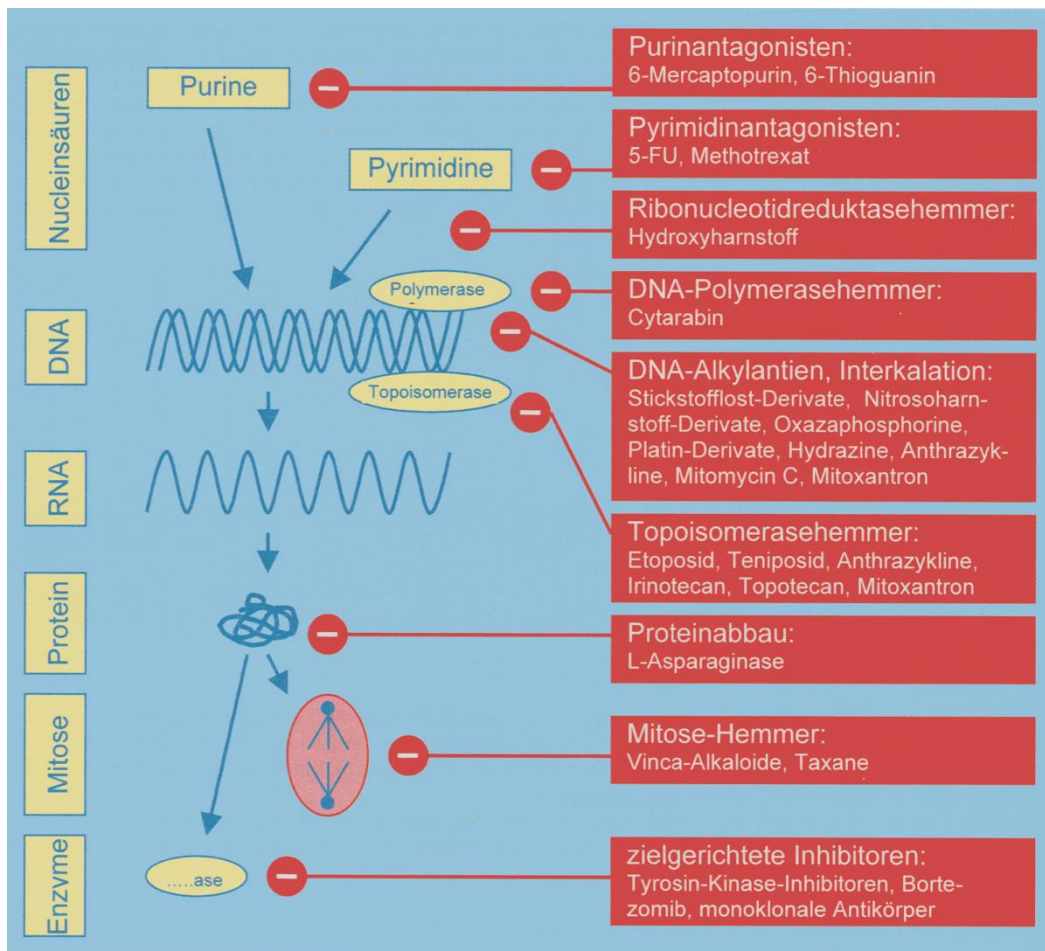


Abbildung 11: Angriffspunkte von Zytostatika und zielgerichtete Inhibitoren;
 Aus: Karow, T., Lang-Roth, R.;
 Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 20.Auflage, 2012

2.6.4.1. Assoziierte Störungen des gustatorischen Systems bedingt durch Chemotherapie

Viele Patienten geben nach chemotherapeutischer Behandlung Änderungen im Schmeckempfinden an. So wurde durch Zabernigg, A. et al. gezeigt, dass bis zu 70% dieser Patienten eine Änderung des Schmecksinns erleben (86). Häufig entwickeln die Patienten zu den bekannten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Mukositis und viele mehr auch eine Abneigung gegenüber Essen sowie einen verminderten Appetit, was in der Summe regelhaft zu einer Malnutrition führt (46).

Hierdurch wird die Lebensqualität der Patienten stark eingeschränkt. Die daraus resultierende Unterernährung und die damit verbundene Gewichtsabnahme wirkt sich negativ auf die

Überlebenschancen aus (8). Eine weitere Ursache für eine Schmeckveränderung kann erstens durch eine epitheliale Veränderung in der Mundhöhle und vor allem am peripheren Schmeckorgan sowie zweitens durch eine Hemmung der Replikation und Zellproliferation hervorgerufen werden (32).

Nicht alle Schmeckqualitäten sind gleich stark betroffen. So treten ein bitterer beziehungsweise metallener Geschmack oder Nachgeschmack am häufigsten auf (27). Diese Schmeckwahrnehmung tritt gehäuft bei bestimmten Chemotherapeutika auf, wie zum Beispiel Cyclophosphamid, Doxorubicin, 5-Fluoruracil, Methotrexat und Cisplatin (85). Als Ursache für die veränderte Schmeckwahrnehmung wird vermutet, dass durch diese Therapie die Wahrnehmungsschwelle für den Geschmack bitter gesenkt wird (27).

Eine Minderung der Funktionen der Speicheldrüsen und die daraus resultierende Xerostomie wurde ebenfalls beobachtet und trägt zu einer Unterernährung und Einschränkung der Lebensqualität bei (6). Dies konnte vor allem bei dem Chemotherapeutikum Procarbacin beobachtet werden (6). Der Beginn solcher Störungen tritt nach Hummel, T. et al. (29) einige Tage nach dem Beginn der Therapie auf, hat ein Maximum nach etwa 7-10 Tagen und kann innerhalb von etwa fünf Wochen wieder verschwinden, wobei aber auch ein Fortbestehen der Schmeckstörungen vorkommen kann. Des Weiteren kann die Abneigung auf verschiedene Nahrungsmittel unterschiedlich ausgeprägt sein. So wurde durch DeWys, W.D. und Walters, K. et al. (8) gezeigt, dass die Abneigung vor allem gegen rotes Fleisch besteht, weniger gegenüber Fisch und Geflügel. Auch Chemotherapeutika sind in der Lage, gustatorische Sinneszellen zu zerstören (27). Dies führt dazu, dass mehr Schmeckstoffe nötig sind, um ein Rezeptorpotential und somit eine Schmeckwahrnehmung auszulösen.

2.6.4.2. Assoziierte Störungen des olfaktorischen Systems bedingt durch Chemotherapie

Die Auswirkung einer chemotherapeutischen Behandlung auf das olfaktorische System ist bis heute unzureichend untersucht worden. Es ist schwierig, diese Riechstörungen durch eine Tumorerkrankung und Tumorthherapie auf Grund der Heterogenität der Patienten und ihren Erkrankungen einzuordnen (27).

Auch hier wurde beschrieben, dass eine Minderung des Riechsystems zu einer eingeschränkten Nahrungsaufnahme und somit zu einer Malnutrition führt (6). Ebenso wie die Schmecksinneszellen sind Sinneszellen des olfaktorischen Systems zur Regeneration fähig. Der sogenannte Zellturnover ist hoch und die Zellen erneuern sich etwa alle zehn Tage. Dieser Zellumsatz macht das Riechepithel anfällig gegenüber Chemotherapeutika (85).

Eine weitere pathophysiologische Erklärung wäre, dass eine Schädigung der schleimproduzierenden Zellen in dem Epithel der Nase zu einer Hyposmie führen kann. Durch die Schädigung von schleimproduzierenden Zellen kann es zu einer Schleimhautreduktion kommen. Riechmoleküle werden so schlechter gelöst und erreichen damit die Sinneszellen und deren Rezeptoren schlechter. Auch eine Schädigung des N. olfactorius, der Gliazellen (vor allem Oligodendroglia) oder eine Schädigung der zentralen Verarbeitung von Sinnesfunktionen durch eine Chemotherapie könnte angenommen werden, wurde aber ebenfalls unzureichend untersucht.

2.7. Ziel der Studie

Ziel dieser Untersuchung ist, ein liposomales Spray bei der Behandlung von Riech- und Schmeckstörungen bei Patienten mit Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich zu testen. Wir wollen herausfinden, ob und wie stark dieses lokal gegebene Spray in der Lage ist, Einschränkungen, die durch die Erkrankung und deren Therapie entstanden sind zu lindern. Bei dem untersuchten Spray handelt es sich um das *LipoSaliva*® Mundspray und das *LipoNasal*® Nasenspray der Firma Optima Medical Swiss AG.

Insgesamt können vier Ziele formuliert werden:

1. Qualitative Veränderungen von subjektiv empfundenen Beschwerden wie Mundtrockenheit, Minderung der Riech- und Schmeckempfindung vor und nach Gabe des Liposomensprays.
2. Quantitative Messung von Veränderung der Riech- und Schmeckleistung nach der Tumorthherapie. Wir gingen ebenfalls der Frage nach, wie stark sich das liposomale Spray auf diese Einschränkungen des olfaktorischen und gustatorischen Sinnes auswirkt.
3. Erfassung der Dichtewerte der großen Kopfspeicheldrüsen, also den Glandulae parotideae und den Glandulae submandibulares.

4. Es sollte weiterhin geprüft werden, ob es eine Korrelation zwischen den Dichtewerten des Drüsengewebes und den unterschiedlichen Therapieoptionen besteht und inwieweit sich das liposomale Spray auf das Drüsengewebe auswirkt.

Durch die Aufteilung des Probandenkollektivs in verschiedene Therapiegruppen sollen die genannten Untersuchungen Aufschluss darüber geben, wie stark sich eine Operation, eine Radiotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie auf die genannten Einschränkungen auswirken.

3. Material und Methodik

Die Studie wurde am Münchner Klinikum rechts der Isar in der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde durchgeführt. Diese klinische Studie und das Studienprotokoll wurden der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar vorgelegt und bewilligt. Die Teilnahme an dieser Studie war freiwillig und eine schriftliche Einverständniserklärung wurde vor der Untersuchung von jedem Probanden eingeholt.

3.1. Studienaufbau

Die Studie basiert auf einer prospektiven *Follow-up* Untersuchung. Dies bedeutet, dass eine erste Untersuchung vorgenommen und nach einem Zeitraum von zwei Monaten dieselbe Untersuchung wiederholt wurde. Der Ablauf der Studie umfasste mehrere Stufen:

- 1) Anamnesebogen
- 2) Fragebogen über die Einschränkung der Riech- und Schmeckleistung und über die Ausprägung von Mundtrockenheit mittels visuellen Analogskalen
- 3) Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- 4) Psychophysische Messung der Riechleistung
- 5) Psychophysische Messung der Schmeckleistung
- 6) Ultraschalluntersuchung der Speicheldrüsen

- 7) Gabe des liposomalen Mund- und Nasensprays, je fünfmal pro Tag über zwei Monate
- 8) Wiederholung der Messungen nach einem Zeitraum von zwei Monaten

3.2. Beschreibung des Studienkollektivs

In unserer Studie nahmen an der ersten Messung insgesamt 98 Patienten beider Geschlechter teil, wobei die Männer mit 77 Patienten den größeren Anteil des Kollektivs stellten, 21 Frauen waren vertreten. Der jüngste Studienteilnehmer war beim Untersuchungszeitpunkt 20 Jahre, der älteste Teilnehmer 84. Der Altersdurchschnitt aller Probanden lag beim Untersuchungszeitpunkt bei 63 Jahren.

Alle Patienten befanden sich zu Beginn unserer Untersuchung in der Tumornachsorge. Die Behandlung des Tumors war bereits abgeschlossen. Die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und dem Untersuchungszeitpunkt betrug 42 Monate. Geringster Abstand der Untersuchung zur Erstdiagnose lag bei vier Monaten, größter Abstand bei fast 17 Jahren.

Lokalisiert waren die Tumoren bei den meisten Patienten im Oropharynxbereich (n=57), gefolgt vom Hypopharynx-, und Larynxbereich (n=11). *Cancer of Unknown Primary* (CUP) fanden sich bei acht der Patienten und Tumoren des Nasopharynx bei fünf. Bei vier Patienten erstreckte sich der Tumor über mehrere Etagen. Die Ergebnisse dieser Verteilung sind in der Abbildung 12 graphisch dargestellt. In der Gruppe „Sonstiges“ befinden sich zum Beispiel Tumoren der Glandula submandibularis, des Ösophagus, der Ohrhelix, der Schilddrüse und der Tonsillen.

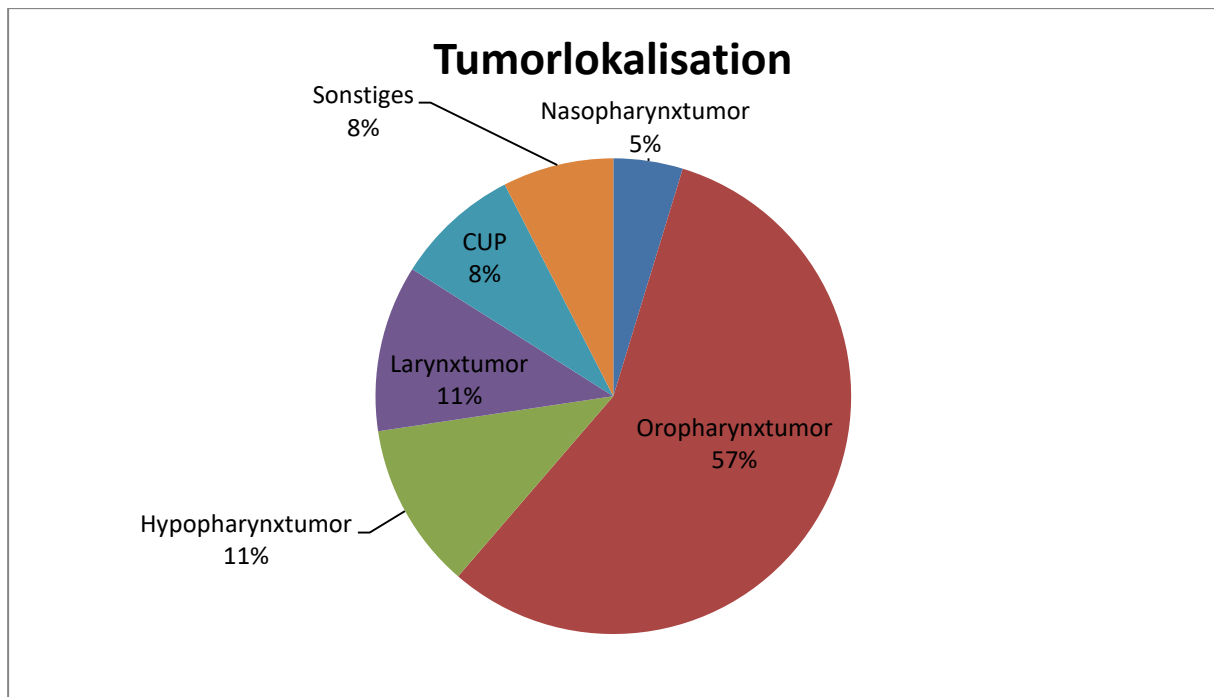


Abbildung 12 Unterschiedliche Tumorlokalisationen der Teilnehmer (CUP= Cancer of Unknown Primary), n = 98

Histologisch stellten Plattenepithelkarzinome in der Studienpopulation mit 90% den weitaus größten Teil der Neoplasien dar. Die übrigen 10% waren lymphoepitheliale Tumoren (n=2), adenoidzystische (n=1) und myoepitheliale Tumoren (n= 1), Adenokarzinome (n= 1) Ästhesioneuroblastome (n=1), papilläre Schilddrüsenkarzinome (n=1) und Chondrosarkome (n= 1).

Die Studienteilnehmer wurden anhand der verschiedenen Therapieoptionen in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: alle Patienten (n=98)

Gruppe 2: Patienten, die operiert worden waren (n= 17)

Gruppe 3: Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie bzw. eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten (n= 63)

Gruppe 4: Patienten, die eine primäre Radiotherapie bzw. eine primäre Radiochemotherapie nach erfolgter Operation erhalten hatten (n= 18)

Abbildung 13 zeigt die Gesamtzahl der Patienten in den verschiedenen Therapiegruppen. Patienten, die eine Operation in Kombination mit einer Radio(chemo)therapie erhalten hatten,

machten mit 63 Teilnehmern die größte Gruppe aus. Die Tabelle 1 zeigt eine genauere Klassifizierung der einzelnen Gruppen.

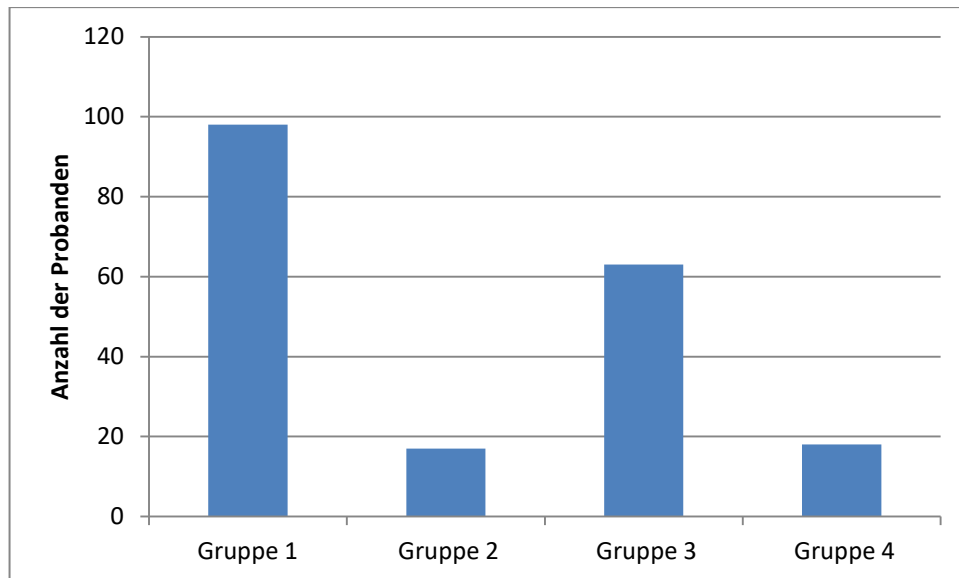


Abbildung 13: Einteilung der Patienten in verschiedene Gruppen nach den unterschiedlichen Therapieverfahren

	Gesamtzahl (n)	Anzahl Frauen	Anzahl Männer	Mittleres Alter \pm SD in Jahren	Abstand von Erstdiagnose zum Studienbeginn in Monaten	Anzahl Rauchen	Anzahl mit regelm. Alkoholkonsum	Anzahl an Patienten mit Vorerkrankungen
Gruppe 1	98	21	77	63 \pm 12	42	62	51	67
Gruppe 2	17	4	13	62,3 \pm 10	36,6	12	15	14
Gruppe 3	63	12	51	63 \pm 12	45,2	38	37	39
Gruppe 4	18	7	11	62 \pm 11	40,2	16	7	13

Tabelle 1: Differenzierte Angaben zu den verschiedenen Patientengruppen

62 Studienteilnehmer gaben an regelmäßig Zigaretten zu konsumieren. Dabei betrug die durchschnittliche Menge an konsumierten Zigaretten 22 Packyears. Ähnlich hoch war die Zahl der Vorerkrankungen. Hier gaben zwei Drittel (n= 67) der Patienten an, an anderen Erkrankungen zu leiden. Zu diesen Erkrankungen zählte unter anderen Diabetes mellitus (n= 11), arterieller Hypertonus (n= 31) und Hypothyreose (n= 9).

3.3. Einschlusskriterien

An der Studie konnten Probanden teilnehmen, die folgende Kriterien erfüllten:

1. Alter zwischen 18 und 90
2. Sicca-Symptomatik im HNO-Bereich (der Nase, Nasennebenhöhlen, Gesicht, Mundhöhle, Pharynx, Larynx)
3. Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich

3.4. Ausschlusskriterien

Nicht an der Studie teilnehmen konnten Probanden, die eine dieser Kriterien erfüllten:

1. Nasale Obstruktion durch verlegende Septumdeviation oder Synechien
2. Akute oder chronisch entzündliche Erkrankung der Nase/ der Nasenschleimhaut wie z.B. akute oder chronische Rhinosinusitis/ Polyposis nasi
3. Chronischer Gebrauch abschwellender Nasentropfen
4. Bekannte Riechstörung
5. Bekannte Schmeckstörung

3.5. Anamnesebogen

Zu Beginn wurde vor der eigentlichen Untersuchung eine Anamnese erhoben. Hier wurde unter anderem festgehalten, welche Symptome zu Beginn der Erkrankung auftraten. Gefragt wurde weiterhin, ob und wie stark ein Alkohol-, beziehungsweise Nikotinkonsum vorlag und ob Allergien bekannt sind. Über eine Akteneinsicht konnten retrospektiv die Tumordiagnose, die Histologie des Tumors, die Vorerkrankungen und medikamentöse Therapie erfasst werden. Weiterhin wurden die Therapieverfahren zur Behandlung des Tumors erfasst (Operation, Chemotherapie, Radiotherapie usw.). Ein HNO-Status wurde erhoben um etwaige weitere Pathologien (Polyposis nasi, verlegenden Septumdeviation) auszuschließen.

3.6. Fragebogen

Vor der ersten Untersuchung wurde der Patient aufgefordert, einen Fragebogen, bestehend aus 27 Fragen auszufüllen. Es handelte sich um geschlossene Fragen. Drei Themenbereiche wurden von den Fragen behandelt:

- 1) Einschränkungen des Riechsinnns
- 2) Einschränkungen des Schmecksinnns
- 3) Auftreten und Stärke einer Mundtrockenheit.

Der Fragebogen setzte sich aus zwei verschiedenen Arten von Fragen zusammen. Bei den ersten sieben Fragen waren die Antworten vorgegeben und der Patient konnte die jeweils zutreffende Aussage ankreuzen. In diesem Teil konnte er sich dazu äußern, was ihm am meisten Probleme bereitete, seit wann diese Problematik bestand und welche Faktoren er als ursächlich ansah.

Die Fragen im zweiten Teil des Fragebogens waren mit einer visuellen Analogskala (VAS) versehen. Dem Patienten war es so möglich, Aussagen über die Stärke seiner Einschränkungen bezüglich des Riechsinnns, des Schmecksinnns und der Mundtrockenheit zu machen. Auch der zeitliche Verlauf von Einschränkungen konnte so erfasst werden, ob es eine Besserung beziehungsweise eine Verschlechterung gab und in welchem Ausmaß diese Veränderungen auftraten.

Nach der ersten Untersuchung und nach der Messung der Riech- und Schmeckleistung bekam der Proband das liposomale Mund- und Nasenspray. Der Studienteilnehmer wurde aufgefordert, das Spray mindestens fünfmal am Tag einzunehmen. Nach zwei Monaten wurde er wieder einbestellt und sowohl die Tests, als auch die Fragen wurden wiederholt. Der Studienteilnehmer konnte so Aussagen über eine Änderung des Befindens hin zu einer Verbesserung, keine Änderung oder sogar einer Verschlechterung mit Hilfe einer visuellen Analogskala machen.

3.7. Psychophysische Messung der Riechleistung

Eine valide, reliable und umfassende Beurteilung des Riechsinn ist durch die sogenannten Sniffin´ Sticks (28) (siehe Abbildung 14) (Heinrich Burghart Medizintechnik GmbH, Wedel, Deutschland) möglich. Initiator der Entwicklung dieses Tests war die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf-Hals-Chirurgie (39). Bei diesem Test wurden drei verschiedene Riechleistungen mit drei verschiedenen Tests erfasst: der Schwellentest, der Diskriminationstest und der Identifikationstest. Alle Tests wurden mit den wiederverwendbaren Sniffin´ Sticks durchgeführt. Für diese Tests existieren Normwerte, die durch Kobal, G. et al. (39) anhand von 1036 Probanden aufgestellt wurden. Dieser Test basiert auf einem sogenannten Forced-Multiple-Choice-Verfahren, was heißt, dass der Proband eine Antwort aus vorgegebenen Lösungsmöglichkeiten wählen musste. Des Weiteren wurde der Test, um die Reliabilität und Validität zu prüfen, mit anderen Testverfahren, wie zum Beispiel dem *Monex-40-Test* verglichen (13).



Abbildung 14:
Sniffin´ Sticks für den
Identifikations-,
Diskriminations- und
Schwellentest

Mit Hilfe des Schwellentests wurde das periphere olfaktorische System beurteilt. Wahrscheinlich werden weiterhin höhere Verarbeitungen von Riechinformationen beurteilt (30), wobei eine genaue Trennung nicht sicher möglich ist (11).

Vorgehen: Der Patient führte diesen Test verblindet durch, indem er eine Augenbinde aufsetzte. Dann wurden die „Riechstifte“ unter die Nase gehalten, wobei darauf zu achten war, dass der Riechstift mittig und in einem Abstand von circa 2 cm vor der Nase platziert wurde. Die Dauer der Stiftdarbietung sollte 3-4 Sekunden nicht überschreiten.

Test 1 Schwellenwert

Hier wurde die Konzentration an Duftstoffen ermittelt, die der Proband gerade noch wahrnehmen konnte. Der Riechstoff, der hier verwendet wurde ist n-Butanol. Zu Beginn wurde dem Probanden die höchste Konzentration dargeboten (Stift Nummer 1) um ihn mit dem Geruch vertraut zu machen.

Konnte er die höchste Konzentration nicht wahrnehmen, so erhielt er den Wert 1, also den niedrigsten zu vergebenden Wert. Konnte er ihn allerdings wahrnehmen, so fuhr man mit der niedrigsten Konzentration fort (Stift Nummer 16) und steigerte die Duftkonzentration anhand der Stifte, bis der Proband angab, das Butanol zu riechen. Der höchste zu vergebene Wert ist 16. Um Irrtümer und Raten auszuschließen enthält der Test für jede Schwelle zwei Riechstifte ohne Geruch. Das heißt, für jede Konzentration existiert ein Triplet, zwei geruchlose Stifte und einer mit Butanol. Die geruchlosen Stifte wurden dem Teilnehmer neben dem Stift mit Butanol dargeboten. Erkannte er nun unter verschiedenen Riechstiften zwei Mal den richtigen Riechstift, war die erste Schwelle ermittelt. Die Darbietung der unterschiedlichen Stifte musste variiert werden um eine Regelableitung zu unterbinden. Nach richtiger zweimaliger Erkennung ging man in der Konzentration zurück, bis der Geruch nicht mehr wahrgenommen werden konnte um danach die Konzentration wieder zu erhöhen usw. Dieses wiederholte man sechs Mal und vermerkte die sieben Wendepunkte von Erkennen und Nichterkennen in einer Tabelle (siehe Anhang). Der eigentliche Schwellenwert ergab sich aus der Division der letzten vier Wendepunkte (S-Wert).

Test 2 Diskriminationstest

In dieser Testreihe wurde ermittelt, wie gut der Proband in der Lage war, verschiedene Gerüche zu unterscheiden. Auch hier war der Proband verblindet. Es wurden ihm nun 16 Stiftriplets dargeboten, wobei zwei Stifte innerhalb eines Triplets gleich rochen und sich ein dritter Stift von dem Geruch unterschied. Die Konzentration der Stifte war überschwellig. Die Aufgabe des Probanden war es, den Stift zu erkennen, der sich im Geruch von den beiden anderen unterscheidet (siehe Anhang). Am Ende wurde die Anzahl aller richtigen Erkennungen notiert (D-Wert). Der höchste zu erreichende Wert war 16 (richtige Erkennung aller 16 Riechstifte), der niedrigste 0 (keine richtige Erkennung). Da die Probanden einen Stift angeben mussten (forced choice), ist allerdings zu beachten, dass ein Proband mit einer Anosmie durch Raten nicht unbedingt den Wert 0 bekommen muss.

Test 3 Identifikationstest

Hier wurde ermittelt, wie gut ein Proband bestimmte Gerüche erkennen und identifizieren kann. Hierfür wurden dem Probanden aus einem Set mit 16 Riechstiften nacheinander jeweils ein Riechstift mit einem bestimmten Geruch (zum Beispiel Banane, Schuhleder) dargeboten (siehe Anhang). Seine Aufgabe war, unter vier Lösungsmöglichkeiten, die der Testleiter ihm anbot, einen Geruch zu wählen („Riecht der Stift nach Rauch, Klebstoff, Schuhleder oder Gras?“). Die Antworten wurden in einem Lösungsbogen eingetragen, wobei auch hier der niedrigste Wert 0, der höchste 16 war.

Das Ergebnis dieser Testreihe ist der sogenannte SDI-Wert. Dieser Wert wurde durch Addition der drei Testreihen ermittelt (Schwellenwert + Diskrimination + Identifikation = SDI-Wert). Für diesen Test liegen valide Daten vor, die ein genaues Zuordnen in Normosmie, Hyposmie und Anosmie erlauben (39).

Normosmie: Wird ein SDI-Wert ≥ 30 und der S-Wert ≥ 1 (erkennt die höchste Konzentration an n-Butanol im Schwellentest) erreicht, liegt eine Normosmie vor

Hyposmie: Wird ein SDI-Wert < 30 und ein S-Wert ≥ 1 erreicht wird, liegt eine Hyposmie vor

Anosmie: Wird ein SDI-Wert ≤ 15 und ein S-Wert 0 erreicht, liegt eine Anosmie vor

Die Normwerte sind, wie aus der Abbildung 15 zu entnehmen ist, vom Alter des jeweiligen Probanden abhängig.

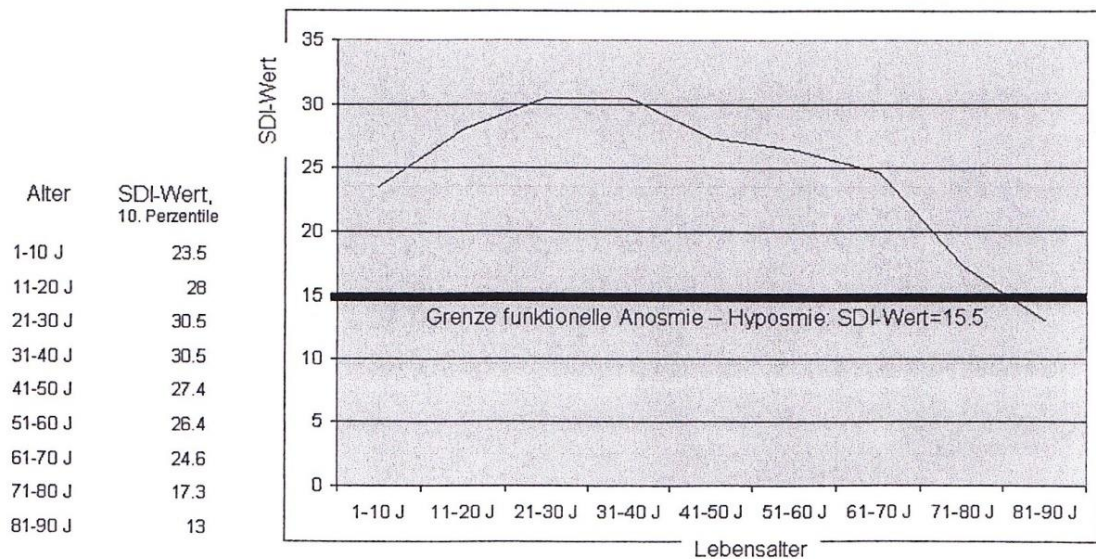


Abbildung 15: Altersentsprechende Normwerte für den SDI-Wert (39)

3.8. Psychophysische Messung der Schmeckleistung

Die Schmecksinnesleistung kann mit den sogenannten *Taste Strips* (Heinrich Burghart Medizintechnik GmbH, Wedel, Deutschland) erfasst werden. Die Teststreifen sind circa 8 cm lang und haben an ihrem Ende eine circa 2 cm² große Fläche, die mit eingetrockneter Schmecklösung versehen ist (siehe Abbildung 16). Die zu testenden Schmeckqualitäten sind süß, sauer, salzig und bitter, wobei jeweils vier Teststreifen mit unterschiedlichen Konzentrationen für jede Schmeckqualität existieren. Neben diesen Streifen mit Schmecklösung existieren zwei weitere Streifen ohne Geschmack, so dass die Anzahl der in diesem Test verwendeten Schmeckstreifen 18 ergibt (siehe Anhang). Müller, Kallert et al. (49) bewiesen, dass dieser Test eine gute Reproduzierbarkeit aufweist und im klinischen Alltag etabliert ist. In unserer Testreihe wurde ein ganzmundiger Test vorgenommen. Dies bedeutet, dass der Proband den Schmeckstreifen mittig auf die Zunge legt und versucht, den Geschmack zu identifizieren.



Abbildung 16: *Taste Strips* für den Schmecktest

Dem Probanden wurden nacheinander die verschiedenen Streifen gegeben, beginnend mit der niedrigsten Schmeckkonzentration. Die Reihenfolge war zwar vorgegeben, folgte aber keinem einheitlichen Muster, so dass auch hier eine Regelableitung unmöglich war. Dieser Test basiert ebenfalls auf einem Forced-Multiple-Choice-Verfahren (der Proband muss eine Antwort aus den vier vorgegebenen Lösungsmöglichkeiten angeben). Die Konzentrationen der verschiedenen Taste Strips steigern sich von Mal zu Mal, so dass ab einer bestimmten Konzentration die Wahrnehmungsschwelle überschritten wird, die sich von Proband zu Proband unterscheiden kann. Die Antworten werden auf einem Antwortbogen durch den Testleiter festgehalten. Das Ergebnis errechnet sich durch die Summe der richtigen Antworten für jede Schmeckqualität. Maximal können 16 Punkte erreicht werden, minimal 0. Der Cut-off-Wert, also der Wert, der bei Unterschreitung ein pathologisches Ergebnis liefert, ist neun. Erkennt ein Proband nun 9 von 16 Taste Strips, gilt dies als normal, wohingegen Ergebnisse unter 9 als krankhaft anzusehen sind.

3.9. Acoustic radiation force impulse (ARFI)

In der von uns durchgeführten Studie wurde mit einem hochauflösenden Ultraschallgerät (S2000, Siemens, Germany, Tissue harmonic imaging) jeweils ein B-Bild (Brightness-Bild) der rechten, beziehungsweise linken Ohr-, und Unterkieferspeicheldrüsen aufgenommen und somit die Morphologie erfasst (9-14 MHz Linearschallkopf). Weiterhin erfolgten je zehn Einzel-ARFI-Messungen dieser Drüsen auf beiden Gesichtsseiten. Im Anschluss wurden die Ergebnisse gemittelt. Die Messung erfolgte am Unterpole der Gl. parotis, entfernt von

Kieferknochen und Halsgefäßen. Die Messung der Gl. submandibularis erfolgte im Drüsenzentrum. Alle Messungen wurden in einer Tiefe von einem Zentimeter durchgeführt.

Die Normalwerte der Steifigkeit des Gewebes für die Glandula submandibularis liegt bei etwa 1,8 Meter pro Sekunde (3). Die Dichtewerte, welche an gesunden Patienten für die Glandula parotis ermittelt wurden, liegen bei 1,75 Meter pro Sekunde (44). Die Abbildung 17 zeigt eine Glandula submandibularis, die Abbildung 18 eine Glandula parotis im ARFI-Modus.

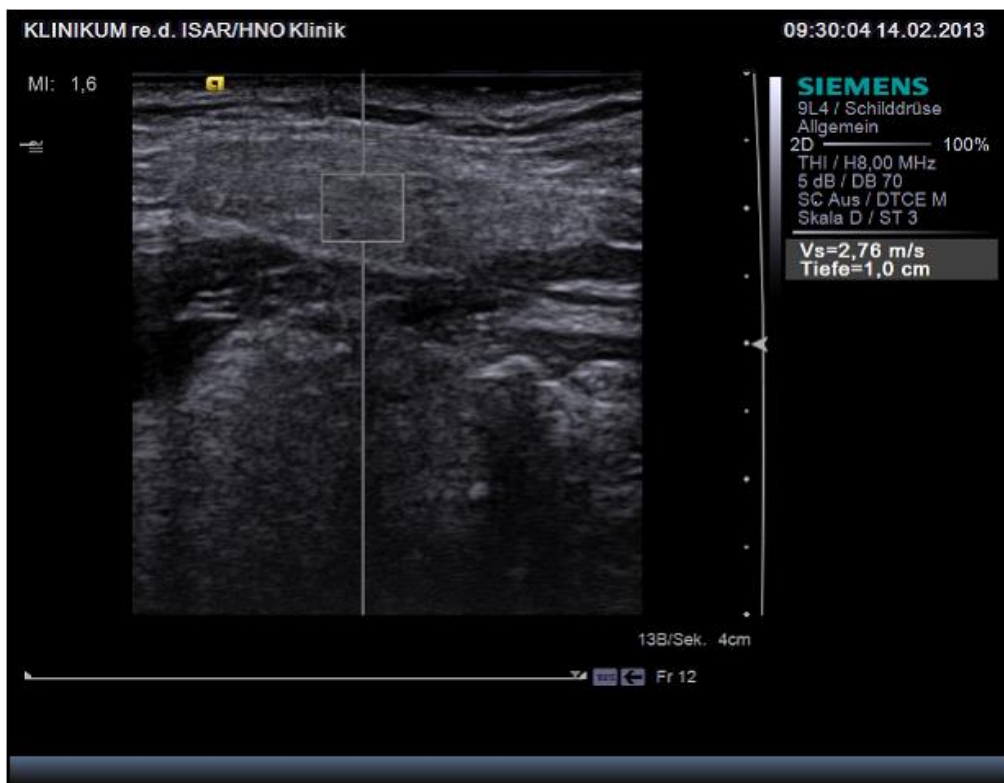


Abbildung 17: Darstellung der Glandula submandibularis im ARFI-Modus

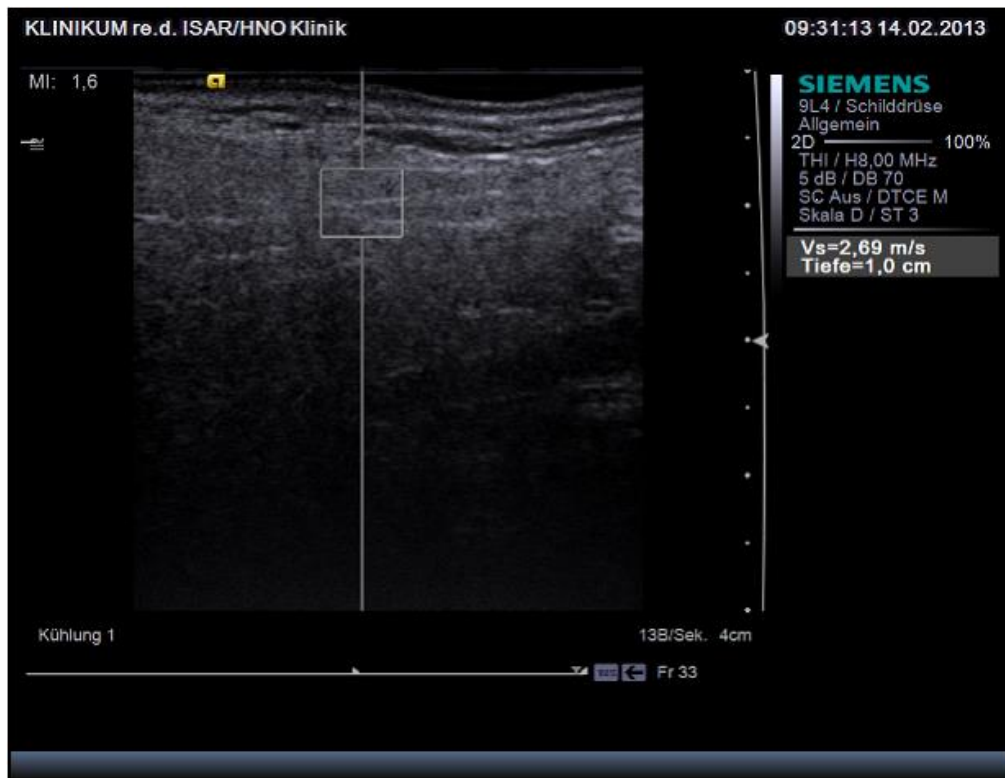


Abbildung 18: Darstellung der Glandula parotis im ARFI-Modus

3.10. Liposomales Spray

Das liposomale Mundspray *LipoSaliva*® und Nasenspray *LipoNasal*® wurde von der Firma Optima Medical Swiss AG der HNO-Klinik zur Verfügung gestellt. Die Patienten wurden aufgefordert, das Spray fünfmal am Tag einzunehmen. Sowohl vor der Einnahme, als auch nach einem zweimonatigen Einnahmezeitraum wurde die Riech- und Schmeckleistung des jeweils einzelnen Patienten gemessen.

3.11. Statistische Analyse und Berechnung

Die subjektiven Aussagen der Fragebögen, die Ergebnisse aus dem Riechtest, dem Schmeckstest sowie die objektiven Dichtewerte aus den Ultraschalluntersuchungen wurden nach der zweiten Messung mit den ersten Untersuchungsergebnissen verglichen.

Für die Auswertung der gewonnenen Daten wurde die sechste Version des Statistikprogramms *Prism* (Prism 6.0 for Mac) und *Microsoft office Excel 2012* verwendet.

Für die Veränderungen der Riech- und Schmeckleistung vor der Gabe und nach der Therapie mit dem liposomalen Spray wurde innerhalb einer Probandengruppe der zweiseitige gepaarte t-Test angewendet. Die Ergebnisse der Untersuchung zwischen den verschiedenen Probandengruppen wurden mit Hilfe des zweiseitigen, ungepaarten t-Tests berechnet. Auch die ARFI-Messergebnisse wurden auf diese Weise berechnet. Das Signifikanzniveau α wurde bei 0,05 festgesetzt.

4. Ergebnisse

In der oben beschriebenen Studie durchliefen insgesamt 98 Teilnehmer die erste Untersuchung. Bei der zweiten Messung nach etwa zwei Monaten waren es noch 85 Teilnehmer. Somit liegt der Drop-out bei etwa 13%.

4.1. Beurteilung der subjektiven Schmeck-, und Riechqualität

Um bei der Ergebnisanalyse einen besseren Überblick zu erhalten, wurde der Fragebogen in vier Teile eingeteilt (siehe Anhang).

- 1) Allgemeiner Teil mit vorgegebenen Fragen
- 2) Fragen zur Einschränkung der Riech- und Schmeckleistung mit visuellen Analogskalen und vorgegebenen Fragen
- 3) Fragen zur Mundtrockenheit mit visuellen Analogskalen

Teil 1) Allgemeiner Teil

Im ersten Teil des Fragebogens konnten Patienten bei vorgegebenen Fragen die für sie zutreffende Antwort mit folgenden Ergebnissen ankreuzen:

Die erste Frage bezog sich auf die Einschränkungen, die den Patienten am meisten Probleme bereiteten. Hier antworteten 23% mit Riechproblemen und 29% mit dem Erkennen von süß, sauer, salzig und bitter. Die meisten (62%) sahen ihr größtes Problem im Wahrnehmen feiner Geschmacksunterschiede.

Zur Dauer der Riech- und Schmeckstörung in der Frage 2 gaben 10% der Patienten an, weniger als drei Monate an diesen Störungen gelitten zu haben. Fast die Hälfte der Patienten

(47%) gab an, länger als 3 Monate, aber weniger als 2 Jahre solche Probleme gehabt zu haben. Die übrigen 35 % der Patienten hatten nach eigenen Angaben allerdings schon mehr als 2 Jahre an ihren Riech- oder Schmeckstörung zu leiden.

Bei der dritten Frage, wie die Riech-, beziehungsweise Schmeckstörungen begannen, gaben 22% an, dass sich diese allmählich entwickelten. Beim größten Teil mit 66% begannen diese Störungen plötzlich. Nur 5% der Patienten wussten nicht, seit wann diese Störungen bestanden.

Zum Verlauf der Riech- und Schmeckstörung in Frage 4 sagten 38%, dass diese im Laufe der Zeit, also nach der Schädigung besser geworden sind. Fast die Hälfte (49%) der Teilnehmer konnte allerdings keine Veränderung erkennen. Bei lediglich 6% der Befragten kam es zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

Die nächste Frage (Frage 5), was der Patient als Ursache der Riech- und Schmeckstörung annimmt, sahen 38% eine Operation als Ursache an. Mundtrockenheit als die auslösende Ursache ihrer Riech- und Schmeckstörung gaben 23% an, 17% sahen Medikamente als zugrunde liegende Ursache an. In der Abbildung 19 sind alle genannten Ursachen graphisch dargestellt. Als „Sonstiges“ wurde in fast allen Fällen eine Strahlentherapie angegeben.

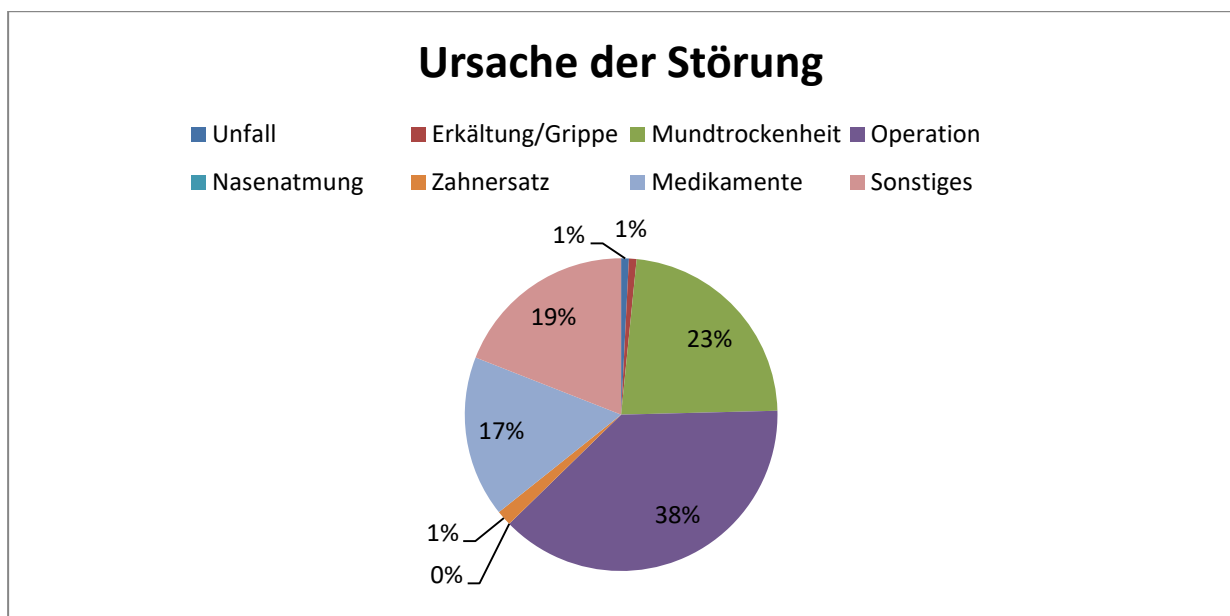


Abbildung 19: Von den Patienten angenommene Ursachen der Riech- und Schmeckstörung

Auch über chronische Nasenprobleme wurden die Patienten befragt. Hier gaben 68% keine Probleme an, 19% gaben Niesen und 5% Allergien an. 2% der Probanden litten an Naselaufen.

In der letzten Frage des ersten Teils sollten die Teilnehmer über die zeitliche Veränderung ihrer Riech- und Schmeckstörungen Aussagen machen. Es zeigte sich, dass bei 59% der Studienteilnehmer die Störungen konstant waren, bei 22% unterlagen die Störungen des Riech- und Schmecksinns zeitlichen Veränderungen. Die restlichen Studienteilnehmer (19%) wussten nicht, ob die Störungen zeitlich konstant waren oder ob sie Veränderungen unterlagen.

Teil 2) Fragen zur Einschränkung der Riech- und Schmeckleistung mit visuellen Analogskalen und vorgegebenen Fragen

Im zweiten Teil des Fragebogens wurden die Patienten aufgefordert, Aussagen unter anderem über die Stärke der Riechstörungen und Schmeckstörungen zu machen. Die visuellen Analogskalen, auf denen die Stärke der Einschränkung vermerkt wurden, ermöglichten ein genaues Zuordnen zum Zutreffen der jeweiligen Frage. Der Wert 10 steht für „trifft voll zu“ bzw. „stark“ und der Wert 0 für „trifft nicht zu“ bzw. „besser“. Die Ergebnisse dieses Teils des Fragebogens sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Fragen Nummer:	Messung 1	Messung 2	
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	p-Wert
8) wegen meinen Riechstörungen schmecken Lebensmittel anders als sie schmecken sollten	3,1 ± 3,5	2,5 ± 3,2	< 0,0001
9) Ich habe einen schlechten Geruch in der Nase, obwohl nichts, was riecht, in der Nähe ist	0,7 ± 1,8	0,6 ± 1,5	0,0652
10) Gerüche, die anderen angenehm sind, erscheinen mir eher unangenehm	1,0 ± 2,3	0,9 ± 2,0	0,0072
11) Am schlimmsten ist, dass für mich Gerüche anders sind, als sie sein sollten	1,1 ± 2,4	1,0 ± 2,1	0,0027

Tabelle 2: Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte der Ergebnisse aus der ersten Messung (Messung 1) und der zweiten Messung (Messung 2) der Fragen 8-11; grau hinterlegt: signifikante p-Werte, SD = Standardabweichung

In den zwei folgenden Fragen hatte der Patient die Möglichkeit, zutreffende Aussagen anzukreuzen. Auch mehrere Möglichkeiten konnten ausgewählt werden. Die zwölfte Frage ging darauf ein, ob die Schmeckstörung mit bestimmten Schmeckwahrnehmungen (süß, sauer, salzig, bitter, scharf) zu tun hatte. In der Abbildung 20 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

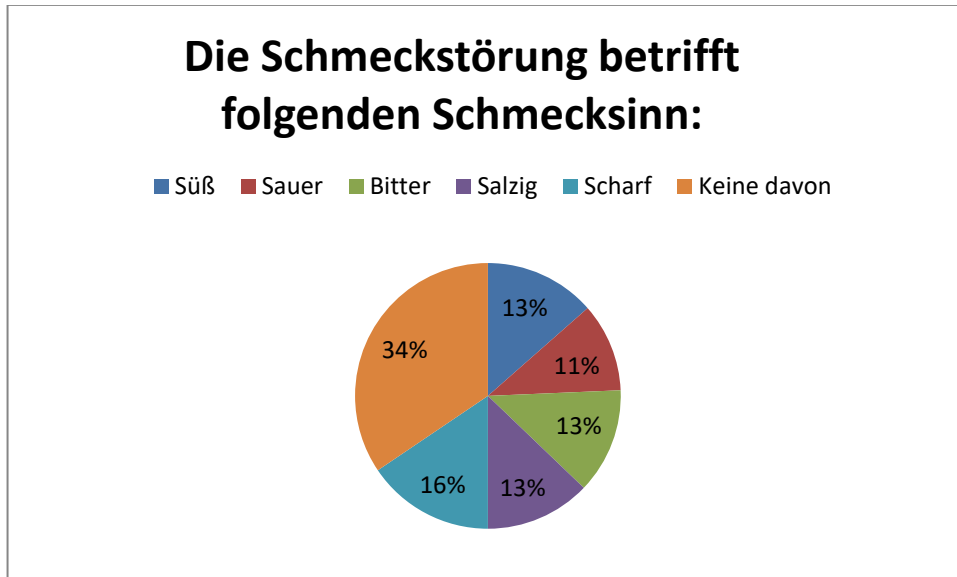


Abbildung 20: Antworten der Frage 12: „Die Schmeckstörung betrifft folgenden Schmecksinn: süß, sauer, bitter, salzig, scharf, keine davon“

Wie aus dieser Abbildung zu entnehmen ist, hat der größte Anteil (34%) der Schmeckstörungen nichts mit den angegebenen Schmeckqualitäten zu tun. Dass die Schmeckstörung mit der Wahrnehmung von süß, sauer, bitter, salzig oder scharf zu tun hatte beantworteten 66% der Teilnehmer positiv. Die Aufteilung in die einzelnen Schmeckqualitäten war in etwa gleich groß.

Die Frage, ob ständig besondere Empfindungen im Mund seien, wurde von allen Patienten bejaht. Auch bei dieser Frage konnte der Patient mehrere Antworten ankreuzen. Die Abbildung 21 gibt Auskunft darüber, wie häufig Patienten unter diesen Beschwerden litten. Die Mundtrockenheit, angegeben von 88 Patienten, stellte den größten Teil dieser Empfindungen dar, gefolgt vom Mundbrennen bei 16 Patienten. Salz-, Sauer- und Bittergeschmack empfanden zwölf Patienten.

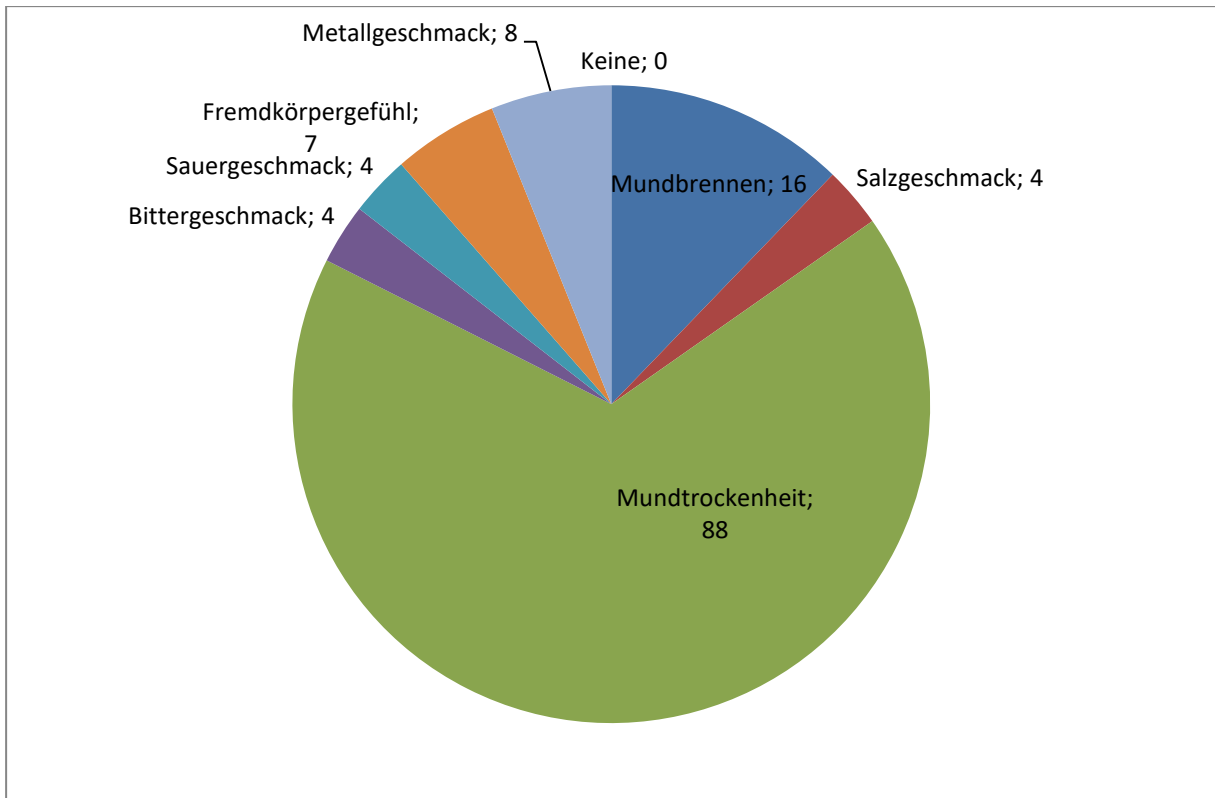


Abbildung 21: Frage 13 „Haben Sie im Mund ständig besondere Empfindungen?“

In den Fragen 14-22 (siehe Tabelle 3 und Abbildung 22) zur Einschränkung der Riech- und Schmeckleistung wurden bei dem Vergleich der ersten Messung zur zweiten Messung signifikante Verbesserungen in acht von neun Fragen gemessen (p-Werte <0,05). Die einzige Frage, bei der kein signifikanter Anstieg zu beobachten war, fragte nach dem Erkennen feiner Geschmacksunterschiede (p- Wert: 0,57).

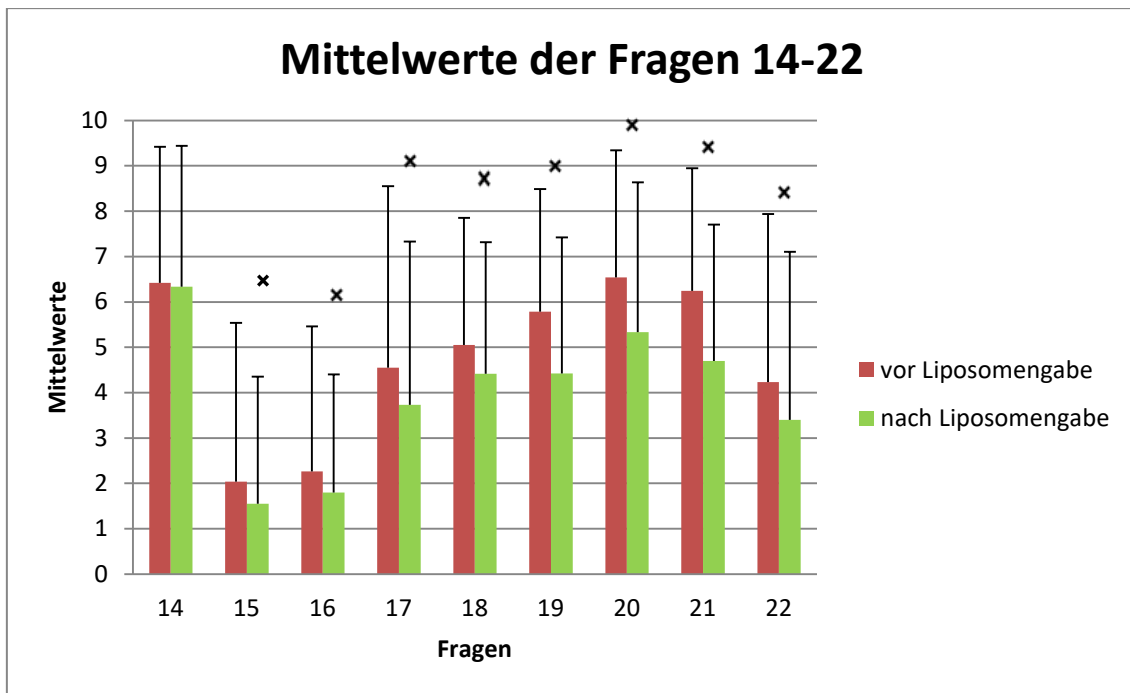


Abbildung 22: Ergebnisse der Fragen 14-21 vor und nach Liposomengabe; *= $p < 0,05$; maximal erreichbarer Wert: 10 Punkte

Fragen Nummer:	Messung 1	Messung 2	
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	p-Wert
14) Meine Geruchswahrnehmung ist zwar stark eingeschränkt, aber beim Schmecken kann ich alle feinen Unterschiede erkennen	6,5 \pm 3,0	6,3 \pm 3,1	0,57
15) Mein Riechvermögen ist stark eingeschränkt	2,1 \pm 3,5	1,6 \pm 2,8	0,001
16) Geruchlose Sachen (Zucker, Salz etc...) kann ich schlecht schmecken	2,3 \pm 3,2	1,8 \pm 2,6	< 0,0001
17) Feine Geschmacksunterschiede kann ich nicht wahrnehmen	4,7 \pm 4,0	3,7 \pm 3,6	< 0,0001
18) Wie gut ist Ihre Nase durchgängig im Vergleich zu früher (vor Beginn der Störung)?	5,1 \pm 2,8	4,4 \pm 2,9	0,001
19) Wie gut ist Ihr Geruchssinn im Vergleich zu früher (vor Beginn der Störung)?	5,8 \pm 2,7	4,4 \pm 3,0	< 0,0001

20) Wie gut können Sie feine Geschmacksunterschiede im Vergleich zu früher (vor Beginn der Störung) erkennen?	6,6 ± 2,8	5,3 ± 3,3	< 0,0001
21) Wie gut können Sie süßen, sauren, bitteren und salzigen Geschmack im Vergleich zu früher (vor Beginn der Störung) erkennen?	6,3 ± 2,7	4,7 ± 3,0	< 0,0001
22) Wie würden Sie die Stärke des Brennens im Mundbereich beschreiben?	4,3 ± 3,7	3,4 ± 3,7	< 0,0001

Tabelle 3: Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und p-Werte der Fragen 14-22, im Vergleich Messung eins zu Messung zwei; grau hinterlegt: signifikante p-Werte

Teil 3) Fragen zur Mundtrockenheit mit visuellen Analogskalen

Im dritten Teil des Fragebogens ging man auf die Problematik der Mundtrockenheit ein. Wie die Werte zeigten (siehe unten), wurde diese Frage häufig als zutreffend und „stark“ ausgeprägt angegeben.

In der ersten Frage des dritten Teils (Frage 23) sollte der Patient Angaben darüber machen, wie stark er an Mundtrockenheit leidet. Diese Frage wurde im Mittel in der ersten Messung mit 7,1 Punkten angegeben. Dieser extrem hohe Ausgangswert ($7,1 \pm 2,8$; Vgl. Tabelle 4) spiegelte gut die Probleme der Patienten mit ihrer starken Mundtrockenheit wider. Der Wert sank nach der zweiten Messung, nach Gabe des Mund-, und Nasensprays, von $7,1 \pm 2,8$ auf $4,4 \pm 3,23$ Punkte. Die Differenz dieser zwei Werte gab die signifikante Verbesserung der Symptomatik an und betrug im Mittel 2,7 Punkte. Der p-Wert betrug auch hier $< 0,0001$ (siehe Abbildung 23).

In Frage 24 wurde die Einschränkung vom Schlucken der Nahrung angesprochen. Auch hier erhielten wir einen signifikanten Unterschied der Werte aus der ersten Messung ($5,4 \pm 3,9$) im Vergleich zu den Werten aus der zweiten Messung ($4,6 \pm 3,9$).

Kein signifikanter Unterschied wurde bei der Auswertung der Frage 25 erreicht. In dieser Frage sollten die Patienten angeben, wie stark sie an Karies litten (p-Wert 0,223). In Frage 26 wurde gefragt, wie schwer den Patienten das Tragen der Zahnprothese falle. Der Anteil der Patienten mit einer Zahnprothese betrug etwa 60%. Die Differenz der gemessenen Werte lag

bei dieser Messung durchschnittlich bei 0,2 Punkten. Der niedrige Ausgangswert von 2,6 (Frage 25) beziehungsweise 3,7 (Frage 26) Punkten deutet darauf hin, dass die Patienten wenig Probleme mit Karies und dem Tragen der Zahnprothese hatten.

„Wie schwer fällt Ihnen das ausdauernde Sprechen“? wurde in der letzten Frage des dritten Teils erfasst (Frage 27). Die Angaben der ersten Messung, verglichen mit den Angaben der zweiten Messung, erzielten einen signifikanten Unterschied mit p-Werten $<0,05$. So lag der Ausgangswert bei der ersten Messung bei $5,4 \pm 3,5$ Punkten und der Wert nach der zweiten Messung bei $4,2 \pm 3,7$ Punkten, was eine Differenz von 1,2 Punkten darstellt (p-Wert: $<0,05$).

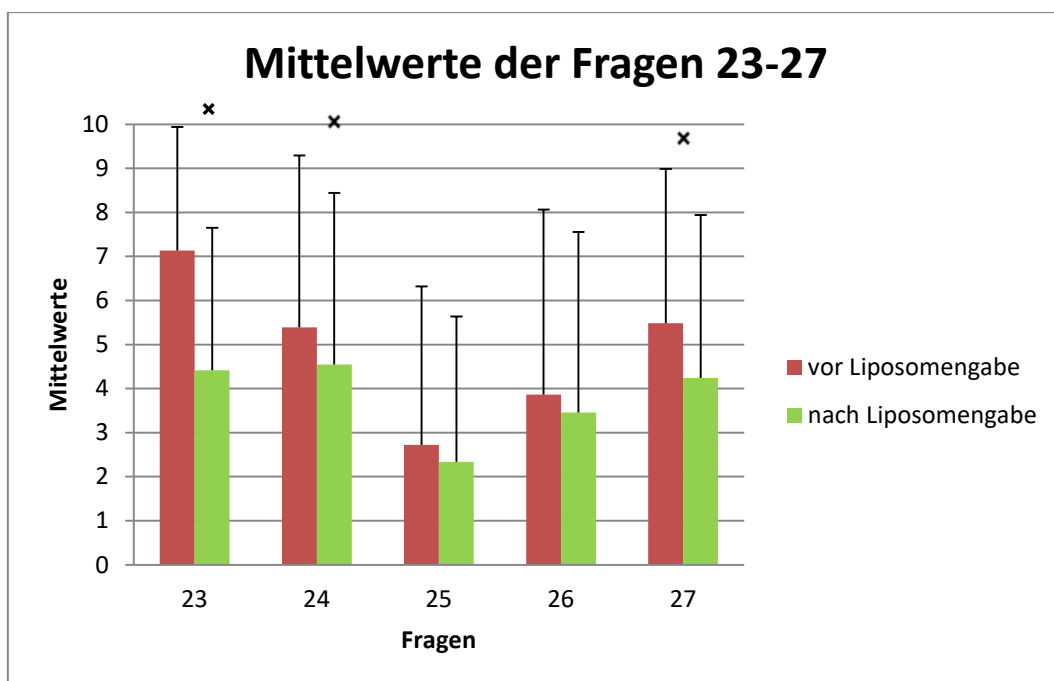


Abbildung 23: Ergebnisse der Fragen 23- 27 vor und nach Liposomengabe; $\ast=p<0,05$; maximal erreichbarer Wert: 10 Punkte

Frage Nummer:	Messung 1	Messung 2	
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	p-Wert
23) Wie stark ist Ihre Mundtrockenheit	7,1 \pm 2,8	4,4 \pm 3,2	$< 0,0001$
24) Wie schwierig ist das Schlucken von Nahrung	5,4 \pm 3,9	4,6 \pm 3,9	$< 0,0001$

25) Wie stark leiden Sie an Karies	2,6 ± 3,6	2,3 ± 3,3	0,223
26) Wie schwer fällt Ihnen das Tragen der Zahnprothese	3,7 ± 4,2	3,5 ± 4,1	0,8109
27) Wie schwer fällt Ihnen ausdauerndes Sprechen	5,4 ± 3,5	4,2 ± 3,7	< 0,0001

Tabelle 4: Mittelwerte der Fragen 23-27, sowohl in der ersten Messung (Messung 1), als auch in der zweiten Messung (Messung 2), SD = Standardabweichung; grau hinterlegt: signifikante p-Werte

4.1.1. Beurteilung der subjektiven Riech- und Schmeckqualität in Abhängigkeit der unterschiedlichen Therapien

Um die Auswirkung verschiedener Therapien auf die Beurteilung der subjektiven Riech- und Schmeckqualität zu untersuchen, wurden die Patienten in vier Therapiegruppen eingeteilt (siehe Kapitel 3.2, Beschreibung des Studienkollektivs).

Tabelle 5 zeigt die p-Werte der Fragen 8-11 und 14-27 der einzelnen Therapiegruppen. „Kein Unterschied“ bedeutet, dass sich die einzelnen Werte dieser Frage von der ersten zur zweiten Messung nicht verändert haben.

Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass insgesamt viele signifikante Verbesserungen verzeichnet wurden. Auch ein Unterschied der p-Werte in den verschiedenen Therapiegruppen war zu erkennen. In der Gruppe, in der Patienten mit einer Operation behandelt worden waren, zeigten sich die wenigsten signifikanten Unterschiede. In Gruppe 3 (adjuvante Radio(chemo)therapie) und in Gruppe 4 (primäre Radio(chemo)therapie) waren fast doppelt so viele Fragen mit signifikanten Werten zu verzeichnen.

	Alle Patienten	Nur Operation	Operation und Radio(chemo)therapie	Primäre Radio(chemo)therapie
Frage 8	< 0,0001	0,022	0,0361	0,0368
Frage 9	0,0652	0,2386	0,2236	0,3322
Frage 10	0,0072	kein Unterschied	0,0298	0,0966
Frage 11	0,0027	0,3356	0,0248	0,0644
Frage 14	0,5739	0,9232	0,9276	0,2058
Frage 15	0,0012	0,0715	0,044	0,0834
Frage 16	< 0,0001	0,2246	0,0035	0,0054
Frage 17	< 0,0001	0,0031	0,0013	0,011
Frage 18	0,0014	0,2009	0,0073	0,1884
Frage 19	< 0,0001	0,02	< 0,0001	0,0055
Frage 20	< 0,0001	0,0214	< 0,0001	0,0516
Frage 21	< 0,0001	0,0032	< 0,0001	0,0197
Frage 22	< 0,0001	0,1272	0,009	0,0677
Frage 23	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0007
Frage 24	< 0,0001	0,1157	< 0,0001	0,0167
Frage 25	0,223	kein Unterschied	0,2248	kein Unterschied
Frage 26	0,8109	kein Unterschied	0,813	kein Unterschied
Frage 27	< 0,0001	0,0016	0,0032	0,0191

Tabelle 5: p-Werte der einzelnen Fragen aufgliedert in die verschiedenen Therapiegruppen, grau hinterlegt: signifikante p-Werte.

4.2. Psychophysische Untersuchung des Riechvermögens

4.2.1. Ergebnisse der Sniffin´ Sticks

Wir betrachteten alle Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer Riechleistung anhand der durch die Messungen gewonnenen SDI-Werte. Diese Werte wurden sowohl in der ersten Messung, als auch nach zwei Monaten in der zweiten Messung, in denen die Mund- und Nasensprays eingenommen wurden, erhoben. Der SDI-Wert errechnete sich aus dem Schwellentest, dem Diskriminationstest und dem Identifikationstest und zeigte somit gut die Riechleistung eines Patienten an.

Beim Vergleich der Ergebnisse erhielten wir eine signifikante Verbesserung der SDI-Werte. Wie die Abbildung 24 und die Tabelle 6 zeigen, lag der Mittelwert der ersten Messung bei $23,54 \pm 6,46$ Punkten. Der Mittelwert der zweiten Messung stieg auf $30,17 \pm 5,82$ an. Dies entspricht einer Steigerung von 6,7 Punkten. Der p-Wert ist $<0,05$ und somit im statistisch signifikanten Bereich.

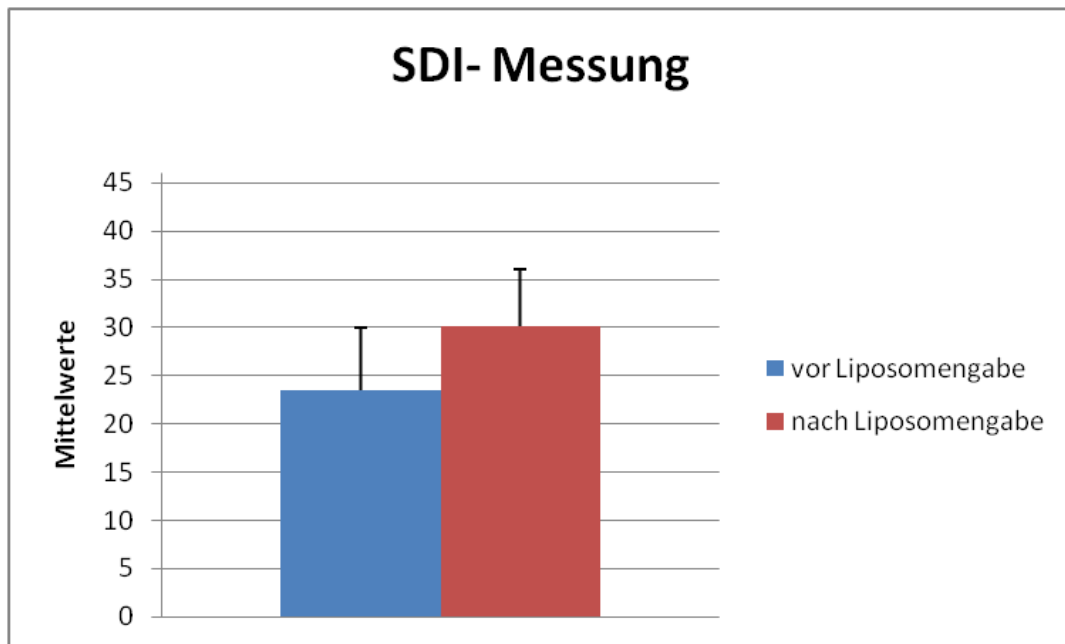


Abbildung 24: Ergebnisse des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstests vor und nach Liposomengabe, maximal erreichbarer Wert beträgt 48 Punkte

	Messung 1	Messung 2	p-Wert
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
SDI	$23,54 \pm 6,46$	$30,17 \pm 5,82$	$< 0,0001$
Minimum	6	12	
Maximum	36,5	40,5	

Tabelle 6: Ergebnisse der ersten Messung (Messung 1) und der zweiten Messung (Messung 2) aus dem Riechtest; SD= Standardabweichung; grau hinterlegt: signifikanter p-Wert

Betrachtet man die einzelnen Werte, also den überschwelligen Diskriminationstest und den Identifikationstest, erhält man auch hier signifikante Anstiege der Werte (siehe Abb. 25/ Tabelle 7). Die Werte für die Diskrimination stiegen von $9,08 \pm 2,75$ in der ersten Messung auf $11,96 \pm 2,14$ in der zweiten Messung. Bei Betrachtung der Identifikationsleistung war ein Anstieg der Werte von $10,22 \pm 2,88$ auf $11,55 \pm 2,43$ zu beobachten. Auch die Riechschwelle, gemessen mit dem Schwellentest, konnte angehoben werden (Anstieg von $4,32 \pm 2,32$ auf $6,74 \pm 3,01$). Die Mittelwerte des Schwellentests sind um 2,4 Punkte gestiegen. Etwa den gleichen Anstieg konnte man bei dem Diskriminationstest und dem Identifikationstest beobachten. Hier stiegen die Werte um 2,8 und 1,3 Punkte. Alle diese Veränderungen lagen mit p-Werten $<0,05$ im signifikanten Bereich.

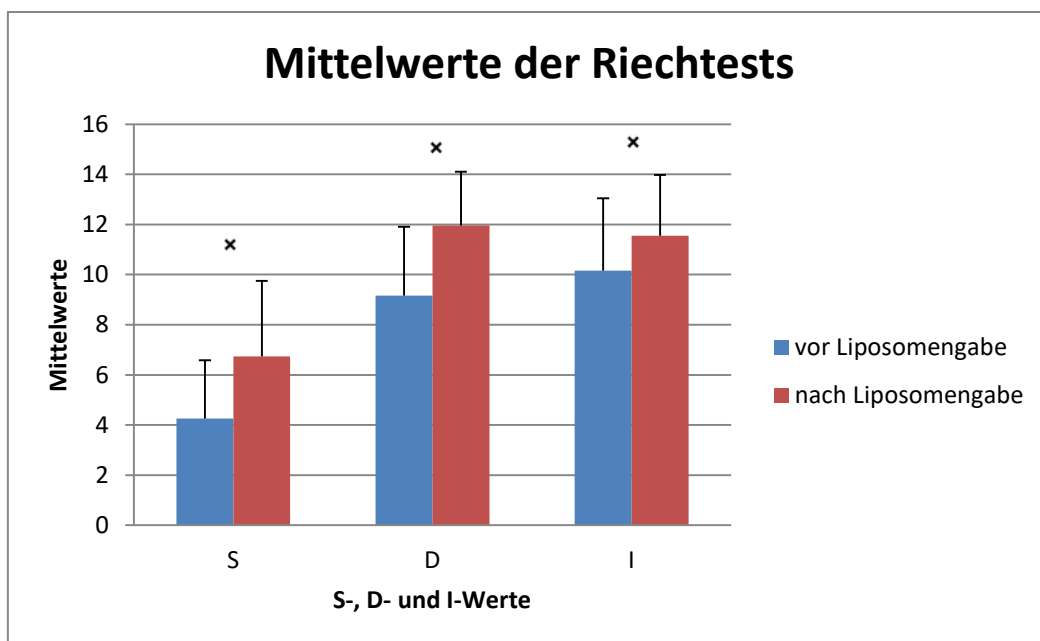


Abbildung 25: Einzelne Ergebnisse aus dem Schwellentest, dem Diskriminationstest und dem Identifikationstest vor und nach Liposomengabe, maximal erreichbarer Wert: jeweils 16 Punkte

	S1	S2	D1	D2	I1	I2
MW	4,32	6,74	9,08	11,96	10,22	11,55
SD	2,32	3,01	2,75	2,14	2,88	2,43
P-WERT	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

Tabelle 7: Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und p-Werte aus dem Schwellentest, dem Diskriminationstest und dem Identifikationstest aller Studienteilnehmer, grau hinterlegt: signifikante p-Werte

4.2.1.1. Einfluss der verschiedenen Therapien auf das Riechvermögen

Durch den Vergleich der Ergebnisse dieser drei Tests (Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest) mit Patienten, die unterschiedlich therapiert worden sind, hat man die Möglichkeit, Rückschlüsse auf den Einfluss verschiedener Therapiemodalitäten auf den Riechsinn zu ziehen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 8 dargestellt.

Gruppen	SDI 1	SDI2	S1	S2	D1	D2	I1	I2
1) alle Patienten (n= 98)								
MW ± SD	23,5 ± 6,5	30,2 ± 5,8	4,3 ± 2,3	6,7 ± 3,0	9,1 ± 2,8	12,0 ± 2,1	10,2 ± 2,9	11,6 ± 2,4
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
2) nur OP (n= 17)								
MW ± SD	24,3 ± 8,0	28,9 ± 7,3	5,4 ± 2,7	6,6 ± 3,7	9,1 ± 3,2	11,1 ± 2,3	9,8 ± 3,2	11,1 ± 2,8
p-Wert	0,0009		0,0321		0,0242		0,0624	
3) OP + Radio(chemo)therapie (n= 63)								
MW ± SD	24 ± 6,1	30,8 ± 5,6	4,4 ± 2,2	6,7 ± 2,9	9,1 ± 2,7	12,4 ± 2,3	10,5 ± 2,7	11,8 ± 2,7
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
4) primäre Radio(chemo)therapie (n= 18)								
MW ± SD	20,7 ± 6,2	29,4 ± 6,1	3,1 ± 1,8	6,9 ± 3,2	8,5 ± 2,5	11,4 ± 1,7	9,8 ± 3,5	11,1 ± 2,7
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		0,0254	

Tabelle 8: Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und p-Werte der Riechtests in den verschiedenen Therapiegruppen, grau hinterlegt: signifikante p-Werte

Betrachtet man selektiv den SDI-Wert der Patienten, ist zu erkennen, dass der niedrigste und somit schlechteste Ausgangswert bei den Patienten zu finden war, die eine primäre Radiotherapie, bzw. primäre Radiochemotherapie (Gruppe 4) erhalten hatten. Hier lag der SDI-Wert im Mittel bei $20,7 \pm 6,2$ Punkten. Der SDI-Wert stieg jedoch bei allen Therapieoptionen an. Am stärksten war dieser Anstieg bei Patienten zu beobachten, die sich in der vierten Gruppe befanden (primäre Radiotherapie; primäre Radiochemotherapie). Der Anstieg betrug hier im Mittel 8,7 Punkte (Anstieg von $20,7 \pm 6,2$ auf $29,4 \pm 6,1$). Geringste Verbesserung der Werte fanden sich bei dem Patientenkollektiv, welches nur operiert worden war, also keine Radio-, bzw. Chemotherapie erhalten hatte. Der Anstieg des SDI-Wertes lag hier bei lediglich 4,6 Punkten, von 24,3 auf 28,9 Punkte. In jeder Gruppe war der Anstieg der SDI-Werte mit p-Werten unter 0,05 im signifikanten Bereich.

Analog zu den SDI-Werten waren die S-Werte (Schwellenwerte) der Gruppe 4 (primäre Radiotherapie; primäre Radiochemotherapie) in der ersten Messung am geringsten, stiegen aber auch am stärksten an (Anstieg von $3,1 \pm 1,8$ auf $6,9 \pm 3,2$). Festzustellen war weiterhin, dass die besten Schwellenwerte in der ersten Messung von Patienten erreicht wurden, die nur mit einer Operation behandelt worden waren (Gruppe 2). Der Anstieg der Werte dieser Gruppe stellte mit 1,2 Punkten die geringste Verbesserung dar (Anstieg von $5,4 \pm 2,7$ auf $6,6 \pm 3,7$). Die Anstiege der S-Werte befanden sich, analog der SDI-Werte, im signifikanten Bereich ($p < 0,05$).

Bei den D-Werten (Diskriminationswerte) hatten die Studienteilnehmer der Gruppe 3 den größten Anstieg der Werte. Hier stiegen die Werte von $9,1 \pm 2,7$ auf $12,4 \pm 2,3$ Punkte, also um 3,3 Punkte. Höchster Ausgangswert und geringste Verbesserung der Werte waren auch hier wieder bei der Probandengruppe zu beobachten, die nur operiert worden war: Anstieg um 2 Punkte von $9,1 \pm 3,2$ auf $11,1 \pm 2,3$ Punkte. Jeder Anstieg der Diskriminationswerte lag im signifikanten Bereich ($p < 0,05$).

Mit den I-Werten (Identifikationswerten) verhielt es sich anders. Hier näherten sich die Werte aus der ersten Messung an die der zweiten Messung an. Dies war in allen Probandengruppen zu beobachten. Der Wert stieg in der zweiten Messung bei allen Patienten (Gruppe 1) um 1,4 Punkte (von $10,2 \pm 2,9$ auf $11,6 \pm 2,4$). Bei den anderen drei Gruppen stieg der Wert um 1,3 Punkte. Auch hier lagen die Verbesserungen der Werte, außer in der Gruppe 2, im signifikanten Bereich.

Betrachtet man in Tabelle 9 den Vergleich der Werte zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Gruppe 2- Gruppe 4), so zeigten sich drei signifikante Unterschiede. Die restlichen Werte liegen mit p-Werten $\leq 0,05$ nicht im signifikanten Bereich.

	Gruppe 2 vs Gruppe 3		Gruppe 2 vs Gruppe 4		Gruppe 3 vs Gruppe 4	
	MW der Differenz ± SD	p- Wert	MW der Differenz ± SD	p- Wert	MW der Differenz ± SD	p- Wert
SDI 1	24,0 ± 0,8	0,87	3,6 ± 2,5	0,158	3,3 ± 1,7	0,05
SDI 2	1,9 ± 1,9	0,302	0,5 ± 2,4	0,83	1,4 ± 1,6	0,394
S 1	1,0 ± 0,7	0,147	2,3 ± 0,8	0,007	1,3 ± 0,6	0,023
S 2	0,1 ± 0,9	0,93	0,2 ± 1,2	0,867	0,1 ± 0,8	0,885
D 1	0,0 ± 0,8	0,988	0,6 ± 1,0	0,528	0,7 ± 0,7	0,372
D 2	1,3 ± 0,7	0,074	0,3 ± 0,7	0,707	1,0 ± 0,6	0,104
I 1	0,7 ± 0,8	0,408	0,0 ± 1,1	0,978	0,6 ± 0,8	0,411
I 2	0,7 ± 0,7	0,342	0,1 ± 1,0	0,963	0,7 ± 0,7	0,337

Tabelle 9: Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und p-Werte der Differenzen der SDI-, S-, D- und I- Werte im Vergleich der unterschiedlichen Therapiegruppen. Mit „1“ ist der Vergleich in der ersten Messung benannt, mit „2“ der Vergleich in der zweiten Messung, grau hinterlegt: signifikante p-Werte.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die niedrigsten und somit schlechtesten Ausgangswerte der Riechleistung -sowohl die SDI-Werte als auch die S-, D- und I-Werte- bei solchen Patienten gefunden wurden, die mit einer primären Radiotherapie, beziehungsweise einer primären Radiochemotherapie behandelt worden waren (Gruppe 4: SDI: 20,7 Punkte, S: 3,1 Punkte, D: 8,5 Punkte, I: 9,8 Punkte). Bei dieser Gruppe war der Anstieg und somit die Verbesserung der Riechleistung, gemessen mit den SDI-Werten (Anstieg von 20,7 auf 29,4) und den S-Werten (Anstieg von 3,1 auf 6,9) am größten. Weiterhin zeigten Patienten, die eine primäre Radio(chemo)therapie erhalten hatten einen starken Anstieg der Werte (Anstieg SDI: 20,7 auf 29,4; S: 3,1 auf 6,9; D: 8,5 auf 11,4; I: 9,8 auf 11,1). Die geringste Verbesserung für alle Testwerte (SDI-,S-,D- und I-Werte) und somit die geringste Verbesserung der Riechleistung fand man bei Patienten, die sich nur einer Operation unterzogen hatten und keiner Radiotherapie beziehungsweise Radiochemotherapie. Bei diesen Patienten in der zweiten Gruppe stiegen die SDI-Werte lediglich von 24,3 auf 28,9; die Schwellenwerte von 5,4 auf 6,6; die Diskriminationswerte von 9,1 auf 11,1 und die Identifikationswerte von 9,8 auf 11,1 Punkte.

4.3. Psychophysische Untersuchung der Schmeckleistung

4.3.1. Ergebnisse der Taste Strips

Die Untersuchung des Schmecksinns mit den Taste Strips lieferte, analog zu dem Riechtest, signifikante Ergebnisse. Wie in Abbildung 26 und Tabelle 10 aufgeführt, lag der bei allen Probanden gemessene Mittelwert der ersten Schmeckmessung bei $5,4 \pm 3,3$ Punkten. In der zweiten Messung konnte ein Anstieg um 3,1 auf $8,5 \pm 3,1$ Punkten beobachtet werden. Dieser Zuwachs lag im signifikanten Bereich ($p < 0,0001$)

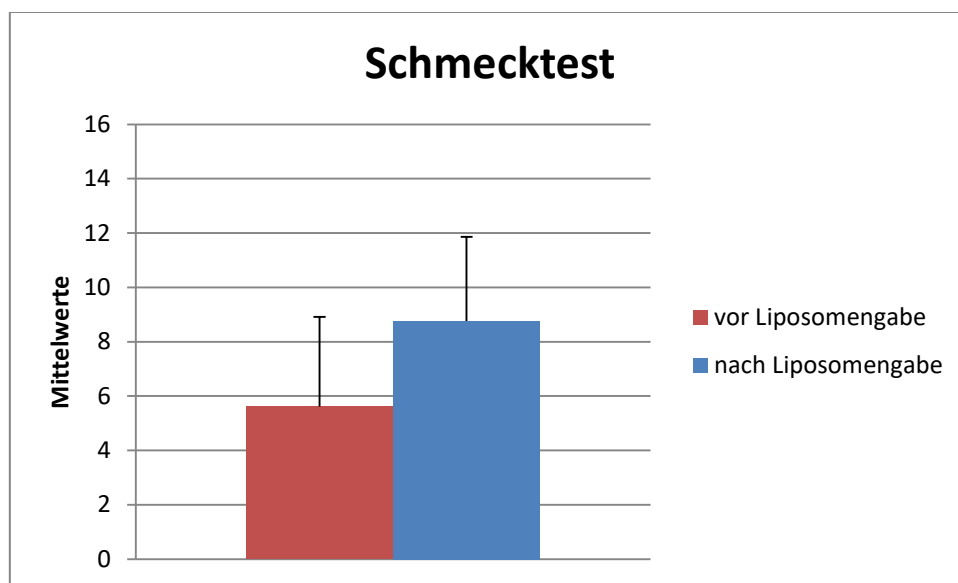


Abbildung 26: Ergebnisse aller Patienten aus dem Schmecktest vor und nach Liposomengabe, maximal erreichbarer Wert: 16 Punkte

	Messung 1	Messung 2	p-Wert
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
Schmeckleistung	5,4 \pm 3,3	8,5 \pm 3,1	$< 0,0001$
Minimum	0	0	
Maximum	13	15	

Tabelle 10: Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und p-Wert aus dem Schmecktest; grau hinterlegt: signifikanter p-Wert

4.3.1.1. Einfluss der verschiedenen Therapien auf die Schmeckleistung

Bei den Riechtests zeigte sich, dass die verschiedenen Therapien Einfluss auf die Riechleistung hatten. Bei den Schmecktests wurde ebenfalls ein möglicher Zusammenhang untersucht. Der Tabelle 11 ist zu entnehmen, dass ein Anstieg der Werte in allen Gruppen zu verzeichnen war. Jeder Anstieg der Werte nach der zweiten Messung lag im signifikanten Bereich.

Die schlechteste Schmeckleistung fand sich bei Patienten, welche sowohl eine Operation, als auch eine Radio(chemo)therapie erhalten hatten. Die Ausgangswerte in der ersten Messung betragen in dieser Gruppe $5,1 \pm 3,4$ Punkte. Analog zu den Riechtests war der größte Anstieg und damit die stärkste Verbesserung der Schmeckleistung bei Patienten zu beobachten, die eine Radiotherapie, beziehungsweise eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten hatten (Gruppe 4). Der Anstieg betrug hier 4,2 Punkte (Verbesserung der Werte von 5,6 auf 9,8 Punkte). Der größte und somit beste Ausgangswert der Schmeckleistung fand sich auch hier, wie bei den Riechtests, bei Studienteilnehmern, die nur mit einer Operation behandelt worden waren. Dieser, in der ersten Messung erhobene Wert betrug $6,4 \pm 2,9$ Punkte. In dieser Gruppe wurde die geringste Verbesserung der Schmeckleistung beobachtet. So betrug der Anstieg im Mittel lediglich 2,5 Punkte (Anstieg auf $8,9 \pm 2,7$).

	Schmeckleistung in Messung 1	Schmeckleistung in Messung 2
Alle Patienten		
MW \pm SD	$5,4 \pm 3,3$	$8,51 \pm 3,05$
p-Wert	$<0,0001$	
Nur OP		
MW \pm SD	$6,4 \pm 2,9$	$8,9 \pm 2,7$
p-Wert	$0,0002$	
OP + Radio-(chemo)therapie		
MW \pm SD	$5,1 \pm 3,4$	$8,0 \pm 3,1$
p-Wert	$<0,0001$	
Primäre Radio-(chemo)therapie		
MW \pm SD	$5,6 \pm 3,0$	$9,8 \pm 3,1$
p-Wert	$<0,0001$	

Tabelle 11: Vergleich der Schmeckleistung (MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung und p-Werte) der unterschiedlichen Patientengruppen, grau hinterlegt: signifikante p-Werte

Der Vergleich der Schmeckwerte zwischen den einzelnen Therapiegruppen lieferte nur ein signifikantes Ergebnis. Wie aus der Tabelle 12 zu entnehmen ist, ist dieser signifikante Unterschied bei dem Vergleich der Gruppe 3 (Operation und Radio(chemo)therapie) mit der Gruppe 4 (primäre Radio(chemo)therapie) in der zweiten Messung entstanden.

	Gruppe 2 vs Gruppe 3		Gruppe 2 vs Gruppe 4		Gruppe 3 vs Gruppe 4	
	MW der Differenz ± SD	p-Wert	MW der Differenz ± SD	p-Wert	MW der Differenz ± SD	p-Wert
Taste 1	1,4 ± 0,92	0,141	0,8 ± 1,0	0,455	0,6 ± 0,9	0,499
Taste 2	0,9 ± 0,9	0,32	0,9 ± 1,0	0,398	1,8 ± 0,9	0,046

Tabelle 12: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Differenzen und p-Werte der Ergebnisse der Schmeckleistung im Vergleich der einzelnen Therapiegruppen untereinander; grau hinterlegt: signifikante p-Werte

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei allen Patienten die Schmeckleistung signifikant verbessert hat. Der geringste Ausgangswert des Schmecktests (schlechteste Schmeckleistung) fand sich bei Patienten, welche eine adjuvante Radiotherapie, beziehungsweise eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie erhalten hatten. In dieser Gruppe zeigte sich aber auch die stärkste Verbesserung des Schmecksinns nach der zweimonatigen Einnahme des liposomalen Sprays.

Sowohl bei den Riechtests wie auch bei den Schmecktests wiesen Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten hatten, die schlechtesten Ausgangswerte auf. Bei den Riechtests waren die Ausgangswerte des Schwellentests, des Diskriminations- und Identifikationstests bei der Gruppe 4 (primäre Radio(chemo)therapie) am schlechtesten. Bei den Schmecktests waren es die Patienten aus der Gruppe 3 (OP und Radio(chemo)therapie), die die niedrigsten Ausgangswerte zeigten.

4.4. ARFI-Auswertung

Bei den elastographischen Untersuchungen der großen Kopfspeicheldrüsen wurde durch Aufteilung der Probanden in verschiedene Therapiegruppen ermittelt, ob sich unterschiedliche Therapieoptionen unterschiedlich stark auf die Gewebesteifigkeit auswirkten. Hierfür betrachten wir zuerst die Glandula parotis und im Anschluss die Glandula submandibularis.

4.4.1. Glandula parotis

Betrachten wir die Glandula parotis in der Gruppe, in der sich alle Patienten befanden (Gruppe 1; siehe Tabelle 13 und Abbildung 27) stellt man fest, dass keine signifikante Veränderungen der ARFI-Werte nach liposomaler Therapie zu verzeichnen waren (p-Wert ipsilateral 0,71 und kontralateral 0,34). Die Einteilung der Drüsen in ipsilateral bedeutet, dass die Drüsen auf der Seite des Tumors zu finden sind. Dementsprechend befinden sich mit kontralateral bezeichnete Speicheldrüsen auf der dem Tumor gegenüberliegenden Seite.

Auffällig war, dass die Glandula parotis auf der kontralateralen, also auf der dem Tumor gegenüberliegenden Seite weniger hohe ARFI-Werte in der ersten Messung aufwies als die ipsilateral gelegenen Drüsen ($2,24 \pm 0,67$ ipsilateral; $2,15 \pm 0,61$ kontralateral). Diese Differenz der Ausgangswerte betrug hier im Mittel etwa 0,09 m/s. Auch in den anderen Gruppen war dieser Trend zu erkennen.

	Gl. parotis ipsilateral		Gl. parotis kontralateral	
	Messung 1	Messung 2	Messung 1	Messung 2
Gruppe 1				
MW ± SD	2,24 ± 0,67	2,25 ± 0,62	2,15 ± 0,61	2,13 ± 0,55
p-Wert	0,71		0,34	
Gruppe 2				
MW ± SD	2,14 ± 0,56	2,08 ± 0,67	2,08 ± 0,57	2,08 ± 0,54
p-Wert	0,99		0,92	
Gruppe 3				
MW ± SD	2,21 ± 0,70	2,24 ± 0,60	2,22 ± 0,64	2,11 ± 0,56
p-Wert	0,96		< 0,0001	
Gruppe 4				
MW ± SD	2,39 ± 0,65	2,42 ± 0,59	1,88 ± 0,48	2,15 ± 0,52
p-Wert	0,44		< 0,0001	

Tabelle 13: Angaben der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und p-Werte der ARFI-Messungen für die Glandula parotis unter Berücksichtigung der Tumorseite in ipsilateral und kontralateral aufgeteilt, grau hinterlegt: signifikante p-Werte

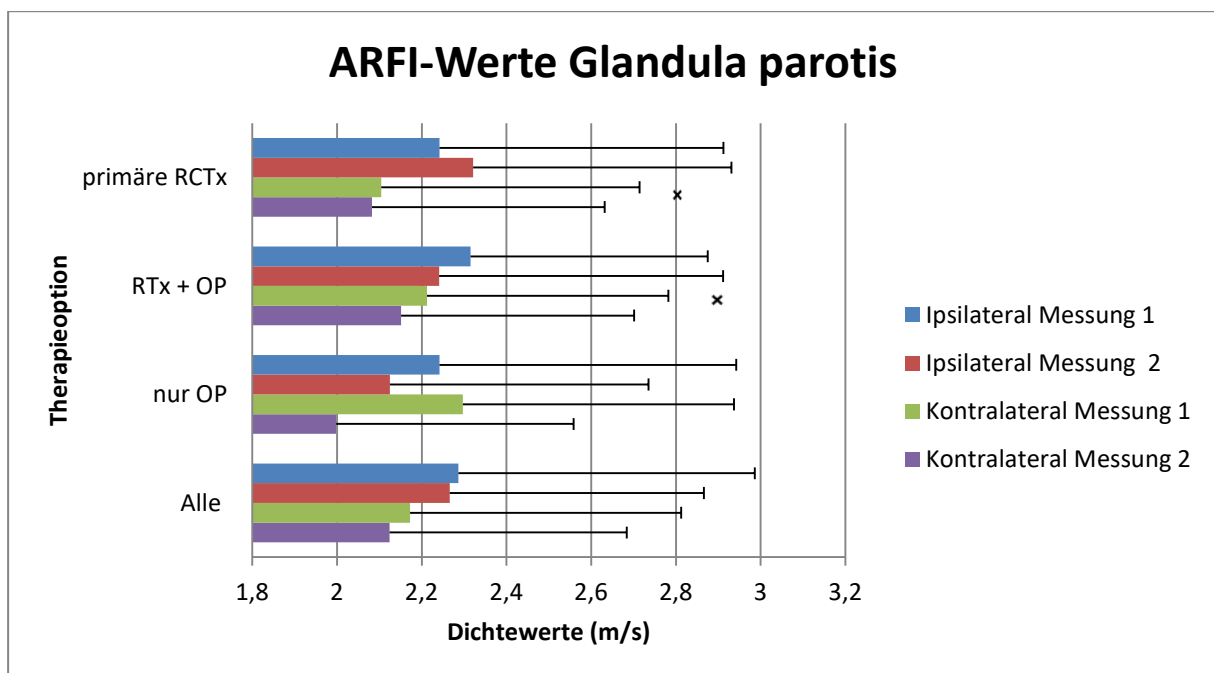


Abbildung 27: ARFI-Mittelwerte und Standardabweichungen der ipsilateralen und kontralateralen Glandula parotis in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Therapien; * = p < 0,05;

4.4.1.1. Einfluss der verschiedenen Therapien auf die Dichtewerte der Glandula parotis

Beobachtet man nun die Ergebnisse der Patientengruppen aufgeteilt nach verschiedenen Therapien, kann man Unterschiede bezüglich der Steifigkeit des Gewebes feststellen.

Die höchsten Dichtewerte waren bei Patienten zu finden, die mit einer primären Radiotherapie, beziehungsweise einer kombinierten primären Radiochemotherapie behandelt worden waren (Gruppe 4). Der Ausgangswert betrug für die ipsilateral gelegene Drüse $2,39 \pm 0,65$ m/s. Auch hier sind die ipsilateral gelegenen Drüsen stärker betroffen als die kontralateral gelegenen Drüsen. Der Dichtewert der kontralateralen Glandula parotis lag bei $1,88 \pm 0,48$ m/s. Im Verlauf der Untersuchung stiegen die Werte für die Festigkeit der ipsilateral gelegenen Drüse nicht signifikant auf $2,42 \pm 0,59$ m/s (p-Wert: 0,44). Einen statistisch signifikanten Anstieg zeigte jedoch die kontralateral gelegene Glandula parotis ($p < 0,0001$; Anstieg von $1,88 \pm 0,48$ m/s auf $2,15 \pm 0,52$ m/s).

Die niedrigsten Werte für die Steifigkeit des Drüsengewebes fanden sich in der Gruppe, in der die Patienten nur mit einer Operation behandelt worden waren (Gruppe 2). Hier betrug die Ausgangswerte der auf der Tumorseite gelegenen Drüse $2,14 \pm 0,56$ m/s und die der kontralateral gelegenen Drüse $2,08 \pm 0,57$ m/s. In dieser Gruppe war ein nicht signifikanter Abfall der Werte ipsilateral zu beobachten (Abfall auf $2,08 \pm 0,67$ m/s; p-Wert 0,99), auf der kontralateralen Seite blieben die Werte konstant (Messung eins: $2,08 \pm 0,57$ m/s; Messung zwei: $2,08 \pm 0,54$ m/s).

Abbildung 28 zeigt graphisch die Steifigkeitswerte der einzelnen Drüsen in der Gruppe, in der sich alle Patienten befanden (Gruppe 1). Hieraus wird deutlich, dass die Drüse mit den höchsten Ausgangs- und Endwerten die Glandula parotis auf der Tumorseite ist. Die geringsten Ausgangs- und Endwerte waren bei der Glandula parotis auf der kontralateralen Seite zu beobachten. Das Drüsengewebe der Glandula submandibularis zeigte ein anderes Verhalten. Hier hatte die kontralateral gelegene Drüse höhere Werte als die Drüse auf der dem Tumor zugewandten Seite.

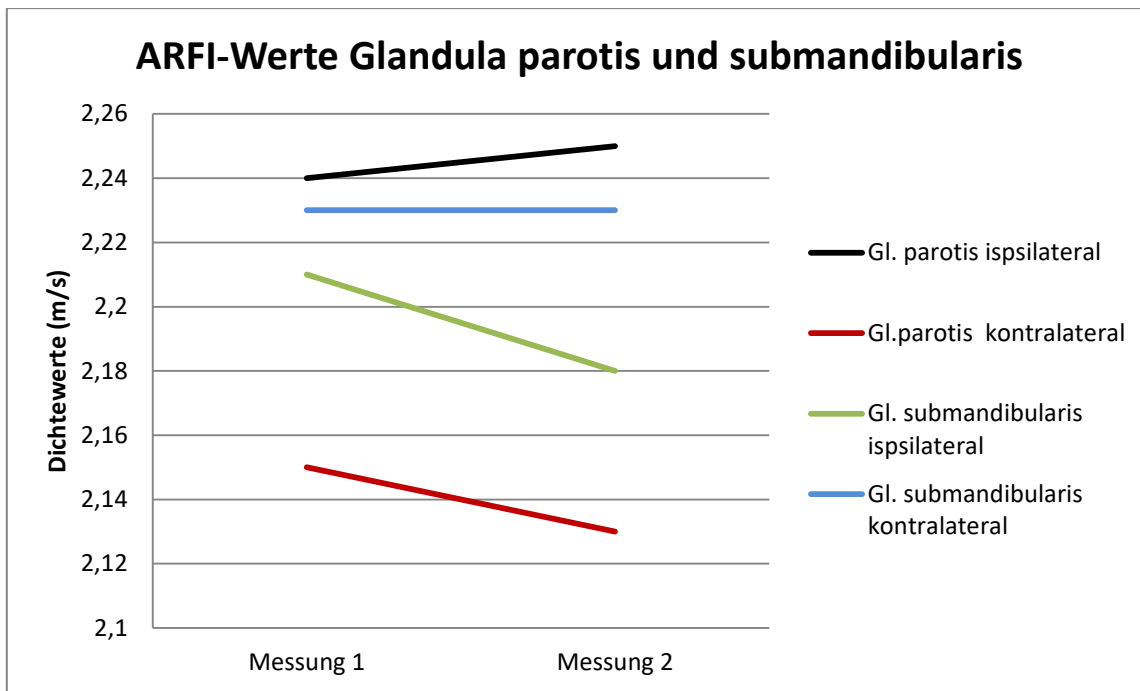


Abbildung 28: Darstellung der ARFI-Mittelwerte nach der Messung 1 (Ausgangswerte) und der Messung 2 (Endwerte) aller Patienten (Gruppe 1)

4.4.2. Glandula submandibularis

Betrachtet man alle Patienten (Gruppe 1), hatte die kontralateral gelegene Unterkieferspeicheldrüse, also auf der dem Tumor gegenüberliegenden Seite die höheren Dichtewerte ($2,23 \pm 0,57$ m/s) als die auf der Tumorseite gelegene Drüse ($2,21 \pm 0,66$ m/s). Der Abfall der Dichtewerte lag mit p-Werten von 0,21 beziehungsweise 0,64 nicht im signifikanten Bereich (vgl. Abbildung 29 und Tabelle 14). Die Werte für die ipsilateral gelegenen Drüse betrug in der zweiten Messung $2,17 \pm 0,62$ m/s und die Messung für die kontralateral gelegenen Drüse $2,23 \pm 1,20$ m/s.

	Gl. submandibularis ipsilateral		Gl. submandibularis kontralateral	
	Messung 1	Messung 2	Messung 1	Messung 2
Gruppe 1				
MW ± SD	2,21 ± 0,66	2,17 ± 0,62	2,23 ± 0,57	2,23 ± 1,20
p-Wert	0,2069		0,643	
Gruppe 2				
MW ± SD	2,18 ± 0,76	1,89 ± 0,43	2,30 ± 0,57	2,23 ± 1,20
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Gruppe 3				
MW ± SD	2,11 ± 0,61	2,21 ± 0,62	2,23 ± 0,56	2,19 ± 0,56
p-Wert	0,0508		0,2218	
Gruppe 4				
MW ± SD	2,28 ± 0,61	2,33 ± 0,59	2,20 ± 0,45	2,57 ± 2,35
p-Wert	0,6026		0,0795	

Tabelle 14: Angaben der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der ARFI-Messungen für die Glandula submandibularis bezüglich der Tumorseite in ipsilateral und kontralateral aufgeteilt, grau hinterlegt: signifikante p-Werte

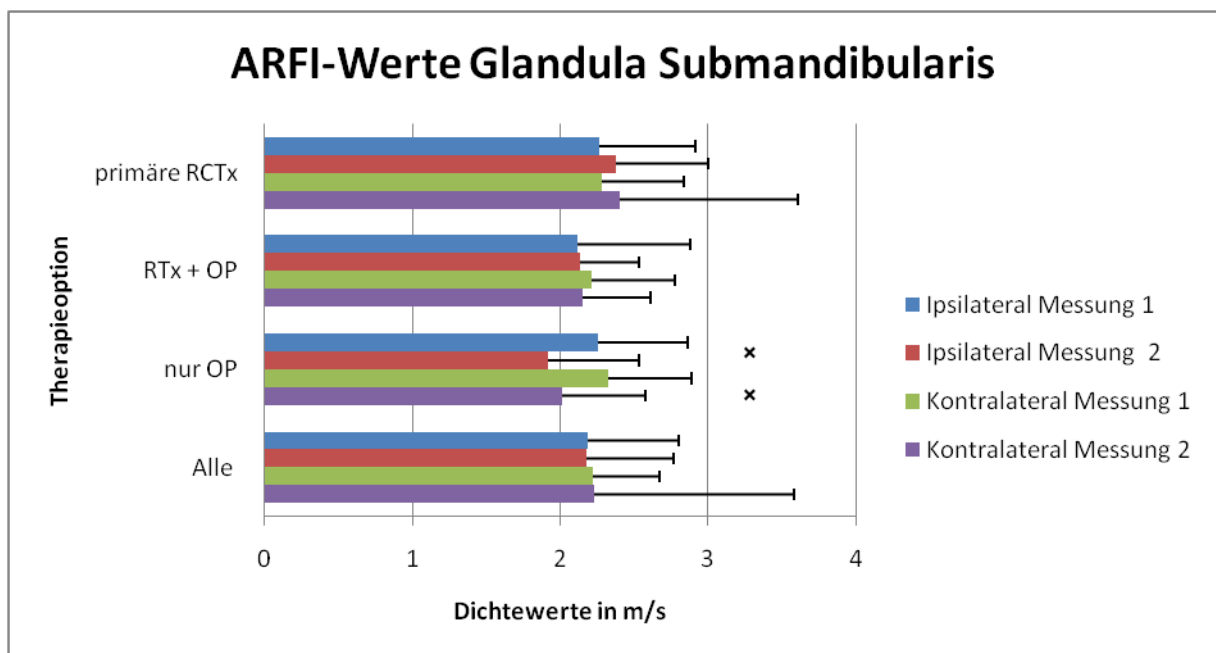


Abbildung 29: ARFI-Mittelwerte und Standardabweichungen der ipsilateralen und kontralateralen Glandula submandibularis in Abhängigkeit zu den unterschiedlichen Therapien; *= $p < 0,05$;

4.4.2.1. Einfluss der verschiedenen Therapien auf die Dichtewerte der Speicheldrüsen

Die Untersuchung der Glandula submandibularis in den Gruppen, die unterschiedliche Therapien erhielten, zeigten auch Verminderungen der Dichtewerte nach der zweiten Messung.

So sanken unter anderem bei den Patienten, die nur operiert worden waren (Gruppe 2), im Mittel die ARFI-Werte signifikant von $2,18 \pm 0,76$ m/s auf $1,89 \pm 0,43$ der ipsilateralen Seite und ebenfalls signifikant von $2,30 \pm 0,57$ m/s auf $2,23 \pm 1,20$ m/s auf der kontralateralen Seite ($p < 0,0001$).

Ein Unterschied der Dichtewerte bezüglich der Tumorseite (ipsilateral zu kontralateral) wie bei der Glandula parotis war bei der Glandula submandibularis allerdings nicht zu erkennen. Das Gewebe dieser Drüse zeigte sogar kontralateral in der Gruppe 1-3 höhere ARFI-Werte als die ipsilateral gelegene Drüse.

Zusammenfassend kann man für die Untersuchung der Glandula submandibularis sagen, dass sich lediglich in Gruppe 2 (Patienten die nur operiert worden waren) signifikante Verbesserungen der Steifigkeit ergaben. Bei den anderen Gruppen kam es zu einer Annäherung der Ausgangs- und Endwerte, die nicht im signifikanten Bereich lagen.

In Tabelle 15 wurden die Mittelwerte der Differenzen für die Dichte der einzelnen Gruppen untereinander verglichen. Hier zeigten sich signifikante Ergebnisse vor allem beim Vergleich der Glandula parotis sowohl für die ipsilaterale Seite als auch für die kontralaterale Seite.

Gruppe	Messung	Gl. Parotis ipsilateral		Gl. Parotis kontralateral		Gl. SM ipsilateral		Gl. SM kontralateral	
		MW der Differenzen ± SD	p- Werte	MW der Differenzen ± SD	p- Werte	MW der Differenzen ± SD	p- Werte	MW der Differenzen ± SD	p- Werte
Gruppe 1 vs Gruppe 2	Messung 1	0,12 ± 0,06	0,032	0,04 ± 0,05	0,482	0,04 ± 0,06	0,511	0,02 ± 0,05	0,742
	Messung 2	0,21 ± 0,06	0,000	0,12 ± 0,05	0,025	0,38 ± 0,06	0,000	0,29 ± 0,10	0,005
Gruppe 1 vs Gruppe 3	Messung 1	0,03 ± 0,04	0,455	0,08 ± 0,03	0,015	0,00 ± 0,03	0,983	0,01 ± 0,029	0,879
	Messung 2	0,02 ± 0,04	0,681	0,02 ± 0,03	0,602	0,04 ± 0,04	0,230	0,04 ± 0,06	0,544
Gruppe 1 vs Gruppe 4	Messung 1	0,15 ± 0,06	0,455	0,27 ± 0,05	0,000	0,06 ± 0,05	0,251	0,03 ± 0,05	0,544
	Messung 2	0,17 ± 0,05	0,001	0,02 ± 0,05	0,655	0,16 ± 0,05	0,002	0,34 ± 0,12	0,006
Gruppe 2 vs Gruppe 3	Messung 1	0,09 ± 0,06	0,119	0,11 ± 0,06	0,039	0,037 ± 0,06	0,543	0,02 ± 0,05	0,697
	Messung 2	0,19 ± 0,06	0,002	0,10 ± 0,05	0,071	0,42 ± 0,06	0,000	0,25 ± 0,05	0,000
Gruppe 2 vs Gruppe 4	Messung 1	0,28 ± 0,07	0,000	0,23 ± 0,06	0,000	0,10 ± 0,08	0,196	0,04 ± 0,07	0,527
	Messung 2	0,38 ± 0,07	0,000	0,14 ± 0,06	0,032	0,16 ± 0,05	0,002	0,63 ± 0,20	0,002
Gruppe 3 vs Gruppe 4	Messung 1	0,18 ± 0,06	0,002	0,35 ± 0,05	0,000	0,06 ± 0,06	0,264	0,02 ± 0,05	0,621
	Messung 2	0,18 ± 0,05	0,001	0,04 ± 0,05	0,448	0,12 ± 0,06	0,032	0,38 ± 0,12	0,002

Tabelle 15: Vergleich der einzelnen Patientengruppen. Darstellung der Differenzen von den ARFI-Mittelwerten. Aufteilung in die einzelnen Speicheldrüsen nach Tumorlokalisierung mit ipsilateral und kontralateral bezeichnet; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; grau hinterlegt: signifikante p-Werte

5. Diskussion

5.1. Auswertung des Fragebogens

Störungen des Riech- und Schmecksinns sowie Mundtrockenheit haben deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Menschen. Die Einschränkungen sind besonders bei Patienten mit Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich zu finden. In vielen Studien konnte dies gezeigt werden (8, 23, 45, 61). Auch in unserer Untersuchung konnte eine Minderung der Lebensqualität festgestellt werden. Diese Einsicht wurde durch die Befragung der Patienten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens herausgefunden. Andere Untersuchungen, die sich mit subjektiv gemessenen Beschwerden nach einer Therapie eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich auseinandersetzen sind allerdings selten. Ho, WK et al. (23) beschäftigten sich in einer Studie unter anderem mit der Frage, wie stark subjektiv empfundene Beschwerden bei Patienten mit Tumorerkrankungen im Bereich des Nasopharynx ausgeprägt sind. Hier wurde ein Kollektiv von 41 Patienten bis zu zwölf Monate nach einer Radiotherapie hinsichtlich nasaler Obstruktion, Nasenausfluss, Niesen, Juckreiz, Hyposmie, Nasentropfen, und Kopfschmerzen befragt. Nach dieser Beobachtungszeit gab es lediglich eine signifikante Verbesserung des Nasenausflusses. Alle anderen gemessenen Beschwerden zeigten keine signifikanten Veränderungen mehr an.

Die in dieser Untersuchung erhobenen Werte decken sich nicht mit den gesammelten Ergebnissen unserer Studie. In der vorliegenden Studie wurde an einem großen Studienkollektiv die Wirksamkeit des liposomalen Mundsprays *LipoSaliva*® und des liposomalen Nasensprays *LipoNasal*® ermittelt. Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert, die liposomalen Sprays zwei Monate fünf mal pro Tag einzunehmen. In dieser Studie wurde keine Kontrollgruppe hinzugefügt. Jeder Proband erhielt das liposomale Spray. Begründung für dieses Studiendesign war, dass das Spray sehr deutlich nach Fett schmeckt und dies eine Verblindung unmöglich macht. Ein standardisierter Fragebogen wurde den Probanden zur Ermittlung der subjektiv empfundenen Einschränkungen des Riechsinn und des Schmecksinns sowie der Ausprägung der Mundtrockenheit vorgelegt. Hervorzuheben ist, dass die Verbesserung der Symptomatik, auf die im Fragebogen eingegangen wurde, nach der Einnahme des Sprays meistens im signifikanten Bereich lag (bei allen Probanden Signifikanz bei 14 der 18 Fragen). Die empfundene Mundtrockenheit, die Fähigkeit zur Unterscheidung von verschiedenen Schmeckstoffen und die Steigerung der Riechleistung sind nur Aussagen, die sich signifikant gebessert hatten.

Warum sich nun die mit einer visuellen Analogskala erhobenen Werte in den beiden Studien so wesentlich unterscheiden kann verschiedene Gründe haben:

- 1) Die Größe des Probandenkollektivs könnte eine Rolle spielen. Die Anzahl der Studienteilnehmer bei der Untersuchung von Ho, WK et al. war sehr viel geringer als unser Kollektiv. Von den erstmals 41 untersuchten Patienten konnten nur 31 über zwölf Monate untersucht werden. Unsere Studie wiederum umfasste zu Beginn mehr als das Doppelte an Probanden (98 Patienten), der Dropout betrug lediglich 13%.
- 2) Als weitere Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse dieser beiden Studien könnte der Abstand von der Erstdiagnose zum Beobachtungszeitpunkt sein. Ho, WK et al. befragten die Probanden nach drei, sechs und zwölf Monaten nach der Radiotherapie. Der zeitliche Abstand von der Erstdiagnose zur Beobachtung betrug bei uns im Mittel 42 Monate. Diese Tatsache legte den Schluss nahe, dass die Beschwerden einer zeitlichen Veränderung unterliegen. Ho, WK et al. postulierten, dass die beschriebenen olfaktorischen Einschränkungen einen verzögerten zeitlichen Beginn von etwa einem Jahr aufweisen können (23).
- 3) Als letzter Grund für die signifikante Verbesserung der subjektiven Empfindungen soll angeführt werden, dass unsere Studie keine rein deskriptive Studie wie die von Ho, WK et al. war. So erhielt unser Probandenkollektiv ein liposomales Mund- und Nasenspray, das eine Ursache für die Verbesserung der subjektiv empfundenen Beschwerden sein könnte. Durch diese Verbesserung der Beschwerden nehmen wir an, dass das liposomale Mund- und Nasenspray die Regenerationsfähigkeit anregte und unterstützte beziehungsweise die fehlende Befeuchtungsfunktion der geschädigten Speicheldrüsen übernahm.

Nicht alle Schmeckleistungen sind nach einer Radio(chemo)therapie gleichermaßen betroffen. Lediglich 34% unseres Kollektivs gaben an, nicht an qualitativen Schmeckstörungen zu leiden. Dies bedeutet, dass die Störung der Schmeckleistung nichts mit der Wahrnehmung von süß, sauer, salzig, bitter und scharf zu tun hatte. In früheren Studien konnte der Zusammenhang zwischen einem bitteren Geschmack im Mund und einer Chemotherapie aufgezeigt werden (7). In unserem Studienkollektiv gaben alle Patienten an, an einer ständigen Empfindung im Mundbereich zu leiden. In 4% der Fälle war diese Wahrnehmung ein bitterer und in 6% ein metallischer Geschmack. Eine unerwünschte Wirkung einer Chemotherapie als Ursache dieser Störung liegt nahe. Eine wissenschaftliche Erklärung dieser andauernden Schmeckwahrnehmung ist allerdings noch nicht möglich. Einige Autoren

nehmen an, dass es durch eine Chemotherapie zu einer veränderten Rezeptoraktivität kommt (21). Auch die Hemmung der Mitose durch Chemotherapeutika auf Rezeptorzellen könnten eine Ursache der Schmeckstörungen sein (10). Wickham, R.S. et al. belegten, dass einige spezielle Chemotherapeutika wie Cisplatin und Doxorubicin zu diesen Störungen führen (85). Ein, auch bei unserem Kollektiv sehr häufig verwendetes Chemotherapeutikum, war Cisplatin.

Allgemein kann die Verbesserung der in unserer Studie gemessenen Werte unterschiedliche Ursachen haben. Durch die Befragung der Probanden durch den Testleiter kann es zu einem gewissen inneren Druck kommen, bei dem sich die Testteilnehmer genötigt fühlen, ihre Beschwerden zu verharmlosen. Dieses, als Dissimulation der Symptome bezeichnete Phänomen (64) kann zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Auch eine, durch die Befragung bedingte Simulation, d.h. ein Vortäuschen von Symptomen (47) kann eine Verschiebung der Werte zur Folge haben. Dieser Druck kann durch die Angst vor einer schlechteren ärztlichen Behandlung als Folge der ausbleibenden Besserung entstehen oder als Dankbarkeitsbekundung für den Versuch der Hilfe.

In Betracht ziehen sollte man zudem die natürliche Regenerationsfähigkeit der Riechsinneszellen und der Sinneszellen in den Schmeckknospen (72). Eine Erneuerung der Riechsinneszellen findet ständig statt. Die Lebensdauer einer Riechsinneszelle beträgt etwa 3-6 Wochen und die einer Schmecksinneszelle 10-15 Tage (33). In der vorliegenden Studie betrug der Abstand von der Erstdiagnose zum Untersuchungszeitpunkt allerdings durchschnittlich 42 Monate. Hieraus kann man Rückschlüsse über die Wirkung des liposomalen Sprays ziehen. Der Erfolg durch die Behandlung mit dem Spray scheint unabhängig von der zeitlichen Dauer der Wahrnehmungsminderung der Riech- und Schmeckleistung zu sein. Da die Zeitspanne der natürlichen Regeneration der Sinneszellen überschritten wurde, stärkt das die These, dass das liposomale Mund- und Nasenspray die Befeuchtungsfunktion der Speicheldrüsen übernimmt, beziehungsweise die Regenerationsfähigkeit der Sinneszellen anregt, so dass eine Erneuerung der Zellen auch noch nach einer längeren Zeit gelingt.

Nicht nur die Regenerationsfähigkeit hat Einfluss auf den Schmeck- und Riechsinn. Auch die Menge des produzierten Speichels, beziehungsweise die Menge des produzierten Nasensekrets ist für diese Sinne von Bedeutung. Der Speichel und das Nasensekret dienen u.a. als Lösungsmittel für Schmeck- und Riechmoleküle (34). In unserer Studie gaben 88

Teilnehmer an, an einer Mundtrockenheit zu leiden. Dies kann somit als eine Ursache für das schlechte Abschneiden in den Riech- und Schmecktests angesehen werden. Ophir, D. et al. (54) und Hoelscher, T. et al. (26) führten in ihren Untersuchungen an, dass es durch eine Radiotherapie zu einer Schädigung der Bowman'schen Drüsen kommt. Diese Drüsen sind die Hauptproduzenten von Nasenschleim und dieser Schleim wiederum, als Teil des Nasensekrets befördert die Duftmoleküle an die Riechrezeptoren. Als Lösungs- und Bindemittel bildet das Nasensekret mit den in ihm gelösten Riechmolekülen den adäquaten Reiz (1). Auch daher ist anzunehmen, dass das liposomale Spray die Funktion der Bowman-Drüsen unterstützt und als Ersatzmittel des Nasensekretes angesehen werden kann.

Einen Zusammenhang zwischen der im Fragebogen angegebenen Verbesserung der Werte und den unterschiedlichen Therapien war ersichtlich. Probanden, die nur operiert worden waren zeigten geringere Steigerungen der Werte als Probanden, die eine Radiotherapie, bzw. eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten hatten. Das liegt möglicherweise auch an der durch die Therapie entstandenen stärkeren Einschränkung der Riech- und Schmeckwahrnehmung. Der Vergleich der Ergebnisse aus den Riech- und Schmecktests zwischen den verschiedenen Therapiegruppen (Gruppe 2-4), lieferte allerdings kaum signifikante Ergebnisse. Diese zeigten aber, dass selbst eine alleinige Operation im Kopf-Hals-Bereich die Fähigkeit dieser Sinnesfunktionen schädigen. Diese Schädigung ist allerdings bei operierten Patienten geringer als bei Patienten, die eine Radio(chemo)therapie erhalten hatten.

Zusammenfassend legt die Auswertung der Ergebnisse des Fragebogens nahe, dass das liposomale Spray viele subjektiv empfundene Symptome lindern kann. Die empfundene Mundtrockenheit, die empfundene Einschränkungen des Riechens und des Schmeckens können nach einer Tumorerkrankung und -therapie im Kopf-Hals-Bereich durch das liposomale Spray signifikant verbessert werden. Die Linderung der Symptomatik kann auch noch viele Monate nach Bestehen der Schädigung des Gewebes gelingen.

5.2. Auswertung der psychophysischen Untersuchung des olfaktorischen Systems

In unserer Studie wurde eine schädliche Wirkung einer Radio(chemo)therapie auf den Riechsinn deutlich. In vielen weiteren Studien wurde dies ebenfalls belegt (23, 26, 54). Durch

den Vergleich der gewonnenen Werte aus den olfaktorischen Messungen ist zu erkennen, dass Patienten, die eine Radio(chemo)therapie erhalten hatten, schlechtere Ausgangswerte zeigten, als Patienten, die nur operiert worden waren. Die Wirksamkeit des liposomalen Sprays ist besonders bei diesen Patienten zu beobachten (Gruppe 3-4). Bei Patienten, die eine primäre oder adjuvante Radio(chemo)therapie erhalten hatten, zeigten sich signifikante Verbesserungen der Riechleistung in allen Messungen (SDI-Werte, S-, D- und I-Werte). Wie schon die Ergebnisse aus dem Fragebogen annehmen lassen, scheint eine alleinige Operation das olfaktorische System weniger zu beeinflussen. Zu erkennen ist das weiterhin an den in dieser Gruppe nur selten signifikanten Steigerungen der Werte in den olfaktorischen Messungen. Nur die SDI-Werte, nicht aber die einzeln gemessenen S-, D- und I-Werte lagen bei diesen Probandengruppen im signifikanten Bereich.

Als Ursache für die Riechminderung nach einer Radio(chemo)therapie wird unter anderem die Schädigung des olfaktorischen Epithels und der olfaktorischen Nervenbahnen angesehen (27). In der Literatur werden drei Arten der Schädigung diskutiert: die Unterbrechung der neuronalen Übertragung, eine Veränderung der Zellstruktur beziehungsweise der Rezeptoren und eine Reduktion der Zahl der Rezeptorzellen (27). Eine Regeneration dieser Sinneszellen ist deswegen von großer Bedeutung.

Wie schon Ophir, D. et al. in einer Studie zeigten, nimmt die Regeneration des olfaktorischen Systems nach einer Radiotherapie lange Zeit in Anspruch (54). In der Untersuchung von Ophir, D. et al. wurden 16 Patienten eingeschlossen, die eine Radiotherapie erhalten hatten, wobei das olfaktorische System im Strahlungsfeld lag. Riechstoffe waren in dieser Untersuchung Amylacetat und Eugenol, die mit Diethylphthalat verdünnt worden waren. Die Schwellenmessung wurde mit Hilfe der Sniffin´ Sticks durchgeführt. Nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten lag die Riechleistung signifikant unter dem Ausgangsniveau vor der Radiotherapie. Diese Beobachtung wird durch unsere Untersuchung bestätigt. Wir gehen davon aus, dass die Regeneration der Rezeptorzellen nur in sehr geringem Ausmaß stattfindet. Deutlich wird dies durch den in unserer Studie langen Abstand der Schädigung bis zur Untersuchung. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass nach mehr als drei Jahren die Riechleistung der Patienten immer noch stark eingeschränkt war. Als Ursache für die Schädigung nehmen Ophir et al. die Schädigung der nasalen Schleimhaut an (54). Diese Annahme könnte die Wirkung des liposomalen Sprays beschreiben. Die topisch verabreichten Liposomen übernehmen beziehungsweise unterstützen die Funktion der

geschädigten Schleimhaut, was zu einer Steigerung der Riechleistung führt. Diese Steigerung der Riechleistung konnte in unserer Studie belegt werden.

Wir konnten anhand der S-, D- und I-Werte ebenfalls belegen, dass solche Therapien einen schädlichen Einfluss sowohl auf periphere, als auch auf zentrale Strukturen ausüben. In einer Studie von Ho Wai-Kuen et al. (23), in der Probanden nach einer Tumorerkrankung im Nasopharynx mit einer Strahlentherapie behandelt wurden, konnte nach zwölf Monaten Beobachtungszeit lediglich ein signifikanter Anstieg des Schwellenwertes und des SDI-Wertes gemessen werden. Die Identifikations- und Diskriminationswerte unterschieden sich nicht wesentlich von den Werten, die vor der Behandlung erhoben worden waren. In dieser Untersuchung wurden, analog zu unserer Studie, ebenfalls Sniffin´ Sticks verwendet, welche als Riechstoff n-Butanol enthielten. Wie auch in unserer Arbeit wurden vor der Untersuchung nasale Pathologien ausgeschlossen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind allerdings nicht mit den Ergebnissen, die wir erzielen konnten, konform. So konnten wir belegen, dass alle Werte, also die S-, D- und I-Werte sowie die SDI-Werte ein signifikant niedrigeres Ausgangsniveau zeigten. Was das bedeutet, kann man der Interpretation der Werte entnehmen. Der Schwellenwert bei der Untersuchung der Riechleistung gibt Hinweise auf peripher gelegene Schädigungen, wo hingegen niedrige Identifikationswerte und Diskriminationswerte für eine zentrale Schädigung sprechen (30). Dieses Schädigungsmuster von peripheren Strukturen und zentralen Nervenbahnen durch eine Radiotherapie wird auch in der Arbeit von Ophir , D. et al. beschrieben (54). Ho WK et al. diskutiert, dass die gleichbleibenden Identifikationswerte durch eine Aussparung des Hypothalamus aus dem Strahlungsfeld bedingt sind (23). Die Differenz der Ergebnisse der beiden Studien mag daran liegen, dass in der Studie von Ho, Wai-Kuen et al. lediglich Patienten mit Nasopharynx Tumoren eingeschlossen wurden. In unserer Untersuchung befanden sich lediglich fünf Probanden mit einem Tumor in diesem Bereich. Auch ein verzögerter Beginn der neuronalen Veränderungen nach einer Radiotherapie muss in Betracht gezogen werden.

Eine physiologische Regeneration könnte ebenfalls die Ursache der Verbesserung der Riechleistung sein. Dagegen spricht allerdings der zeitliche Aspekt. Die physiologische Regeneration müsste sehr viel früher nach der Schädigung beginnen und früher beendet sein. Ein Einsetzen einer physiologischen Regeneration nach im Mittel 42 Monaten ist sehr

unwahrscheinlich. Dieser Aspekt stärkt wiederum die Annahme der regenerationsfördernden Wirksamkeit des liposomalen Nasensprays.

Da eine signifikante Verbesserung der Riechleistung sowohl im Fragebogen, als auch im psychophysischen Riechtest vorlag, kann zusammenfassend davon ausgegangen werden, dass das liposomale Mund- und Nasenspray einen positiven Einfluss auf das olfaktorische System ausübte. Ob nun die Liposomen einen protektiven Effekt auf die Rezeptorzellen haben, eine Verstärkung der Schleimproduktion hervorrufen oder lediglich eine Befeuchtungsfunktion ausüben ist noch unklar. Auch nach einem langen Zeitintervall zwischen Schädigung und Untersuchung konnte eine Verbesserung des Riechsinn beobachtet werden. Die Steigerung der Werte gab Hinweise auf die regenerative und protektive Wirkung des Sprays. Diese Wirkung wurde bei allen Therapiegruppen beobachtet und beschränkte sich nicht auf Probanden, die mit einer Radiotherapie behandelt worden waren.

5.3. Auswertung der psychophysischen Untersuchung des gustatorischen Systems

Nach der Darstellung der Verbesserung der Wahrnehmungsleistung im olfaktorischen System wird im Folgenden auf die Ergebnisse, die durch die Taste Strips im gustatorischen System erlangt wurden, eingegangen.

Wie in den Riechtests konnten auch hier signifikante Anstiege der gemessenen Werte beobachtet werden. Diese Verbesserung der Schmeckleistung war in allen Patientengruppen zu beobachten.

Einen Einfluss der Tumortherapie auf das Schmeckorgan war ebenfalls zu erkennen. Dirix, P. et al. (9) gingen in einer Untersuchung auf die Auswirkung einer Xerostomie nach einer Radiotherapie ein. In dieser Studie litten nach sechs Monaten nach der Strahlentherapie 93% der Probanden an Mundtrockenheit und 63% an einer Minderung der Schmeckleistung. Ähnliches konnten wir ebenfalls beobachten: Patienten mit einer Radiotherapie bzw. einer kombinierten Radiochemotherapie zeigten die niedrigsten Ausgangswerte der Schmeckleistung. Dies galt sowohl für Patienten, die eine primäre Radiotherapie, als auch für Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhalten hatten. Diese Patientengruppen zeigten aber auch den größten Anstieg der gemessenen Sinnesleistung im zeitlichen Verlauf der

Studie. Wie es für den Riechsinn schon beschrieben wurde, machten Cumeau, TB et al. (7) deutlich, dass auch eine Chemotherapie schädliche Einflüsse auf das gustatorische System hat. Verfasser dieser Studie sehen unter anderem die Chemotherapie als ursächlich für die Schädigung der Mundschleimhaut an. In der Literatur werden verschiedene Schädigungsmuster durch eine Chemotherapie und Radiotherapie angenommen:

- 1) die Unterbrechung der neuronalen Kodierung an den Rezeptorstrukturen
- 2) die Veränderung der Zellstruktur
- 3) eine verminderte Anzahl der Rezeptoren selbst (7, 61)

Manche Autoren machen weiterhin eine Schädigung in der Chorda tympani als eine Ursache für Schmeckstörungen nach einer Radiochemotherapie verantwortlich (61). Einige Chemotherapeutika sind mehr als andere für die Veränderung der Schmeckleistung bekannt. Zu erwähnen sind Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, 5-Fluoruracil und Methotrexat (85). Deutlich wird diese Problematik, wenn man sich bewusst macht, dass die häufigsten Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich Plattenepithelkarzinome sind und diese vor allem mit Cisplatin adjuvant behandelt werden. Der Aspekt wird durch den Vergleich der Werte der Schmeckleistung in den verschiedenen Therapiegruppen untermauert. Patienten, die nur eine Operation erhalten hatten, wiesen die besten Schmeckleistungen auf. Analog zu der Riechfunktion zeigten die Werte in der zweiten Messung den geringsten Anstieg. Demgegenüber konnten wir bei Patienten, die eine Radio(chemo)therapie erhalten hatten, die niedrigsten Ausgangswerte sehen. In diesen Therapiegruppen (Gruppe 3 und 4) war nach der Gabe des liposomalen Sprays der Anstieg am stärksten.

Veränderungen der Schmeckleistung werden von einigen Autoren in einem Zinkmangel nach einer Radiochemotherapie gesehen (17, 22). Die Wirkung von Zink auf das gustatorische System ist noch nicht ganz verstanden. Sicher ist, dass Zink als ein Kofaktor einer alkalischen Phosphatase angesehen werden muss (16). Diese alkalische Phosphatase ist das häufigste Enzym in den Mikrovilli der Schmeckknospen (16). Halyard, MY et al. (17) zeigten aber auch, dass die Verwendung von Zink für die Prävention von radiotherapieassoziierten Schmeckstörung nicht von Nutzen ist. Auch eine raschere Wiederherstellung der Schmeckleistung wird durch eine Zinkbehandlung nicht begünstigt (17).

Durch die Verabreichung des liposomalen Sprays konnte die Schmeckleistung verbessert werden. Auch dieser Anstieg lag in allen Patientengruppen im signifikanten Bereich. Wo

genau die Liposomen ihre Wirkung entfalten ist noch unklar. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass die topische Gabe von Liposomen die Nervenleitung verbesserte oder die Rezeptorendichte beeinflusste, die eventuell durch die Behandlung reduziert wurde. Vielmehr war die Wirkung dieses Sprays in der Anfeuchtung der Mundhöhle zu finden. Durch das Anfeuchten können die gelösten Schmeckmoleküle besser an die Schmeckrezeptoren transportiert und dadurch die Schmeckfunktion unterstützt werden.

So ist ein Problem nach einer Radio(chemo)therapie die Mundtrockenheit (7, 9, 16). Die Schädigung der Speicheldrüsen und die daraus resultierende verminderte Speichelsekretion führt zu einer insuffizienten Verdünnung der Schmeckmoleküle (60). Insgesamt gaben bei der vorliegenden Studie 88 Probanden an, an einer dauerhaften Mundtrockenheit zu leiden. Die gezeigte Verbesserung der Schmeckleistung lässt vermuten, dass das liposomale Spray die Funktion der Speicheldrüsen unterstützt und dadurch das Verdünnen der Schmeckmoleküle erleichtert wurde. Das Spray führte zu einer Linderung der Sicca-Symptomatik im Mund- und Nasenbereich. Diese Wirkung konnte anhand des Fragebogens signifikant beantwortet werden. Durch diese befeuchtende Wirkung des Sprays wurde die Schleimhaut geschützt. Eine stärkere Verdünnung der Schmeckmoleküle wurde damit wieder gewährleistet und der Schmecksinn angehoben.

An einer Mundtrockenheit leiden allerdings nicht nur Patienten nach einer Tumorthherapie. Ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie wurden in einer Untersuchung von Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom, die auch an einer Mundtrockenheit leiden, erzielt (24). Hier belegte man ebenfalls bei einem Patientenkollektiv von 73 Probanden die Wirksamkeit des liposomalen Mund- und Nasensprays. Die Probanden konnten anhand einer visuellen Analogskala unter anderem Aussage über die Stärke der subjektiv empfundenen Xerostomie, Nasentrockenheit und Keratokonjunktivitis sicca machen. Analog zu unserer Studie wurde den Probanden das liposomale Mund- und Nasenspray zwei Monate verabreicht. Gegen die Keratokonjunktivitis sicca erhielten die Probanden zusätzlich ein liposomales Augenspray. Auch hier konnte nach einem Einnahmezeitraum von zwei Monaten ein signifikanter Rückgang der genannten Xerostomie, Nasentrockenheit und Keratokonjunktivitis sicca beobachtet werden. Die Analogien der beschriebenen Studien mit unseren Ergebnissen festigten die Annahme über die Wirksamkeit der liposomalen Therapie bei Sicca-Symptomen und zeigte die vielfältigen Anwendungsbereiche von liposomalen Sprays.

Mit dieser klinischen Studie konnten wir belegen, dass Patienten mit einer Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich an einer Minderung der qualitativ wahrgenommenen Schmeck- und Riechleistung leiden. Diese Minderung der Riech- und Schmeckfunktion konnten wir mit quantitativen Tests belegen. Wir nehmen an, dass auch nach einem langen Zeitraum (mehr als zwei Jahre) die lokale Anwendung der Liposomen die Riech- und Schmeckfunktion verbessern können. Durch die Beobachtung der verschiedenen Therapiegruppen konnten wir feststellen, dass der Erfolg der liposomalen Therapie unabhängig von der Art der Tumorthherapie (OP, primäre Radio(chemo)therapie, adjuvante Radio(chemo)therapie) ist. Auch scheint der Erfolg der Behandlung mit topischen Liposomen unabhängig vom Zeitraum zwischen Tumorthherapie und liposomaler Therapie zu sein. Während dieser klinischen Studie wurden keine Nebenwirkungen gemeldet oder festgestellt, was das liposomale Spray sehr sicher macht. Die genaue Wirkung des Sprays ist allerdings noch unklar. Es wird diskutiert, dass das liposomale Spray über eine Stabilisierung der Schleimhautbarriere wirkt und die Zelldysfunktion durch eine Integration der Liposomen in die geschädigte Membran gemindert wird (63). Schmid, M.H. et al. postulierten weiterhin, dass diese synthetisch hergestellten und topisch verabreichten Liposomen Ähnlichkeiten mit den in der Zelle gebildeten Lipiden aufweisen. Durch diese Eigenschaft wird weiterhin die Wasserbindungskapazität der einzelnen Zelle erhöht.

Es konnte auch gezeigt werden, dass das liposomale Spray eine entzündungshemmende Wirkung bei Augenlidentzündungen, die durch trockene Augen bedingt sind, besitzt. Dieser Effekt wurde durch die antioxidative Wirkung durch Phosphatidylcholin erklärt (42).

Eine weitere Hypothese über die Wirksamkeit des Liposomensprays könnte sein, dass die Schmeckmoleküle durch die Liposomen absorbiert oder durch die liposomale Schicht gelöst werden und somit durch die Schmeckrezeptoren besser erkannt werden. Dies könnte möglicherweise nicht nur für den Schmecksinn, sondern auch für den Riechsinn gelten.

5.4. Auswertung der Ultraschalluntersuchung der Speicheldrüsen

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Speicheldrüsen mit Hilfe der sogenannten Scherwellenelastometrie (Acoustic radiation force impulse; ARFI). Untersucht wurde, inwiefern sich die Steifigkeit des Drüsengewebes nach einer Radio(chemo)therapie

verändert und ob das liposomale Spray Einfluss auf die Struktur des Drüsengewebes nehmen kann.

Untersuchungen an der Leber konnten belegen, dass es mit Hilfe der ARFI-Technologie möglich ist, ein zirrhotisches Lebergewebe von einer gesunden Leber zu unterscheiden (56). Pfeifer et al. gelang es, einen statistisch signifikanten Unterschied der ARFI-Werte der Leberstrukturen aufzuzeigen (56). Die Werte der Ultraschalluntersuchung lagen bei den zirrhotischen Lebergeweben wesentlich höher als bei den nicht zirrhotischen. Bota, S. et al. (4) untersuchten die Steifigkeit der Milz mit der ARFI-Technologie. Das Ziel dieser Studie war es, eine Prognose von Leberzirrhosen und portaler Hypertonie anhand der Steifigkeit des Milzparenchyms zu treffen. Auch hier zeigten sich höhere ARFI-Messwerte bei Patienten mit Leberfibrosen beziehungsweise Leberzirrhosen im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv.

Auch bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom konnte ein signifikanter Anstieg der ARFI-Werte der Glandula parotis im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv gemessen werden. Hier lagen die Mittelwerte bei $2,86 \pm 0,07$ m/s (38).

Ähnliches konnten wir bei den Speicheldrüsen finden. Die ARFI-Werte der Gl. parotis lagen auf der ipsilateralen Tumorseite bei $2,24 \pm 0,67$ m/s, auf der kontralateralen Seite bei $2,15 \pm 0,61$ m/s. Hohe Werte wurden ebenfalls bei der Untersuchung der Gl. submandibularis gefunden. Die hohe Steifigkeit des Drüsengewebes wird deutlich, wenn man die ARFI-Werte mit einer gesunden Kontrolle vergleicht. Mansour, N. et al. versuchten mit Hilfe der Scherwellenelastometrie verschiedene Tumoren der Glandula parotis zu differenzieren (44). Ihre ARFI-Messwertkontrolle von gesunden Probanden lag bei $1,75 \pm 0,64$ m/s.

Es ist also anzunehmen, dass solche Therapien die Speicheldrüsen schädigen, was mit einem Anstieg der Drüsenfestigkeit verbunden ist. Folge dieser Schädigung ist möglicherweise eine verminderte Speichelsekretion, was die Sicca-Symptomatik bei diesen Patienten erklärt.

Die Untersuchung der Glandula submandibularis wies in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls hohe Dichtewerte auf. Es war zu beobachten, dass sich bei den ipsilateral gelegenen, also die dem Tumor zugewandten Drüsen im Vergleich zu den kontralateral gelegenen Drüsen weniger hohe Dichtewerte messen ließen. Die auf der Tumorseite gelegenen Drüsen (ipsilateral) zeigten im Mittel Werte von $2,21 \pm 0,66$ m/s, die auf der gegenüberliegenden (kontralateralen) Seite Werte von $2,23 \pm 0,57$ m/s. Auch hier machte der Vergleich der Werte mit einem gesunden Normkollektiv die Veränderung durch eine Radio(chemo)therapie

deutlich. Badea, A.F. et al. (3) untersuchten ebenfalls mit der Scherwellenelastometrie die Glandula submandibularis. Ziel dieser Untersuchung war der Vergleich von Dichtewerten der Glandula submandibularis von gesunden Probanden und von Probanden, die eine Radiotherapie erhalten hatten. Als Normalwert für die Geschwindigkeit der Scherwellen gesunder Unterkieferspeicheldrüsen wurden hier Werte von 1,82 m/s angegeben.

In die genannte Studie von Badea, A.F. et al. waren 45 Probanden eingeschlossen. 27 gesunde und 18, die eine Radiotherapie erhalten hatten. Bei jedem der 18 Probanden musste die Zervikalregion mit mindestens 35 Gray bestrahlt worden sein. Die Radiotherapie musste mindestens sechs Monate zurückliegen. Ein statistisch signifikanter Unterschied in den Dichtewerten dieser beiden Gruppen konnte auch hier gefunden werden. Bei der Radiotherapiegruppe wurde eine Scherwellengeschwindigkeit von $2.13 \pm 0,52$ m/s gemessen. Diese Werte decken sich mit den Werten, die wir gemessen haben, und stärken ebenfalls die These über die strahlentherapieassoziierte Schädigung der Speicheldrüsen.

Warum nun in der vorliegenden Untersuchung die Dichtewerte der kontralateralen Gl. submandibularis höher sind als die dem Tumor zugewandten ipsilateralen Drüse ist unklar. Messwertveränderungen durch verstärktes Messen der Drüsenperipherie anstatt des Drüsenzentrums können ausgeschlossen werden. In Studien konnte belegt werden, dass sich die ARFI-Dichtewerte hinsichtlich des Messortes innerhalb der Gl. submandibularis nicht unterscheiden (3). Weiterhin kommt eine kompensatorische Mehrsekretion der kontralateral gelegenen Drüse bei Schädigung der ipsilateralen Drüse in Frage.

Um den Einfluss der verschiedenen Therapieoptionen auf die Dichtewerte der Speicheldrüsen zu erlangen, wurden die ARFI-Werte der verschiedenen Gruppen verglichen. Dieser Vergleich der Messwerte vor und nach Gabe des liposomalen Sprays lieferte selten signifikante Ergebnisse. Bei Betrachtung der Gl. submandibularis waren diese signifikanten Reduktionen der Scherwellengeschwindigkeiten bei den Probanden zu finden, die nur operiert worden waren (ipsilateral gelegene Drüse: Abfall von $2,18 \pm 0,76$ m/s auf $1,89 \pm 0,43$ m/s; kontralateral gelegene Drüse: Abfall von $2,30 \pm 0,57$ m/s auf $2,23 \pm 1,20$ m/s). Bei allen anderen Patientengruppen wurden keine signifikanten Veränderungen gefunden. Die Messungen der Gl. parotis erbrachten nur bei der Messung der kontralateral gelegenen Drüse signifikante Verminderung der ARFI-Werte. Dies war in der Gruppe 3 (adjuvante Radio(chemo)therapie; Abfall von $2,22 \pm 0,64$ m/s auf $2,11 \pm 0,56$ m/s) der Fall. Ob diese Reduktion der Werte allerdings mit der liposomalen Therapie zusammenhängt ist fraglich.

Die Wirkung dieses topisch verabreichten Sprays ist eher auf die Schleimhaut des Mund-, Nasen- und Rachenraums beschränkt und kommt mit dem Gewebe der Speicheldrüsen nicht in Kontakt. Der genaue Wirkmechanismus dieses liposomalen Sprays ist allerdings noch nicht vollständig geklärt.

Die Drüse mit den höchsten Steifigkeitswerten weist die Glandula parotis auf der ipsilateralen Tumorseite auf. Dies gilt sowohl für die erste, als auch für die zweite Messung (Messung 1: $2,24 \pm 0,67$ m/s; Messung 2: $2,25 \pm 0,62$ m/s). Eine Erklärung dieser Differenz der ARFI-Werte kann die geschützte Lage der Glandula submandibularis sein. So ist es möglich, dass der Mandibularknochen die Strahlung abschwächt und eine geringere Strahlendosis diese Drüse erreicht. Allerdings gibt es auch dafür keine wissenschaftlichen Studien. Weiterhin könnte die Ursache der verschiedenen Dichtewerte der Drüsen in der histologischen Struktur der Drüsen zu finden sein. Bei der Glandula submandibularis handelt es sich um eine gemischt seromuköse Drüse (Vgl. Kapitel 2.3.5., die Speicheldrüsen). Die Glandula parotis weist hingegen histologisch ein rein seröses Gewebe auf. Dies könnte bedeuten, dass dieses seromuköse Gewebe anders auf Strahlung reagiert als ein rein seröses Drüsengewebe.

Für die inhomogenen Ergebnisse aus den ARFI-Messungen, also sowohl für den Anstieg, als auch für den Abfall der Werte können weitere verschiedene Faktoren als ursächlich angesehen werden. Die Ultraschalluntersuchung ist bekanntlich stark vom Untersucher abhängig. Eine Überlegung ist, dass die Messwerte durch den Druck, den der Untersucher auf den Schallkopf ausübt, verfälscht werden können. Hoher manueller Druck auf den Schallkopf könnte so das Drüsengewebe komprimieren und höhere Dichtewerte würden dadurch gemessen werden. Gegen diese Überlegung spricht allerdings, dass in dieser Untersuchung die Ultraschallmessung stets von dem gleichen, in der ARFI-Technologie erfahrenen Untersucher durchgeführt wurde, so dass eine Intraraterreliabilität zu erwarten ist (38).

Badea, A. F. et al. (3) sehen als einen weiteren Grund für die Veränderung der Steifigkeit des Drüsengewebes der Glandula submandibularis eine natürliche Veränderung der Drüsenstruktur mit zunehmendem Lebensalter. Diese Veränderung mit dem Lebensalter sei durch eine Volumenzunahme des Gewebes bedingt, die durch die Vermehrung von Adipozyten und Bindegewebe hervorgerufen wird (60). Der Altersdurchschnitt der Probanden bei Badea, A. F. et al. beträgt in der Kontrollgruppe $27 \pm 8,7$ Jahre und bei den Probanden welche eine Strahlentherapie erhielten $51 \pm 10,9$ Jahre. Unser Studienkollektiv war rund 10 Jahre älter und im Mittel 63 ± 12 Jahre. Durch den Vergleich der gemessenen Dichtewerte

von Badea, A. F. et al. (linke Gl. submandibularis: $2,17 \pm 0,46$ m/s; rechte Gl. submandibularis: $2,13 \pm 0,52$ m/s) mit unseren erhobenen Daten (ipsilat. Gl. submandibularis: $2,21 \pm 0,66$ m/s; kontralat. Gl. submandibularis: $2,23 \pm 0,57$ m/s) wird diese These allerdings fraglich.

Über die Veränderungen der Speicheldrüsen kann zusammenfassend festgehalten werden, dass die Dichtewerte der Glandula parotis mit der Lage des Tumors korrelieren. Die Strahlen bei einer Radiotherapie verändern und schädigen die ipsilateral gelegene Glandula parotis stärker als die gegenüberliegende Drüse.

Eine signifikante Senkung der ARFI-Messwerte nach der zweiten Messung wurde lediglich in einer Patientengruppe festgestellt (Gruppe 2).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die unerwünschten Erscheinungen wie Xerostomie, Hyposmie oder Hypogeusie durch eine Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich durch die Einnahme des liposomalen Mund- und Nasensprays deutlich reduziert werden können. Während einer zweimonatigen Gabe des liposomalen Sprays (*LipoSaliva*® Mundspray, *LipoNasal*® Nasenspray) konnten die, vom jeweiligen Studienteilnehmer als belastend empfundenen Funktionsstörungen gesenkt werden. Auch eine signifikante Steigerung der Riech- und Schmeckwahrnehmung konnte belegt werden.

Auch wenn die Anwendung des Sprays Monate nach der Schädigung erfolgt, ist es möglich, durch das Spray eine Linderung der Symptomatik zu erreichen. Resultierend aus diesen Studienergebnissen ist es daher sinnvoll, Patienten mit der entsprechenden Symptomatik mit dem liposomalen Mund- und Nasenspray zu behandeln.

6. Zusammenfassung

Häufig beobachtete Probleme mit Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich sind unter anderem durch die Therapie entstandene Nebenwirkungen. Die Folge einer Radio(chemo)therapie oder einer Operation kann eine Minderung des Riech- und Schmecksinns sein. Dies kann die Lebensqualität deutlich mindern. Weiterhin kann es zu einer Funktionsminderung der speichelproduzierenden Drüsen kommen, was sich in Form einer Xerostomie äußern kann.

Ziel dieser Untersuchung war die Testung der Wirksamkeit eines liposomalen Mundsprays *LipoSaliva*® und eines Nasensprays *LipoNasal*® und deren Effekt auf die Riech- und Schmeckleistung, sowie Xerostomie bei Tumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich. Veränderungen der „großen“ Speicheldrüsen wurden hinsichtlich der Frage untersucht, inwiefern sich die oben genannten therapeutischen Interventionen auf die Dichtewerte des Gewebes und somit auf die Funktionsfähigkeit auswirken.

Insgesamt wurden in dieser Studie 98 Patienten untersucht, 77 Männer und 21 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre, der Abstand der Untersuchung zur Erstdiagnose lag im Mittel bei 42 Monaten. Der Dropout betrug 13%. Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert, einen Fragebogen auszufüllen, der die subjektiv empfundene Einschränkung der Riech- und Schmeckfunktion widerspiegelte. Im Anschluss erfolgte die Testung des olfaktorischen Sinns mit den Sniffin´ Sticks und des gustatorischen Sinns mit den Taste Strips. Zudem wurde eine Dichtemessung des Drüsengewebes der großen Kopfspeicheldrüsen mit der ARFI-Methode (Sonographie) vorgenommen. Diese Untersuchungen wurden nach zweimonatiger Verabreichung des liposomalen Mund- und Nasensprays wiederholt. Durch den Vergleich der Ergebnisse mit Patientengruppen, die unterschiedlich therapiert worden waren, war es weiterhin möglich, die Auswirkung dieser unterschiedlichen Therapien auf den Riech- und Schmecksinn zu untersuchen.

Untersuchungen mit dem Ziel, den schädlichen Einfluss von Radio(chemo)therapie auf den Riech- und Schmecksinn zu untersuchen sind sehr selten. Unsere Studie zeigt an einem großen Kollektiv, wie stark die Einschränkungen des Riech- und Schmecksinns nach einer Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich sein können. Weiterhin wurden in dieser Untersuchung erstmalig an einem großen Kollektiv die Dichtewerte der Glandula parotis und submandibularis mit der ARFI-Methode untersucht und die Ergebnisse der verschiedenen Therapiegruppen verglichen.

Sowohl die Einschränkung der Riechleistung, als auch die der Schmeckleistung muss allerdings kein Dauerzustand sein. In unserer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass diese Beschwerden durch die Gabe des liposomalen Sprays gesenkt werden konnten. Auch die oft als quälend empfundene Mundtrockenheit konnte deutlich verbessert werden.

Resultierend aus den Studienergebnissen kann bei gegebener klinischer Symptomatik die Verwendung des *LipoSaliva*® Mundspray und des *LipoNasal*® Nasenspray in Betracht gezogen werden.

7. Literaturverzeichnis

1. **Arnold G, Beier HM, Herrmann M, Kaufmann P, Kretschmann HJ, Kühnel W, Schiebler TH, Schmidt W, Steiniger B, Winckler J, van der Zypen E, and Zilles K.** *Anatomie*. Berlin: Springer-Verlag, 1995, p. 425, Kap.: Kopf.
2. **Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wolff W, Wurzinger LJ, and Zilch H-G.** *Duale Reihe, Anatomie*. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2007, p. 1018-1022.
3. **Badea AF, Tamas Szora A, Ciuleanu E, Chioreanu I, Baciut G, Lupsor Platon M, and Badea R.** ARFI quantitative elastography of the submandibular glands. Normal measurements and the diagnosis value of the method in radiation submaxillitis. *Medical ultrasonography* 15: 173-179, 2013.
4. **Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Sendroiu M, and Focsa M.** Spleen assessment by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) for prediction of liver cirrhosis and portal hypertension. *Medical ultrasonography* 12: 213-217, 2010.
5. **Cain WS.** Olfaction and the common chemical sense: some psychophysical contrasts. *Sensory processes* 1: 57-67, 1976.
6. **Capra S, Ferguson M, and Ried K.** Cancer: impact of nutrition intervention outcome--nutrition issues for patients. *Nutrition* 17: 769-772, 2001.
7. **Comeau TB, Epstein JB, and Migas C.** Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 9: 575-580, 2001.
8. **DeWys WD, and Walters K.** Abnormalities of taste sensation in cancer patients. *Cancer* 36: 1888-1896, 1975.
9. **Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, and Van den Bogaert W.** The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 16: 171-179, 2008.
10. **Doty RL, and Bromley SM.** Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngologic clinics of North America* 37: 1229-1254, 2004.
11. **Doty RL, McKeown DA, Lee WW, and Shaman P.** A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chemical senses* 20: 645-656, 1995.
12. **Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, and Rosenberg L.** Smell identification ability: changes with age. *Science* 226: 1441-1443, 1984.
13. **Freiherr J, Gordon AR, Alden EC, Ponting AL, Hernandez MF, Boesveldt S, and Lundstrom JN.** The 40-item Monell Extended Sniffin' Sticks Identification Test (MONEX-40). *Journal of neuroscience methods* 205: 10-16, 2012.
14. **Gehr P, Hof VI, Geiser M, and Schürch S.** Der mukoziliäre Apparat der Lunge- die Rolle des Surfactant. Kongressbeitrag Universität Bern, 2000, p. 691-698.
15. **Gilad Y, Man O, Paabo S, and Lancet D.** Human specific loss of olfactory receptor genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100: 3324-3327, 2003.
16. **Halyard MY.** Taste and smell alterations in cancer patients--real problems with few solutions. *The journal of supportive oncology* 7: 68-69, 2009.
17. **Halyard MY, Jatoi A, Sloan JA, Bearden JD, 3rd, Vora SA, Atherton PJ, Perez EA, Soori G, Zalduendo AC, Zhu A, Stella PJ, and Loprinzi CL.** Does zinc sulfate prevent therapy-induced taste alterations in head and neck cancer patients? Results of

- phase III double-blind, placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N01C4). *International journal of radiation oncology, biology, physics* 67: 1318-1322, 2007.
18. **Hänsel R, and Sticher O.** *Pharmakognosie Phytopharmazie*. Springer Verlag, 2010, p. 419-420.
 19. **Hatt H.** Molecular and cellular basis of human olfaction. *Chemistry & biodiversity* 1: 1857-1869, 2004.
 20. **Heiser C, Grupp K, Hormann K, and Stuck BA.** Loss of olfactory function after exposure to barbituric acid. *Auris, nasus, larynx* 37: 103-105, 2010.
 21. **Henkin RI.** Drug-induced taste and smell disorders. Incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 11: 318-377, 1994.
 22. **Henkin RI, Schecter PJ, Friedewald WT, Demets DL, and Raff M.** A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *The American journal of the medical sciences* 272: 285-299, 1976.
 23. **Ho WK, Kwong DL, Wei WI, and Sham JS.** Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer--a prospective study. *American journal of otolaryngology* 23: 209-214, 2002.
 24. **Hofauer B, Bas M, Manour N, and Knopf A.** Effekt liposomaler Lokaltherapie auf die Sicca-Symptomatik des primären Sjögren-Syndroms. *Hno* 921-922, 2013.
 25. **Holbrook EH, and Leopold DA.** An updated review of clinical olfaction. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 14: 23-28, 2006.
 26. **Holscher T, Seibt A, Appold S, Dorr W, Herrmann T, Huttenbrink KB, and Hummel T.** Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 77: 157-163, 2005.
 27. **Hong JH, Omur-Ozbek P, Stanek BT, Dietrich AM, Duncan SE, Lee YW, and Lesser G.** Taste and odor abnormalities in cancer patients. *The journal of supportive oncology* 7: 58-65, 2009.
 28. **Hummel T, Kobal G, Gudziol H, and 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. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* 264: 237-243, 2007.
 29. **Hummel T, and Welge-Luessen A.** *Riech- und Schmeckstörungen; Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2009, p. 95-121; Kap.: Schmeckstörungen.
 30. **Hummel T, and Welge-Lüssen A.** *Reich- und Schmeckstörungen; Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2009, p. 43-59, Kap.: Erfassung des Riech- und Schmeckvermögens.
 31. **Hummel T, and Welge-Lüssen A.** *Riech- und Schmeckstörungen; Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2009, p. 27-41 Kap.: Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Schmeckens.
 32. **Just T, Pau HW, Bombor I, Guthoff RF, Fietkau R, and Hummel T.** Confocal microscopy of the peripheral gustatory system: comparison between healthy subjects and patients suffering from taste disorders during radiochemotherapy. *The Laryngoscope* 115: 2178-2182, 2005.
 33. **Klinke R, Pape HC, Kurtz A, and Silbernagl S.** *Physiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2010, p. 742-754 Kap.: Geschmack und Geruch.

34. **Klinke R, Pape HC, Kurtz A, and Silbernagl S.** *Physiologie* Stuttgart: Thieme Verlag 2010, p. 428-442; Kap. Mundhöhle und Mundspeicheldrüsen.
35. **Klinke R, Pape HC, Kurtz A, and Silbernagl S.** *Physiologie.* Stuttgart: Thieme Verlag 2010, p. 428-431, Kap. Mundhöhle und Mundspeicheldrüse.
36. **Klinke R, Pape HC, Kurtz A, and Silbernagl S.** *Physiologie.* Stuttgart: Thieme Verlag, 2010, p. 258-267; Kap.: Atmung.
37. **Klinke R, Pape HC, Kurtz A, and Silbernagl S.** *Physiologie.* Stuttgart: Thieme Verlag 2010, p. 16-23; Kap.: Funktion und Interaktion von Zellen.
38. **Knopf A, Hofauer B, Thurmel K, Meier R, Stock K, Bas M, and Manour N.** Diagnostic utility of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging in primary Sjogren`s syndrome. *European radiology* 2015.
39. **Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, and Hummel T.** Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* 257: 205-211, 2000.
40. **Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, and Lacroix JS.** Ratings of overall olfactory function. *Chemical senses* 28: 691-694, 2003.
41. **Landis BN, Hummel T, and Lacroix JS.** Basic and clinical aspects of olfaction. *Advances and technical standards in neurosurgery* 30: 69-105, 2005.
42. **Lee S, Dausch S, Maierhofer G, and Dausch D.** [A new therapy concept for the treatment of dry eye--the usefulness of phospholipid liposomes]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 221: 825-836, 2004.
43. **Löffler G, and Petrides PE.** *Biochemie und Pathobiochemie.* Berlin, Heidelberg, New-York: Springer-Verlag, 1997, p. 144-147; Kap.: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Lipiden.
44. **Mansour N, Stock KF, Chaker A, Bas M, and Knopf A.** Evaluation of parotid gland lesions with standard ultrasound, color duplex sonography, sonoelastography, and acoustic radiation force impulse imaging - a pilot study. *Ultraschall in der Medizin* 33: 283-288, 2012.
45. **Marin Caro MM, Laviano A, and Pichard C.** Impact of nutrition on quality of life during cancer. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 10: 480-487, 2007.
46. **Mattes RD, Arnold C, and Boraas M.** Learned food aversions among cancer chemotherapy patients. Incidence, nature, and clinical implications. *Cancer* 60: 2576-2580, 1987.
47. **Moosbrugger: H, Schmidt-Atzert; L, Fydrich; T, and Amelang; M.** *Psychologische Diagnostik.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011, p. 545.
48. **Mücke W, and Lemmen C.** *Duft und Geruch, Wirkung und gesundheitliche Bedeutung von Geruchstoffen.* Heidelberg: ecomed MEDIZIN, 2010.
49. **Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T, and Kobal G.** Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". *Rhinology* 41: 2-6, 2003.
50. **Müller A, and Hassel M.** *Entwicklungsbiologie.* Berlin, Heidelberg, New-York: Springer-Verlag, 2006, p. 498.
51. **Nakamura T, and Gold GH.** A cyclic nucleotide-gated conductance in olfactory receptor cilia. *Nature* 325: 442-444, 1987.

52. **Nightingale K, Bentley R, and Trahey G.** Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging. *Ultrasonic imaging* 24: 129-138, 2002.
53. **Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quinonez C, Jalowayski AA, and Ellison DW.** Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *The Laryngoscope* 106: 739-744, 1996.
54. **Ophir D, Guterman A, and Gross-Isseroff R.** Changes in smell acuity induced by radiation exposure of the olfactory mucosa. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 114: 853-855, 1988.
55. **Pellizzon AC, Salvajoli JV, Kowalski LP, and Carvalho AL.** Salvage for cervical recurrences of head and neck cancer with dissection and interstitial high dose rate brachytherapy. *Radiation oncology* 1: 27, 2006.
56. **Pfeifer L, Goertz RS, Sturm J, Wachter D, Riener MO, Schwitulla J, Bernatik T, Neurath MF, and Strobel D.** Acoustic radiation force impulse (ARFI) and high-frequency ultrasound of the liver surface for the diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Ultraschall in der Medizin* 35: 44-50, 2014.
57. **Qin H, Luo J, Zhu YP, Xie HL, Yang WQ, and Lei WB.** Combination of taxanes, cisplatin and fluorouracil as induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer: a meta-analysis. *PloS one* 7: e51526, 2012.
58. **Rieger C, Sennhauser FH, Zach M, Von der Hardt H, and Wahn U.** *Pädiatrische Pneumologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2004, p. 110-122, Kap.:Der gesunde Respirationstrakt
59. **Robert-Koch-Institut.** Krebs in Deutschland http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Service/Kontakt/kontakt_node.html.
60. **Rother P, Peil J, Schmerling S, Mahn G, and Bottger O.** [Morphometric studies of the aging of human submaxillary glands (author's transl)]. *Anatomischer Anzeiger* 151: 29-40, 1982.
61. **Ruo Redda MG, and Allis S.** Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer treatment reviews* 32: 541-547, 2006.
62. **Scheemann H, Young L-Y, and M.A. K-K.** *Angewandte Arzneimitteltherapie; Klinische- Pharmazeutische Betreuung in Fallbeispielen*. Berlin: Springer-Verlag, 2001, p. 807-808.
63. **Schmid MH, and Korting HC.** Liposomes for atopic dry skin: the rationale for a promising approach. *The Clinical investigator* 71: 649-653, 1993.
64. **Schmidt-Atzert LF, T.; Amelang, M., Moosbrugger, H.** *Psychologische Diagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011.
65. **Schmidt F, Thews G, and Lang F.** *Physiologie des Menschen*. Berlin: Springer - Verlag, 2000, p. 316-327 Kap.: Geruch und Geschmack.
66. **Schmidt F, Thews G, and Lang F.** *Physiologie des Menschen* Berlin: 2000, p. 814-818; Kap.: Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus.
67. **Schmidt F, Thews G, and Lang F.** *Physiologie des Menschen* Berlin: Springer-Verlag, 2000, p. 565-603; Kap.: Lungenatmung.
68. **Schmidt RF, Lang F, and Heckmann M.** *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2007, p. 427.
69. **Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, and Wesker K.** *Prometheus, Lernetlas der Anatomie, Kopf und Neuroanatomie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2006, p. 80-87.
70. **Schwarting GA, Kostek C, Ahmad N, Dibble C, Pays L, and Puschel AW.** Semaphorin 3A is required for guidance of olfactory axons in mice. *The Journal of*

- neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20: 7691-7697, 2000.
71. **Schwengler J, and Lucius R.** *Der Mensch, Anatomie und Physiologie.* Thieme Verlag, 2011, p. 154-155.
 72. **Schwob JE.** Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical record* 269: 33-49, 2002.
 73. **Silbernagl F, and Lang F.** *Taschenatlas der Pathophysiologie.* Stuttgart: Thieme Verlag, 2005, p. 346; Geruchsinn.
 74. **Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, and Petrides M.** Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport* 10: 7-14, 1999.
 75. **Steiner JE.** The gustofacial response: observation on normal and anencephalic newborn infants. *Symposium on Oral Sensation and Perception* 254-278, 1973.
 76. **Trepel M.** *Neuroanatomie, Struktur und Funktion* München: Elsevier GmbH, 2008, p. 72-85, Kap.: Hirnnerven.
 77. **Trepel M.** *Neuroanatomie, Struktur und Funktion.* München: Elsevier GmbH, 2008, p. 230-231.
 78. **Trepel M.** *Neuroanatomie, Struktur und Funktion.* München: Elsevier GmbH, 2008, p. 135-140.
 79. **Trepel M.** *Neuroanatomie, Struktur und Funktion* München: Elsevier GmbH, 2008, p. 126-148, Kap.: Verlängertes Mark und Brücke.
 80. **Trepel M.** *Neuroanatomie; Struktur und Funktion.* München: Elsevier GmbH, 2008, p. 65-72.
 81. **Wannenmacher M, Debus J, and Wenz F.** *Strahlentherapie.* Heidelberg: Springer-Verlag, 2006, p. 4.
 82. **Welsch U.** *Lehrbuch Histologie, Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie.* München: Elsevier GmbH, 2003, p. 537-538.
 83. **Welsch U.** *Lehrbuch Histologie, Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie.* München: Elsevier GmbH, 2003, p. 317-324, Kap.: Verdauungsorgane.
 84. **Welsch U.** *Lehrbuch Histologie, Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie* München: Elsevier GmbH 2003, p. 271-297; Kap. Atmungsorgane.
 85. **Wickham RS, Rehwaldt M, Kefer C, Shott S, Abbas K, Glynn-Tucker E, Potter C, and Blendowski C.** Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncology nursing forum* 26: 697-706, 1999.
 86. **Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, Rumpold G, Kemmler G, Gattringer K, Sperner-Unterweger B, and Holzner B.** Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *The oncologist* 15: 913-920, 2010.
 87. **Zhai L, Palmeri ML, Bouchard RR, Nightingale RW, and Nightingale KR.** An integrated indenter-ARFI imaging system for tissue stiffness quantification. *Ultrasonic imaging* 30: 95-111, 2008.
 88. **Zilles K, and Rehkämper G.** *Funktionelle Neuroanatomie.* Berlin: Springer-Verlag, 1994, p. 283-298 Kap. olfaktorisches System; gustatorisches System.
 89. **Zilles K, and Rehkämper G.** *Funktionelle Neuroanatomie* Berlin: Springer-Verlag, 1994, p. 78-84, Kap.:Periphere Nerven.

8. Eigene Publikationen

“Liposomal treatment of xerostomia, odor and taste abnormalities in patients with head and neck cancer”

Head & Neck

Clemens Heiser, Benedigt Hofauer, Elias Scherer, Johannes Schukraft, Andreas Knopf

9. Anhang

1. Fragebogen Riech- und Schmeckstörung

1. Was bereitet Ihnen Probleme?

- das Riechen

- das Wahrnehmen feiner Geschmacksunterschiede

- das Erkennen von „süß“, „sauer“, „salzig“, „bitter“

2. Wie lange ungefähr leiden Sie schon an Ihrer Riech-/Schmeckstörung?

- weniger als 3 Monate

- länger als 3 Monate, aber weniger als 2 Jahre

- länger als 2 Jahre

- schon immer, solange ich mich erinnern kann

3. Wie begann Ihre Riech-/Schmeckstörung?

- allmählich
- plötzlich
- ich weiß nicht

4. Ist Ihre Riech-/Schmeckstörung seit dem Beginn insgesamt eher besser oder schlimmer geworden?

- besser
- unverändert
- schlimmer

5. Was vermuten Sie als Ursache für Ihre Riech-/Schmeckstörung?

- Unfall Erkältung/Grippe Mundtrockenheit
- Operation Nasenatmung Zahnersatz
- Medikamente, wenn ja welche: _____
- sonstige: _____

6. Haben Sie chronische (anhaltende) Nasenprobleme/ -krankheiten?

- keine Nasenlaufen verstopfte Nase
- Niesen Allergie Polypen Gesichtsschmerz
- sonstige: _____

7. Ist Ihre Riech-/Schmeckstörung im Verlauf konstant oder veränderlich?

- veränderlich konstant das hängt davon ab _____
- ich weiß nicht

8. „Wegen meiner Riechstörung schmecken Lebensmittel anders als sie schmecken sollten.“

trifft zu  trifft nicht zu

9. „Ich habe einen schlechten Geruch in der Nase, obwohl nichts, was riecht, in der Nähe ist.“

trifft zu  trifft nicht zu

10. „Gerüche, die anderen angenehm sind, erscheinen mir eher unangenehm.“

trifft zu  trifft nicht zu

11. „Am schlimmsten ist, dass für mich Gerüche anders sind als sie sein sollten.“

trifft zu

trifft nicht zu

12. Die Schmeckstörung hat vor allem zu tun mit der Wahrnehmung von

süß sauer bitter salzig scharf keinen davon

13. „Haben Sie im Mund ständig besondere Empfindungen?“

Mundbrennen Bittergeschmack

Salzgeschmack Sauergeschmack

Mundtrockenheit Fremdkörpergefühl Metallgeschmack

sonstige: _____ keine

14. „Meine Geruchswahrnehmung ist zwar stark eingeschränkt, aber beim Schmecken kann ich alle feinen Unterschiede erkennen.“

trifft zu

trifft nicht zu

15. „Mein Riechvermögen ist stark eingeschränkt.“

trifft zu

trifft nicht zu

16. „Geruchlose Sachen (Zucker, Salz etc...) kann ich schlecht schmecken.“

trifft zu

trifft nicht zu

17. „Feine Geschmacksunterschiede kann ich nicht wahrnehmen.“

trifft zu

trifft nicht zu

18. Wie gut ist Ihre Nase durchgängig im Vergleich zu früher (vor dem Beginn der Störung)?

besser

schlechter

19. Wie gut ist Ihr Geruchssinn im Vergleich zu früher (vor dem Beginn der Störung)?

besser  schlechter

20. Wie gut können Sie feine Geschmacksunterschiede im Vergleich zu früher (vor dem Beginn der Störung) wahrnehmen?

besser  schlechter

21. Wie gut können Sie süßen, sauren, bitteren und salzigen Geschmack im Vergleich zu früher (vor dem Beginn der Störung) erkennen?

besser  schlechter

22. Wie würden Sie die Stärke des Brennens im Mundbereich beschreiben?

stark  schwach

ich habe kein Mundbrennen

2. Fragebogen Sicca-Symptomatik

1. Wie stark ist Ihre Mundtrockenheit?

stark  schwach

2. Wie schwierig ist das Schlucken von Nahrung?

sehr  kaum

3. Wie stark leiden Sie an Karies?

sehr  kaum

4. Wie schwer fällt Ihnen das Tragen der Zahnprothese?

sehr  kaum

ich trage keine Zahnprothese

5. Wie schwer fällt Ihnen ausdauerndes Sprechen?

sehr



kaum

3. Bestimmung der Riech- und Schmeckleistung

1							
2							
3							
4							
5							
6	✓✓	✓✓					
7	✓0	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓
8		✓0	✓0	✓✓	00	✓0	✓0
9				✓0	00		
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							

Tabelle 16: Beispielhafte Bestimmung des Schwellenwertes mit den Sniffin´ Sticks
 1-16= Verdünnungsstufen, ✓0= Duft einmal erkannt, ✓✓= Duft zweimal erkannt,
 00= Duft nicht erkannt. In diesem Beispiel beträgt der Schwellenwert 7,75

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
G	B	O	B	G	O	B	G	B	O	G	B	O	B	G	O
O	G	B	G	O	G	O	O	G	B	B	G	B	G	B	G
B	O	G	O	B	B	G	B	O	G	O	O	G	O	O	B

Tabelle 17: Beispielhafte Bestimmung des Diskriminationswertes mit den Sniffin´ Sticks 1-16= Stiftripletts, G= Stift mit grüner Markierung, O= Stift mit orangener Markierung, B= Stift mit blauer Markierung. Der grün markierte Stift riecht anders (grau unterlegt) als die beiden anderen Stifte (rot und orange). Angekreuzt sind vom Patient angegebene Lösung. In diesem Beispiel beträgt der Diskriminationswert 11/16.

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

Tabelle 18: Beispielhafte Bestimmung des Identifikationswertes mit den Sniffin´ Sticks 1-16= Unterschiedlich riechende Sniffin´ Sticks, grau unterlegt= richtiger Geruch, angekreuzt= vom Patient angegebene Lösung. In diesem Beispiel beträgt der Identifikationswert 10/16

Abfolge	Streifen	Patientenantwort	Richtig	Falsch
1	A4	süß	X	
2	D4	bitter	X	
3	C4	salzig	X	
4	B4	salzig		X
5	B3	sauer	X	
6	A3	salzig		X
7	D3	bitter	X	
8	C3	salzig	X	
9	B2	sauer	X	
10	A2	süß	X	
11	C2	salzig	X	
12	D2	bitter	X	
13	A1	süß	X	
14	B1	sauer	X	
15	C1	salzig	X	
16	D1	bitter	X	

Tabelle 19: Beispielhafte Bestimmung der Schmeckleistung mit den Taste Strips
1-16= Taste Strips mit ansteigender Konzentration der Schmecklösung (4= niedrigste Konzentration, 1= höchste Konzentration, A= süß, B= sauer, C= salzig, D= bitter)
In diesem Beispiel beträgt die Schmeckleistung 14/16

10. Curriculum Vitae

Namen und Vorname	Johannes Frieder Schukraft
Geb. Datum:	02.07.1982
Geburtsort:	Ulm
Vater:	Wolfgang Schukraft, Theaterleiter
Mutter:	Konrektorin

Schulischer Werdegang:

1989- 1995	Freie Waldorfschule Ulm
1995- 2003	Kepler-Gymnasium Ulm
2003	Allgemeine Hochschulreife

Weiterbildung:

2003-2004	Freiwilliges Soziales Jahr im Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes, Weiterbildung zum Rettungssanitäter
2004-2007	Physiotherapieausbildung an der Physiotherapieschule Konstanz
2008- 2009	Arbeit als Physiotherapeut im Kreiskrankenhaus Langenau

Universitärer Werdegang

2009-2011	Vorklinischer Teil des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians- Universität München Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 07/09/2011
2011-2014	Klinischer Teil des Medizinstudiums am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 10/11/2014
2014- 2015	Praktisches Jahr am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

11. Danksagung

Beginnen möchte ich meine Danksagung mit meinem Doktorvater, Herrn Priv.- Doz. Dr. Andreas Knopf für die Möglichkeit, diese Dissertation in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde durchzuführen. Weiterhin stand mir Dr. Knopf vor allem bei den elastographischen Untersuchungen mit Rat und Tat zur Seite.

Ebenso möchte ich mich bei Dr. Clemens Heiser für die zielgerichtete Betreuung recht herzlich bedanken. Seine wertvollen Ratschläge und Hinweise waren sehr hilfreich. Auch seine immer sehr schnelle Unterstützung bei statistischen und methodischen Fragen, sowie bei der Durchführung der Riech- und Schmecktests ermöglichten erst das Gelingen dieser Arbeit.

Frau Dr. Anja Pickhard hat mich mit viel Elan bei der Patientenbetreuung während der Tumorsprechstunde unterstützt, was nicht nur die Patientenrekrutierung sehr erleichtert hat, sondern für eine angenehme und sehr freundliche Atmosphäre gesorgt hat. Vielen Dank.

Bedanken möchte ich mich natürlich auch bei dem gesamten HNO-Team. Es wurde immer ein Platz für die Durchführung meiner Messungen für die Erhebung der Riech- und Schmeckleistung gefunden. Auch bei der Durchführung der Ultraschalluntersuchungen, die im laufenden Ambulanzbetrieb stattfanden, wurde ich immer unterstützt.