

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Mundtrockenheit, Geruchs- und Geschmacksstörungen nach
allogener Stammzelltransplantation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Dina El Gazali
aus Mainz

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 14. Januar 2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-ND-4.0

Widmung

**In großer Dankbarkeit
meinen Eltern und meinem Ehemann
gewidmet**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VII
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion	3
2.1 Hämatopoetische Stammzelltransplantation	3
2.2 Konditionierung	5
2.3 Graft-versus-Host Disease	7
2.3.1 GvHD- und Infektionsprophylaxe	9
2.3.2 Klinische Relevanz der oralen cGvHD	11
2.4 Geruchsstörung.....	13
2.4.1 Terminologie zu quantitativen und qualitativen Veränderungen des Riechvermögens	13
2.4.1.1 Quantitative Riechstörungen	13
2.4.1.2 Qualitative Riechstörungen.....	13
2.4.1.3 Ortho- und retronasale Riechfunktion	14
2.4.2 Ursachenbezogene Klassifizierung von Riechstörungen	16
2.4.2.1 Sinunasale Dysosmien	17
2.4.2.2 Nicht-sinusnasale Dysosmien.....	17
2.4.3 Epidemiologie	19
2.4.4 Untersuchungsverfahren bei Dysosmien	19
2.4.5.1 Psychophysische Testung des orthonasalen Riechvermögens	20
2.4.5.2 Psychophysische Testung des retronasalen Riechvermögens.....	21
2.4.5.3 Objektivierende Testung des Riechvermögens	21
2.4.5 Therapie von Dysosmien	21
2.5 Geschmacksstörung	23

2.5.1 Terminologie zu quantitativen und qualitativen Veränderungen des Schmeckvermögens	23
2.5.1.1 Quantitative Schmeckstörungen	23
2.5.1.2 Qualitative Schmeckstörungen	24
2.5.2 Anatomische Grundlagen	24
2.5.3 Definition und Klassifikation von Schmeckstörungen	26
2.5.3.1 Klassifikation nach Ort der Läsion	26
2.5.4 Häufigste Ursachen peripher-epithelialer Schmeckstörungen	27
2.5.5 Epidemiologie der Schmeckstörungen	29
2.5.6 Untersuchungsverfahren bei Dysgeusien	30
2.5.6.1 Psychophysische Testung des globalen Schmeckvermögens	30
2.5.6.2 Psychophysische Testung des regionalen Schmeckvermögens	31
2.5.6.3 Gustatorisch evozierte Potenziale	32
2.5.7 Therapie von Dysgeusien	32
2.6 Mundtrockenheit	35
2.6.1 Terminologie Xerostomie und Hyposalivation	35
2.6.2 Speicheldrüsen und Funktion	35
2.6.3 Speichelsekretion	36
2.6.4 Messungen der Speichelfließrate	36
2.6.5 Epidemiologie und Ursachen der Hyposalivation	37
2.6.6 Folgen der Hyposalivation	39
2.6.7 Therapie der Hyposalivation	39
3. Material und Methoden	43
3.1 Patientenkollektiv	43
3.2 Untersuchungsablauf	46
3.3 Fragebogen	46
3.3.1 Auswertung des Fragebogens	47
3.4 Sialometrie	47

3.5 Geschmackstest.....	48
3.5.1 Auswertung des Geschmackstests	49
3.6 Riechtest	50
3.6.1 Schwellentest.....	52
3.6.2 Diskriminationstest.....	54
3.6.3 Identifikationstest	54
3.6.4 Auswertung des Riechtests	55
3.7 Statistische Analyse	56
4. Ergebnisse	57
4.1 Patientenkollektive	57
4.1.1 Patientenkohorte A	57
4.1.2 Patientenkohorte B	59
4.1.3 Patientenkohorte C	60
4.2 Auswertung des Fragebogen	61
4.2.1 Patientenkohorte A	61
4.2.1.1 Vergleich subjektiver und objektiver Veränderungen der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und Mundtrockenheit.....	64
4.2.1.2 Abhängigkeit der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und der Mundtrockenheit von der Medikation.....	68
4.2.1.3 Abhängigkeit der Geschmackswahrnehmung und der Mundtrockenheit von einer oralen cGvHD	69
4.2.1.4 Abhängigkeit der Geschmackswahrnehmung vom Auftreten einer Mundtrockenheit.....	70
4.2.1.5 Korrelation oraler Schmerzen mit Mundtrockenheit.....	70
4.2.2 Patientenkohorte B	70
4.2.2.1 Vergleich subjektiver und objektiver Veränderungen der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und Mundtrockenheit.....	72
4.2.2.2 Abhängigkeit der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und der Mundtrockenheit von der Medikation.....	73

4.2.2.3 Abhängigkeit der Geschmackswahrnehmung und der Mundtrockenheit von einer oralen cGvHD	73
4.2.2.4 Abhängigkeit der Geschmackswahrnehmung vom Auftreten einer Mundtrockenheit.....	74
4.2.2.5 Abhängigkeit der Speichelfließrate von der Verwendung einer MSL ...	74
4.2.2.6 Korrelation oraler Schmerzen mit Mundtrockenheit.....	74
4.2.3 Patientenkohorte C	75
4.2.3.1 Vergleich subjektiver und objektiver Veränderungen der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und Mundtrockenheit.....	75
4.2.3.2 Abhängigkeit der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und der Mundtrockenheit von der aktuellen Medikation	75
4.3 Auswertung Geschmack	75
4.3.1 Patientenkohorte A	75
4.3.2 Patientenkohorte B	83
4.3.3 Patientenkohorte C	86
4.4 Auswertung Geruch	87
4.4.1 Patientenkohorte A	87
4.4.2 Patientenkohorte B	90
4.4.3 Patientenkohorte C	91
4.5 Auswertung Speichel	92
4.5.1 Patientenkohorte A	92
4.5.2 Patientenkohorte B	97
4.5.3 Patientenkohorte C	99
4.6 Erfahrungsberichte der Probanden	101
5. Diskussion	105
5.1 Kritische Wertung der Methodik	105
5.2 Methodische Einschränkungen in der Auswertung	106
5.3 Diskussion Ergebnisse.....	108
5.3.1 Fragebogen	108

5.3.2 Allgemeine Einflussfaktoren auf Geschmack, Geruch und Mundtrockenheit	112
5.3.3 Medikamenteninduzierte Geschmacks-, Geruchsstörungen und Mundtrockenheit	115
5.3.4 Radio- und Chemotherapie nach allogener Stammzelltransplantation als Einflussfaktoren auf Geschmack, Geruch und Mundtrockenheit	119
5.3.5 Therapie quantitativer Geruchs-, Geschmacksstörungen und Mundtrockenheit nach allogener Stammzelltransplantation	124
5. 4 Kritische Bewertung der Durchführbarkeit und Ausblick	126
6. Zusammenfassung	131
7. Literaturverzeichnis	134
8. Anhang	147
9. Danksagung	152
10. Lebenslauf	153

Abkürzungsverzeichnis

aGvHD	akute Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (acute Graft-versus-Host Disease)
Allo-HSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALL	akute lymphatische Leukämie
Auto-HSZT	autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
AraC	Cytarabin
ATG	Antithymozytenglobulin
BCNU	Carmustin (auch Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea)
Bu	Busulfan
cGvHD	chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (chronic Graft-versus-Host Disease)
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CsA	Cyclosporin A
Cy	Cyclophosphamid
d+	Anzahl verstrichener Tage nach Eintritt eines Ereignisses
EBMT	European Society of Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
FLAMSA	Konditionierung aus Flu, AraC und Amsacrine
Flu	Fludarabin
Gray	Gy
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease)
HHV 6	Humanes Herpesvirus 6
HL	Hodgkin Lymphom
HLA	humane Leukozytenantigene
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation

HSV 1, 2	Herpes-simplex-Virus-1 und -2
IFD	Invasive Pilzinfektionen (invasive fungal diseases)
M₃-Rezeptor	muskarinerner Acetylcholinrezeptor 3
MAC	Myeloablative Konditionierung (myeloablative conditioning)
MAX	Maximalwert
MCL	Mantelzell-Lymphom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Mel	Melphalan
MH	Morbus Hodgkin
MIN	Minimalwert
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycophenolat Mofetil
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MRT	Magnetfeld-Resonanz-Therapie
MSL	Mundspüllösung
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
N	Stichprobe (Anzahl der Patienten)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIH	National Institutes of Health
NMAC	nicht-myeloablative Konditionierung (non-myeloablative conditioning)
Pat.	Patient
PUVA	Kombination aus Psoralen und langwelligem Ultraviolett A
SDI	Schwellen-Diskriminations-Identifikationstest
Sek. AML	sekundäre AML
SFR	Speichelfließrate
SR	sequenzielle Konditionierung (sequential conditioning regimen)

sSFR	stimulierte Speichelfließrate
RCT	Radio-Chemotherapie
RIC	dosisreduzierte Konditionierung (reduced-intensity conditioning)
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
TBI	Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)
Treo	Treosulfan
TT	Thiotepa
U1 - 4	Untersuchungszeitpunkt 1-4
uSFR	unstimulierte Speichelfließrate
VP, VP16	Etoposid
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Infektionskrankheiten nach allogener Stammzelltransplantation	10
Abbildung 2: Bewertungsschema des National Institute of Health für die Einteilung der oralen cGvHD.....	12
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Luftflusses bei orthonasalem und retronasalem Riechen	15
Abbildung 4: Aufbau des Riechepithels.....	16
Abbildung 5: Prävalenz und Ursachen von Riechstörungen	19
Abbildung 6: 3 Formen der Geschmackspapillen	225
Abbildung 7: Aufbau und Innervation einer Geschmacksknospe	25
Abbildung 8: Darstellung eines Taste Strips.....	48
Abbildung 9: Sniffin' Sticks	51
Abbildung 10: Verdünnungsstufen n-Butanol	52
Abbildung 11: Beispielhafter Schwellentest mit 7 Wendepunkten.....	54
Abbildung 12: Identifikationstest.....	55
Abbildung 13: Altersverteilung in der Kohorte A.....	57
Abbildung 14: Verteilung hämatologischer Grunderkrankungen in der Kohorte A	58
Abbildung 15: Teilnehmende Probandenzahl von U1 – U4.....	58
Abbildung 16: Altersverteilung in der Kohorte B	59
Abbildung 17: Verteilung hämatologischer Grunderkrankungen in der Kohorte B	60
Abbildung 18: Altersverteilung in der Kohorte C.....	61
Abbildung 19: Eigeninitiatives Handeln der Probanden gegen Xerostomie in der Kohorte A	62
Abbildung 20: Anwender von Mundspüllösungen in der Kohorte A.....	62
Abbildung 21: Gegenüberstellung subjektiver Wahrnehmung von Normo- und Dysgeusie in der Kohorte A.....	64
Abbildung 22: Gegenüberstellung objektiver Ermittlung von Normo- und Dysgeusie in der Kohorte A	64
Abbildung 23: Gegenüberstellung subjektiver Wahrnehmung von Normo- und Dysosmie in der Kohorte A.....	65
Abbildung 24: Gegenüberstellung objektiver Ermittlung von Normo- und Dysosmie in der Kohorte A	65

Abbildung 25: Gegenüberstellung subjektiver Wahrnehmung von Normosalivation und Xerostomie der uSFR in der Kohorte A	66
Abbildung 26: Gegenüberstellung objektiver Ermittlung von Normo- und Hyposalivation der uSFR in der Kohorte A.....	66
Abbildung 27: Gegenüberstellung subjektiver Wahrnehmung von Normosalivation und Xerostomie der sSFR in der Kohorte A	67
Abbildung 28: Gegenüberstellung objektiver Ermittlung von Normo- und Hyposalivation der sSFR in der Kohorte A	67
Abbildung 29: Gegenüberstellung subjektive Normalwahrnehmung und subjektiv empfundene Störung in Bezug auf Geschmack, Geruch und SFR in der Kohorte B..	72
Abbildung 30: Gegenüberstellung objektiv ermittelter Normalwahrnehmung und objektiv ermittelter Störung in Bezug auf Geschmack, Geruch und SFR in der Kohorte B	72
Abbildung 31: Mittlere Gesamtschmeckleistung in der Kohorte A.	76
Abbildung 32: Mittlere Gesamtschmeckleistung der TBI-Probanden in der Kohorte A	79
Abbildung 33: Mittlere Gesamtschmeckleistung der Patienten Nr. 10 und Nr. 12 in der Kohorte A	80
Abbildung 34: Mittlere Gesamtschmeckleistung Patient Nr. 7 in der Kohorte A.	80
Abbildung 35: Mittlere Gesamtschmeckleistung der Chemo-Probanden in der Kohorte A	81
Abbildung 36: Mittlere Gesamtschmeckleistung Patient Nr. 1 in der Kohorte A	82
Abbildung 37: Mittlere Gesamtschmeckleistung der Patienten Nr. 9 und Nr. 11 in der Kohorte A	82
Abbildung 38: Gegenüberstellung der Gesamtschmeckleistung und der Geschmacksqualitäten zwischen TBI- und Chemo-Patienten in der Kohorte B	84
Abbildung 39: Gegenüberstellung der Gesamtschmeckleistung zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte C	86
Abbildung 40: Mittlerer SDI-Score in der Kohorte A	87
Abbildung 41: Gegenüberstellung der mittleren SDI-Scores zwischen TBI- und Chemo-Probanden in der Kohorte A	89

Abbildung 42: Gegenüberstellung der Geruchsleistung zwischen TBI- und Chemo- Probanden in der Kohorte B	91
Abbildung 43: Gegenüberstellung der Geruchsleistung zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte C	92
Abbildung 44: Gegenüberstellung der mittleren uSFR und sSFR in der Kohorte A...	93
Abbildung 45: Gegenüberstellung der mittleren uSFR zwischen TBI- und Chemo- Probanden in der Kohorte A	96
Abbildung 46: Gegenüberstellung der mittleren sSFR zwischen TBI- und Chemo- Probanden in der Kohorte A	96
Abbildung 47: Gegenüberstellung der uSFR zwischen TBI- und Chemo-Patienten in der Kohorte B	98
Abbildung 48: Gegenüberstellung der sSFR zwischen TBI- und Chemo-Patienten in der Kohorte B	99
Abbildung 49: Gegenüberstellung uSFR zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte C	100
Abbildung 50: Gegenüberstellung sSFR zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte C	100
Abbildung 51: Einfluss von Medikamenten auf Geruchs- und Geschmackswahrnehmung	147
Abbildung 52: Xerogene Medikamente	148
Abbildung 53: Patientenfragebogen.	149
Abbildung 54: Case Report Form	151

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Konditionierungsregime MAC, MIC und SR	44
Tabelle 2: Einteilung der Konditionierungsregime in TBI und Non-TBI.....	44
Tabelle 3: Patientencharakteristiktabelle Kohorte A	45
Tabelle 4: Patientencharakteristiktabelle Kohorte B	45
Tabelle 5. Patientencharakteristiktabelle Kohorte C	46
Tabelle 6: Abgrenzung zwischen einer Normo- und Hypogeusie bei einzelnen Schmeckqualitäten und Gesamtschmeckwahrnehmung	50
Tabelle 7: Darbietung der Sniffn' Sticks.....	53
Tabelle 8: Tabellarische Darstellung des Fragebogens der Kohorte A	61
Tabelle 9: Medikamenteneinnahme in der Kohorte A.....	63
Tabelle 10: Tabellarische Darstellung des Fragebogens der Kohorte B	70
Tabelle 11: Eigeninitiatives Handeln der Probanden gegen Xerostomie in der Kohorte B..	71
Tabelle 12: Medikamenteneinnahme in der Kohorte B.....	71
Tabelle 13: Anzahl der Probanden mit Hypogeusie in der Kohorte A.....	76
Tabelle 14: Mittelwerte der Geschmacksqualitäten in der Kohorte A	76
Tabelle 15: Gegenüberstellung der Geschmacksleistung zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte A	77
Tabelle 16: Gegenüberstellung der Geschmacksleistung zwischen < 45-jährigen und 45 bis 65-jährigen Probanden in der Kohorte A.....	78
Tabelle 17: Mittelwerte der Geschmacksqualitäten in der Kohorte B	83
Tabelle 18: TBI-Probandenanzahl mit falsch/nicht wahrgenommenen Taste Strips und hypogeusischen Geschmacksqualitäten in der Kohorte B.....	85
Tabelle 19: Chemo-Probandenanzahl mit falsch/nicht wahrgenommenen Taste Strips und hypogeusischen Geschmacksqualitäten in der Kohorte B.....	85
Tabelle 20: Anzahl der Probanden mit Hyposmie in der Kohorte A.....	87
Tabelle 21: Gegenüberstellung der Geruchsleistung zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte A	88
Tabelle 22: Gegenüberstellung der Geruchsleistung zwischen < 45-jährigen und 45 bis 65-jährigen Probanden in der Kohorte A.....	88

Tabelle 23: Gegenüberstellung der Geruchsleistung zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte B	90
Tabelle 24: Anzahl hyposaliver Probanden bei uSFR in der Kohorte A.	92
Tabelle 25: Anzahl hyposaliver Probanden bei sSFR in der Kohorte A.....	93
Tabelle 26: Gegenüberstellung der uSFR zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte A.	94
Tabelle 27: Gegenüberstellung der sSFR zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte A.....	94
Tabelle 28: Gegenüberstellung der uSFR und sSFR zwischen < 45-jährigen und 45 bis 65-jährigen Probanden in der Kohorte A.....	95
Tabelle 29: Gegenüberstellung der uSFR und sSFR in der Kohorte B	97
Tabelle 30: Gegenüberstellung der uSFR und sSFR zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte B	97

1. Einleitung

Nach allogener Stammzelltransplantation klagen Patienten häufig über Veränderungen des Geruchs-, Geschmackssinns und über Mundtrockenheit (1, 2).

Im Rahmen der Behandlung maligner Erkrankungen durchlaufen Patienten vor der allogenen Stammzelltransplantation eine Konditionierungstherapie (Chemo- und/oder Strahlentherapie) (3).

Die Konditionierungstherapie birgt eine hohe Toxizität, die sich negativ auf die Geruchs- und Geschmackswahrnehmung sowie auf den Speichelfluss auswirken kann (4-6). Die Behandlungen mit Chemotherapie oder mit reiner Bestrahlung verursachen epitheliale Veränderungen der Mundschleimhaut und Zunge (7, 8).

Folgen sind Entzündungen an der Mundschleimhaut und Beeinträchtigung des Geschmackssinns (7, 9). Kopf- und Halsbestrahlungen können das Speicheldrüsengewebe durch Fibrosierungen und Nekrosen irreversibel schädigen und somit eine persistierende Mundtrockenheit verursachen (6, 10). Die durch Strahlentherapie induzierte Mundtrockenheit begünstigt zusätzlich das Auftreten von Geschmacksstörungen (6, 11). Betroffene mit Mundtrockenheit sind empfänglicher für orale Infektionen (z.B. Candidiasis) (10) und haben Schmerzen beim Schlucken, Sprechen und Zerkleinern von Nahrung (1, 11, 12). Die angeführten Komplikationen zeigen deutlich die Beeinträchtigung der Lebensqualität der Erkrankten (1, 2, 12).

Neben der Toxizität der Konditionierungstherapie kann die Einnahme verschiedener Medikamente Veränderungen in der Geruchs-, Geschmackswahrnehmung sowie in der Speichelfließrate hervorrufen. Darunter fallen Antibiotika, Antihistaminika, Antidepressiva, antihypertensive und kardiovaskuläre Medikamente (4, 10, 13).

Die Hauptkomplikation der allogenen Stammzelltransplantation ist die chronische Graft versus Host-Erkrankung (cGvHD), die durch die Immunreaktion von Immunzellen des Spenders gegen gesundes Gewebe des Patienten entsteht (2). Die cGvHD kann den Mundraum befallen und somit die Speicheldrüsen sowie die orale Schleimhaut schädigen (14). Folge dessen sind schmerzhaftes Mundschleimhautläsionen (wie Ulzerationen und lichenoiden Veränderungen), sklerotische Veränderungen, verminderter Speichelfluss und eine damit verbundene Störung in der Geschmackswahrnehmung (2, 14).

Die durch die orale cGvHD auftretenden Probleme im Mundraum beeinträchtigen den Ernährungszustand, die orale Hygiene und letztlich die Lebensqualität des Betroffenen erheblich (11, 14).

Ziel der Studie ist es, Veränderungen der Geschmacks- und Geruchswahrnehmung sowie das Auftreten von Mundtrockenheit bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation zu beschreiben. Hierzu wird die subjektive Wahrnehmung der Patienten mit objektiven, in gutachterlichen Fragestellungen angewendeten Testverfahren verglichen.

Darüber hinaus werden die Veränderungen des Riech-, Schmecksinns und der Speichelfließrate sowohl mit der Medikamenteneinnahme als auch mit der oralen cGvHD korreliert. Zudem werden Faktoren wie das Alter, das Geschlecht und verschiedene Konditionierungsformen für die genannten Veränderungen betrachtet. Die Lebensqualität der Patienten mit den einhergehenden Veränderungen wird erfragt.

Diese Studie dient zum einen der Qualitätssicherung innerhalb der klinischen Versorgung allogenen stammzelltransplantierten Patienten an der Universitätsmedizin Mainz. Zum anderen werden Hypothesen für ggf. nachfolgende klinische Studien generiert und für die Verbesserung der Lebensqualität der Bedarf an therapeutischer Intervention auf diesem Gebiet evaluiert.

2. Literaturdiskussion

2.1 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) beschreibt ein Verfahren, bei welchem gesunde Blutstammzellen eines Spenders auf einen Empfänger übertragen werden (15, 16). Ziel ist es, dass sich die gespendeten Stammzellen im Knochenmark des Empfängers ansiedeln, proliferieren und letztlich das blutbildende System ersetzen (Engraftment) (15, 17).

Die erste erfolgreiche HSZT wurde im Jahr 1957 in New York durch Dr. E. Donnall Thomas an einem Patienten mit akuter Leukämie durchgeführt. Es handelte sich um eine genetisch identische Transplantation (= syngene Transplantation) monozygotischer Zwillinge (17). Im Jahre 1968 wurde in Minnesota von der ersten erfolgreichen allogenen HSZT an einem pädiatrischen Patienten berichtet. Seitdem folgte weltweit eine stetige Weiterentwicklung in der autologen sowie allogenen HSZT (17), welche eine zentrale Rolle in der Behandlung vieler hämatologischer Erkrankungen spielt (18). Laut Umfrage der European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) wurden 2014 über 40.000 HSZT (43 % allogene und 57 % autologe) in Europa, darunter fast 6500 Transplantation in Deutschland, durchgeführt (19).

Es wird zwischen einer autologen und allogenen Stammzelltransplantation differenziert. Bei der autologen HSZT sind Empfänger und Spender dieselbe Person (16). D.h. dass dem Patienten eigene Stammzellen entnommen und nach einer Hochdosistherapie, der sogenannten Konditionierung (s. Kapitel 2.2), wieder übertragen werden (17, 20). Somit können die toxischen Effekte der Konditionierung auf die Hämatopoese des Patienten gemindert werden (18, 20). Die Auto-HSZT kann als Stammzellunterstützung betrachtet werden (18), ohne die die Rekonstruktion der Blutbildung nach erfolgter Hochdosis-Chemotherapie nicht erfolgen würde (20).

In der allogenen HSZT sind Spender und Empfänger verschiedene Individuen, bei welchen es sich um Verwandte wie Geschwister oder Nichtverwandte handeln kann (16). Die pathologische Hämatopoese des Empfängers wird durch die des Spenders dauerhaft ersetzt (18). Ziel dabei ist es, dass durch den immunologischen Effekt der Spen-

derzellen residuelle Tumorzellen der zugrundeliegenden Erkrankung vollständig eradiziert werden. Dieser Vorgang wird Graft-versus-Leukämie-Effekt genannt (21, 22).

Es gibt diverse Indikationen für eine HSZT sowohl bei malignen hämatologischen Erkrankungen als auch bei benignen hämatologischen Systemerkrankungen. Während autologe HSZT mehrheitlich bei Multiplem Myelom (MM) und malignen Lymphomen wie bspw. Hodgkin-Lymphomen (HL) und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) Einsatz finden, werden mit Allo-HSZT insbesondere akute myeloische Leukämien (AML), myelodysplastische Syndrome (MDS) und myeloproliferative Neoplasien (MPN) behandelt (19). Bei nicht-malignen Systemerkrankungen wie z.B. der Sichelzellanämie oder Aplastischen Anämie dient die Allo-HSZT als Ersatz genetisch funktionsgestörter oder fehlender Stammzellen des Erkrankten. Benigne Autoimmunerkrankungen, bspw. Lupus erythematodes, werden hingegen mithilfe autologer HSZT therapiert (18, 19). Stammzellen können aus drei unterschiedlichen Quellen gewonnen werden: Entweder aus dem Knochenmark, aus Nabelschnurblut oder nach medikamentöser Stimulation (mit dem G-CSF, Granulocyte-Colony Stimulating Factor) aus dem peripheren Blut (15, 23). Die Knochenmarksentnahme galt als erste Methode der Stammzellgewinnung, die seit Mitte der 1990er Jahre mehrheitlich durch die Periphere Blutzelltransplantation abgelöst wurde (23).

Eine erfolgreiche Allo-HSZT setzt eine möglichst weitreichende Übereinstimmung der humanen Leukozytenantigene (HLA) zwischen Spender und Empfänger voraus (18). Das HLA-System bestimmt demnach die Gewebeverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger und wird in ihrer Gesamtheit auch als Hauptgewebsverträglichkeitskomplex (major histocompatibility complex) genannt (24).

Für allogene HSZT werden HLA-identische Geschwister als Spender bevorzugt, da sie eine 25%ige Wahrscheinlichkeit in der Übereinstimmung der HLA-Antigene mit dem Empfänger besitzen (18, 22). Wenn kein HLA-identer Geschwisterspender zur Verfügung steht, dann wird im weiteren Familiengrad (Großeltern, Tanten, Onkel, Cousinsen usw.) nach einem HLA-identen Spender gesucht (22). Alternativ wird auf einen passenden unverwandten Spender zurückgegriffen (18, 20, 22). Die Erfolgchance einen kompatiblen unverwandten Fremdspender zu finden, liegt bei ca. 70 % (22) und höher, was an der großen weltweiten Registrierungsbereitschaft von über 25 Millionen Menschen liegt (Stand 2015) (18). Neben der HLA-Kompatibilität werden zur Spender-

auswahl Kriterien wie Alter, Geschlecht und Cytomegalievirus (CMV)-Status in Betracht gezogen (22).

Trotz medizinischer Fortschritte geht die Allo-HSZT mit vielen Komplikationen einher. Rezidive der malignen Grunderkrankung sind die häufigste Ursache eines Therapieversagens allogener Transplantation (25). Darüber hinaus bestimmen lebensbedrohliche Infektionen, Organversagen, sekundäre Neoplasien sowie die Graft-versus-Host Disease (GvHD) die Morbidität sowie Mortalität der Erkrankten maßgeblich (25).

Die mit der oralen cGvHD einhergehenden Komplikationen werden in Kapitel 2.3.2 näher beleuchtet.

2.2 Konditionierung

Wie in Kapitel 2.1 bereits angedeutet, geht der HSZT eine vorbereitende Phase, die sogenannte Konditionierung, voraus. Die Konditionierung ist eine direkt der HSZT vorgeschaltete Behandlung, die entweder allein aus einer Chemotherapie bzw. aus einer Kombination aus Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, TBI) und Chemotherapie besteht (3, 17).

Ziel der Konditionierungstherapie ist es, die Knochenmarkszellen zu eradizieren, um „Platz“ für die Spenderstammzellen zu schaffen und eine Immunsuppression des Empfängers zu induzieren, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern und das Engraftment zu sichern. Zudem hat die Konditionierung eine antitumoröse Wirkung auf die zugrundeliegende maligne Erkrankung (22, 26).

Es wird zwischen verschiedenen Konditionierungsregimen mit ihren jeweiligen Intensitäten unterschieden. Da sowohl innerhalb der Literatur als auch seitens der internationalen Fachgesellschaft kein vollständiger Konsens besteht, wurde sich auf die Definition folgender Regime geeinigt (26): Die myeloablative (myeloablative conditioning, MAC), dosisreduzierte (reduced-intensity conditioning, RIC) und nicht-myeloablativen Konditionierung (non-myeloablative conditioning, NMAC) (3). In der Literatur wird häufig die Gegenüberstellung zwischen MAC und RIC beschrieben (17) oder die Konditionierungsformen RIC und NMAC werden sogar als Synonyme verwendet (23).

Die Wahl des jeweiligen Konditionierungsregimes hängt vom Alter des Empfängers, der Grunderkrankung, vorliegenden Komorbiditäten, dem Krankheitszustand vor

HSZT, dem Spendertypen (verwandter oder unverwandter Spender) (22) und von der Stammzellquelle ab (17).

Die MAC ist eine Hochdosistherapie, die i.d.R. aus einzelnen oder kombinierten alkylierenden Chemotherapeutika mit oder ohne TBI besteht. Ohne HSZT würde die MAC zu einer irreversiblen Schädigung des Knochenmarks führen (26). Als myeloablative Regime werden Konditionierungstherapien mit einer fraktionierten Dosis von ≥ 8 Gray (Gy), einer Einzeldosis von ≥ 5 Gy, einer oralen Busulfangabe von ≥ 8 mg/kg oder einer äquivalenten intravenösen Dosis Busulfan (Bu) bezeichnet (3).

Die Kombinationen aus Cyclophosphamid (Cy) und TBI (Cy/TBI) sowie Bu und Cy (Bu/Cy) gelten als Standardregime in der MAC (27, 28), auch wenn heutzutage viele weitere myeloablative Regime Anwendung finden.

Bis in die frühen 1990er-Jahre war die MAC mit Cy/TBI und Bu/Cy stark etabliert (3, 22). Die MAC hat eine hohe antileukämische Effektivität, ist jedoch aufgrund der hohen Toxizität mit einer erheblichen Morbidität und behandlungsassoziierten Mortalität (treatment related mortality) verbunden (3, 29). Dadurch kam die MAC nur für junge Patienten unter 50 bis 55 Jahren und bei Fehlen von Komorbiditäten in Frage (3, 20).

Angesichts der Aggressivität des myeloablativen Verfahrens und der damit einhergehenden limitierten Indikationsstellungen entwickelte sich Mitte der 1990er-Jahre die RIC, die es ermöglichte ältere und komorbide Patienten zu transplantieren (3). Mit der RIC wurde das Fludarabin (Flu) sowie ferner eine 30%ige Dosisreduzierung alkylierender Chemotherapeutika und TBI eingeführt (3). Die RIC besteht häufig aus Flu kombiniert mit dosisreduzierter TBI oder mit dosisreduzierten Alkylanzien wie Melphalan (Mel), Bu und Thiotepa (TT) (3). Das Konditionierungsschema zielt nicht auf die vollständige Tumoreradikation durch die zytotoxische Hochdosistherapie ab, sondern basiert vordergründig auf dem Graft-versus-Leukämie-Effekt. Dabei kommt es zu einem immunologischen Effekt der Spenderimmunzellen, die zur Zerstörung der Tumorzellen des Erkrankten führt (3, 22, 29) (s. Kapitel 2.1). Mithilfe der RIC-basierten Regime können mittlerweile Patienten bis zu einem Alter von über 70 Jahren eine HSZT erhalten (18).

Das sequenzielle Konditionierungsregime (sequential conditioning regime, SR), auch Reinduktionsregime genannt, kombiniert eine intensive antileukämische Chemotherapie mit einem RIC-Regime als eigentliche Konditionierung vor HSZT (30). Der Patient erhält zur Reduktion der Leukämiezellmasse über mehrere Tage eine Kombination aus

Flu, Cytarabin (AraC) und Amsacrine (= FLAMSA). Nach einer 3-tägigen Therapiepause folgt das RIC-Schema mit 4 Gy TBI und Cy als eigentliche prä-Transplantations-therapie (22). Das FLAMSA-RIC-Protokoll bzw. SR wurde für Hochrisikopatienten mit AML und MDS entwickelt und erzielte positive Ergebnisse (22, 30). Das SR fällt formal unter das dosisreduzierte Konditionierungsschema, wobei die Intensität des SRs aufgrund von vielen Modifikationen deutlich höher ist als das originale FLAMSA-RIC-Protokoll (30). Es werden Komponenten wie Clofarabin, Treosulfan (Treo), Mel, TT, Etoposid (VP16) und Bu hochdosiert eingesetzt (30).

In einer Reihe von Studien zeigte der Vergleich zwischen RIC und MAC bei Patienten mit AML oder MDS eine geringere behandlungsassoziierte Mortalität nach der MAC, aber dafür eine höhere Rezidivhäufigkeit nach der RIC, wodurch sich die Überlebensraten beider Regime nicht wesentlich unterscheiden (31, 32). In wenigen prospektiven Studien wie die von Bornhäuser et al. unterscheidet sich die Nichtrezidivmortalität zwischen beiden Konditionierungsformen kaum, sodass auch hier kein signifikanter Überlebensvorteil für die RIC besteht (33).

Bei Patienten unter 60 bis 65 Jahren mit moderaten Komorbiditäten wird weiterhin die MAC vor Allo-HSCT empfohlen, da sie bessere Überlebensraten aufwies (29, 33). Das myeloablative Verfahren gilt als Standard in der Therapie von AML und MDS (29).

2.3 Graft-versus-Host Disease

Eine der Hauptkomplikationen nach allogener HSCT ist die GvHD, auch Spender-gegen-Wirt-Reaktion genannt (1, 34).

Bei der GvHD kommt es zu einer immunologischen Reaktion der T-Zellen der Spenderlymphozyten gegen das als fremd erkannte Gewebe des Empfängers (34, 35). Die gespendeten T-Zellen infiltrieren das Gewebe des Empfängers und zerstören dieses folglich (34).

Es gibt mehrere Risikofaktoren, die das Auftreten und den Schweregrad einer GvHD beeinflussen. Der bedeutendste Faktor ist die HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Je weniger die HLA-Antigene zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen, desto häufiger und ausgeprägter die GvHD (36). Zunehmendes Alter des Spenders sowie des Empfängers, die Kombination aus weiblichem Spender und männlichem Rezipienten begünstigen die Entwicklung einer GvHD (36, 37). Zudem

seien noch der CMV-Status, periphere Blutstammzellen als Stammzellquelle (36) und eine unzureichende GvHD-Prophylaxe als weitere Faktoren genannt (36, 37).

Die GvHD wird in eine akute und eine chronische Form eingeteilt (38). Früher erfolgte die Einordnung nach dem Tag der einsetzenden GvHD-Symptomatik. Traten Symptome innerhalb von 100 Tagen nach Allo-HSCT auf, so wurde diese als akute GvHD (aGvHD) definiert, nach den 100 Tagen als chronische GvHD (cGvHD) (38). Dadurch, dass bei der HSCT die dosisreduzierte Konditionierung sowie immunmodulierende Strategien wie die Donorlymphozyten-Infusion immer mehr Anwendung finden (34, 39), verändert sich der Symptombeginn sowohl für eine akute als auch für eine chronische GvHD. So kann sich eine aGvHD nach 100 Tagen und eine cGvHD vor diesem Zeitraum manifestieren (34). In den Jahren 2005 und 2014 wurde diese Einteilung durch Kriterien der National Institutes of Health (NIH) ersetzt, welche die GvHD nach ihrer Verlaufsform einstufen (38, 40).

Die aGvHD betrifft überwiegend die Haut, Leber und Darmschleimhaut (23, 34, 39). An der Haut manifestiert sich die aGvHD besonders an lichtexponierten Stellen als makulopapulöses Exanthem (23, 39). Je nach Ausprägung der aGvHD kann es zu einer generalisierten Erythrodermie mit Blasenbildung, schweren Diarrhöen oder einem Ikterus kommen (23, 39). Darüber hinaus kann die aGvHD die Schleimhäute aller anderen Organe befallen und oral eine schmerzhaftes Mukositis verursachen (41).

Die Klassifizierung der aGvHD erfolgt nach Glucksberg in 4 Schweregraden je nach Organbeteiligung (Haut, Leber, Darm) und Ausprägungsform der klinischen Symptome (39, 42).

Die Zielorgane der cGvHD sind neben Haut und Schleimhäute auch Speicheldrüsen, Leber, Lunge, Gastrointestinaltrakt und Gelenke bzw. Faszien (39, 41). Es können lichen-planus-artige Veränderungen an Haut und Schleimhäuten auftreten. An der Haut kann die cGvHD zudem als sklerotische Form, teilweise mit Hypo- und Hyperpigmentierungen, auftreten (39, 41). Da nicht immer eine eindeutige diagnostische Manifestation einer cGvHD vorliegt, ist häufig eine Biopsie für die Absicherung der Diagnose notwendig (38, 39, 41).

Die Einteilung der cGvHD erfolgt nach den Kriterien der NIH aus dem Jahr 2005 je nach Anzahl und Schweregrad der befallenen Organe (40).

Patienten mit einer cGvHD unterliegen einer langen Immunsuppression, welche wiederum das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aufgrund von bakteriellen, Pilz- und Virusinfektionen erhöht (25, 39).

Nach HSZT tritt die cGvHD bei ca. 50 % der Transplantierten auf und verläuft in ca. 25 % der Fälle tödlich (41). Die cGvHD stellt nach HSZT die wesentlichste Langzeitkomplikation dar, wobei schwere Verläufe das Langzeitüberleben stark mindern, leichte bis mittlere Verläufe hingegen die Lebensqualität beeinträchtigen (41).

2.3.1 GvHD- und Infektionsprophylaxe

Ziel der GvHD-Prophylaxe ist das Auftreten einer immunologischen Reaktion der Spenderlymphozyten gegen das Gewebe des Empfängers zu verhindern (35, 43).

Die Dauer sowie die Intensität der Medikation werden unter Einbezug mehrerer Faktoren wie z.B. das Alter des Empfängers, der Remissionsstand der Grunderkrankung und die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger bestimmt (43). In Deutschland wird standardmäßig ein Calcineurin-Inhibitor wie Cyclosporin A (CsA) oder Tacrolimus kombiniert mit Methotrexat (MTX) oder Mycophenolat Mofetil (MMF) verwendet (43). In den aktualisierten Konsensusempfehlungen des EBMT aus dem Jahr 2020 wird die Wirksamkeit der Prophylaxe aus CsA und MTX sowie die aus Tacrolimus und MMF als gleichwertig betrachtet (44). In den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie wird der GvHD-Prophylaxe mit CsA und MTX die beste Evidenz zugesprochen (43). Jedoch zeigen die in EBMT-Konsensusempfehlungen aufgeführten Studien, dass bei myeloablativem Regime die Kombination aus MMF-CsA bzw. MMF-Tacrolimus der Medikation aus MTX-CsA bzw. MTX-Tacrolimus nicht unterlegen war (44). Es gibt keine evidenzbasierten Empfehlungen für die Verwendung von MMF im Vergleich zu MTX vor RIC (sowie NMAC) (44).

Die zusätzliche Anwendung von Antithymoglobulin (ATG) in der GvHD-Prophylaxe wird bei Transplantationen mit unverwandten und verwandten Spendern mit hohem GvHD-Risiko empfohlen (44).

Infektionen stellen die Hauptursache für die Mortalität und Morbidität nach Allo-HSZT dar (25, 45) (s. Abbildung 1), weswegen eine umfassende Prophylaxe notwendig ist.

	Pre-engraftment: Early (<3 weeks)	Postengraftment: Immediate (<3 weeks–3 months)	Postengraftment: Late
Bacterial	Gram positive cocci Gram negative bacilli Anaerobes	Gram positive cocci Gram negative bacilli Anaerobes	Encapsulated
Fungal	Candida spp. Aspergillus spp.	Aspergillus spp. Pneumocystis carinii	Candida spp. Aspergillus spp. Pneumocystis carinii
Viral	HSV 1,2 RSV Influenza Adenovirus	Cytomegalovirus HHV 6 RSV Influenza Adenovirus	VZV EBV RSV Influenza Adenovirus

Abbildung 1: Infektionskrankheiten nach allogener Stammzelltransplantation

EBV = Epstein-Barr-Virus, HHV 6 = Humanes Herpesvirus 6, HSV 1,2 = Herpes-simplex-Virus-1 und -2, RSV = Respiratorisches Synzytial-Virus, Spp. = Spezies (Plural), VZV = Varizella-Zoster-Virus, aus Arnaout et al. 2011 „Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation“ (39).

Die Prophylaxe gegen bakterielle Infektionen erfolgt durch orale oder intravenöse Gabe von Ciprofloxacin oder Levofloxacin (17, 45), wobei Letzteres zusätzlich oraler Mukositis entgegenwirkt (45).

Um eine Pneumocystis jirovecii Pneumonie, ehemals Pneumocystis carinii Pneumonie genannt, zu verhindern, wird nach Allo-HSCT eine Prophylaxe aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol (17, 39, 45, 46) empfohlen.

Invasive Pilzinfektion (invasive fungal disease, IFD) treten am häufigsten in der Post-Engraftment sowie in der Spätphase nach HSCT auf (39, 45).

Patienten, die aufgrund schwerer cGvHD einer systemischen Immunsuppression unterliegen, sind besonders gefährdet eine IFD zu entwickeln (39, 45, 46). Invasive Mykosen werden häufig durch die Aspergillus- und Candida-Spezies verursacht (39, 45, 46). Für die Prophylaxe werden Fluconazol, Voriconazol und Posaconazol eingesetzt, wobei die ersteren beiden Antimykotika keine Unterschiede in ihrer Wirkung aufweisen (17, 46). Voriconazol wird Patienten, mit einem hohen Risiko an schweren Formen der IFDs zu erkranken, verabreicht (17, 45). In der Studie Ullmann et al. aus dem Jahr 2007 zeigt die Posaconazol-Prophylaxe eine verbesserte Überlebensrate der Patienten, vor allem derer mit zusätzlicher cGvHD (47).

Die virale Prophylaxe gegen das Herpes-simplex-Virus erfolgt durch die Gabe von Acyclovir bis zu 1 Monat nach HSCT, während die Prävention gegen das VZV mit Acyclovir bis zu 1 Jahr nach HSCT andauern kann (17, 46).

Studien wie die von Khaddour et al. empfehlen, die CMV-Prophylaxe auf seropositive Patienten zu beschränken. Die Richtlinie zur Infektionsprophylaxe nach Allo-HSCT (Stand 2016) rät hingegen zu einer unmittelbaren Präventivtherapie nach HSCT, um

Morbidität und Mortalität zu reduzieren (46). Ganciclovir gilt als Mittel der Wahl (17, 46), alternativ können Leternovir oder Valganciclovir eingesetzt werden (45, 46).

2.3.2 Klinische Relevanz der oralen cGvHD

Nach allogener HSZT entwickeln ca. 45 bis 83 % der Erkrankten eine orale cGvHD (48).

Orale Manifestationen der cGvHD sind lichen-planus-artige Veränderungen, die typischerweise an der Wangenschleimhaut und auf dem Zungenrücken auftreten (38). Zusätzlich können Erytheme und Ulzera als Begleitsymptome an der Mundschleimhaut entstehen, wobei deren alleiniges oder kombiniertes Auftreten keine orale cGvHD definiert (38).

Zu charakteristischen Symptomen einer oralen cGvHD gehören Mukozelen, Schleimhautatrophien, sklerotische Veränderungen und verminderte Speicheldrüsenfunktion (14, 38). Sklerotische Prozesse können die Mundöffnung des Erkrankten einschränken (14). Der verminderte Speichelfluss führt zu vermehrtem Kariesbefall, Candida-Infektionen, schmerzhafter Mundschleimhaut und Geschmacksveränderungen (14). Es treten Schmerzen beim Sprechen, bei der Nahrungsaufnahme (Kauen und Schlucken) (48) und der oralen Mundhygiene auf (11). Der Ernährungszustand sowie die Lebensqualität der Betroffenen werden durch die oralen Komplikationen erheblich gemindert.

Die NIH hat ein detailliertes Bewertungsschema bezüglich der Einteilung der oralen cGvHD erarbeitet, welches im Jahr 2014 nochmals modifiziert wurde (48). Dabei werden das Ausmaß und die Schwere lichenoider, ulzeröser und erythematöser Veränderungen berücksichtigt und mit einzelnen Punkten bewertet. Es kann eine Punktzahl von 0 bis 12 erreicht werden (48) (s. Abbildung 2).

Mucosal change	No evidence of cGVHD		Mild		Moderate		Severe	
Erythema	None	0	Mild erythema or moderate erythema (<25%)	1	Moderate (≥25%) or Severe erythema (<25%)	2	Severe erythema (≥25%)	3
Lichenoid	None	0	Hyperkeratotic changes (<25%)	1	Hyperkeratotic changes (25-50%)	2	Hyperkeratotic changes (>50%)	3
Ulcers	None	0	None	0	Ulcers involving (<20%)	3	Severe ulcerations (>20%)	6
Mucocoeles*	None	0	1-5 mucocoeles	1	6-10 scattered mucocoeles	2	Over 10 mucocoeles	3
			*Mucocoeles scored for lower labial and soft palate only				Total score for all mucosal changes	

Abbildung 2: Bewertungsschema des National Institute of Health für die Einteilung der oralen cGVHD, aus Meier et al. 2011 „Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD“ (49).

Bisher gibt es keine optimale Therapie gegen die orale cGVHD. Da die cGVHD häufig mehrere Organe befällt, werden systemische Immuntherapeutika verabreicht, die jedoch nicht zu einem vollständigen Abklingen der oralen Manifestationen führen (14). Dadurch werden ergänzende topische Therapiemaßnahmen notwendig (14). Der Fokus des oralen cGVHD-Managements liegt in der Verbesserung bzw. Bewältigung der Symptome (z.B. Schmerz, Ulzera etc.), um die oralen Funktionen sowie die Integrität der Mukosa wiederherzustellen (49).

Topische Steroidpräparationen werden in Form von Mundspüllösungen (MSL) oder Gelen bzw. Salben standardmäßig eingesetzt (14, 49). Mit Dexamethason versetzte MSL sind das Mittel der Wahl, wobei diese laut Treister et al. mit 29 bis 58 % eine geringe Wirksamkeit aufweisen (50). Die besten Ergebnisse werden lokal mit den Steroiden Budesonid und Clobetasol erreicht (41). Es werden weitere Steroide wie Triamcinolon, Acetonid, Fluocinonid, Betamethason und Prednisolon verwendet (49). Darüber hinaus finden topische Tacrolimus- sowie Cyclosporin-Präparate Anwendung (41, 49).

Schmerzen im Mundraum können mit lokalen Anästhetika wie viskösem Lidocain-Gel reduziert werden, um die orale Nahrungsaufnahme oder die orale Mundhygiene zu ermöglichen (48). Die PUVA-Therapie stellt eine wichtige Option bei einer refraktären oralen cGVHD dar (41). Die PUVA-Therapie, auch Photochemotherapie genannt, ist eine Kombination aus Psoralen und dem langwelligen Ultraviolett A (49). Über den Effekt anderer therapeutischer Ansätze wie CO₂-Laser, Ultraviolett B-Therapie und Azathioprin wird jedoch nur von kleinen Studien mit unterschiedlichen Resultaten berichtet (14, 48, 49).

Trotz der Effektivität topischer Behandlungsstrategien bringen diese Risiken und Nebenwirkungen mit sich. Der Einsatz von Tacrolimus oder Cyclosporin erhöht das Langzeitrisko für Malignome der Mundschleimhaut (41). Der Einsatz von Steroiden erhöht das Pilzinfektionsrisiko der Mundschleimhaut (41, 49). Die PUVA-Therapie hat photo-toxische Eigenschaften und kann zusätzlich kutane Malignome verursachen (41). Die orale cGvHD steigert das Risiko für die Entwicklung einer sekundären malignen Erkrankung im Mundraum (11, 41, 48).

2.4 Geruchsstörung

2.4.1 Terminologie zu quantitativen und qualitativen Veränderungen des Riechvermögens

Dysosmie ist ein übergeordneter Begriff für quantitative und qualitative Riechstörungen (4).

2.4.1.1 Quantitative Riechstörungen

Das quantitative Riechvermögen wird in 4 verschiedene Kategorien eingeteilt, in eine Hyper-, Norm-, Hyp- und Anosmie (4).

Die Normosmie beschreibt eine normale Riechleistung, während die Hyposmie ein vermindertes Riechvermögen darstellt (4, 51). Die Anosmie stellt den vollständigen Verlust sowie eine derartige Einschränkung des Riechvermögens dar, sodass dieses im alltäglichen Leben nicht mehr sinnvoll genutzt werden kann (4, 51, 52). Es können bspw. keine Gefahrenstoffe oder verdorbene Lebensmittel mehr wahrgenommen werden (52). Die selten vorkommende Hyperosmie zeigt sich in einer gesteigerten olfaktorischen Wahrnehmung, welche bspw. bei Migräne auftreten kann (4).

2.4.1.2 Qualitative Riechstörungen

Qualitative Riechstörungen bezeichnen die qualitativ veränderte Wahrnehmung von Duftstoffen (53).

Bei Parosmien handelt es sich um veränderte bzw. verzerrte Wahrnehmungen von Gerüchen in Anwesenheit einer Reizquelle (54, 55). Der Riecheindruck der Betroffenen weicht im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt deutlich ab, z.B. wird Kaffeegeruch als Jauche wahrgenommen (53). Im Allgemeinen können Düfte sowohl unan-

genehm als auch angenehm empfunden werden (4), wobei Ersteres meistens der Fall ist (53).

Eine Phantosmie lässt sich als Geruchshalluzination beschreiben. D.h., dass Düfte ohne das Vorhandensein einer Reizquelle wahrgenommen werden (54, 55). Es werden hauptsächlich unangenehme Düfte wahrgenommen (53).

Die olfaktorische Intoleranz zeigt sich in einer subjektiv empfundenen erhöhten Wahrnehmung bei bestimmten Duftstoffen, während das Riechvermögen normal oder sogar reduziert ist (4).

Im Gegensatz zu quantitativen Riechstörungen sind qualitative Veränderungen nicht durch Untersuchungen messbar, sondern lassen sich bisher nur anhand der Patientenanamnese feststellen (55). Quantitative Untersuchungen zur Feststellung von Parosmien befinden sich derzeit in der Entwicklungsphase (4).

Bisher sind weder Ursachen für die qualitativen Veränderungen des Riechvermögens noch deren Entstehungsort (Bulbus olfactorius oder zentrale olfaktorische Strukturen) bekannt (54, 55). Qualitative Dysosmien treten am häufigsten postinfektiös oder posttraumatisch auf (54).

2.4.1.3 Ortho- und retronasale Riechfunktion

Die Wahrnehmung eines Gerucheindrucks kann ortho- sowie retronasal erfolgen (54, 56).

Mithilfe des orthonasalen Riechens nehmen wir die Außenwelt wahr. Duftstoffe aus der eingeatmeten Luft werden über die Nasenlöcher aufgenommen und gelangen dann an die am Nasendach befindliche Riechschleimhaut (54, 56, 57). Nur 10 % der eingeatmeten Luft erreichen die Riechschleimhaut (57), erst durch forciertes kurzes Einatmen („Schnüffeln“) erreichen Duftstoffe in größeren Mengen das Riechepithel (56).

Beim retronasalen Riechen strömen Geruchseindrücke bei der Aufnahme von Speisen und Getränken von der Mundhöhle über den Rachen und kommen dann mit der Riechschleimhaut in der Nasenhöhle in Kontakt (s. Abbildung 3) (4, 54, 56, 57). Da der retronasale Riechsinn hauptsächlich für die Wahrnehmung von Aromen verantwortlich ist und somit den „Feingeschmack“ vermittelt, wird dieser vom Großteil der Bevölkerung fälschlicherweise für den Geschmackseindruck gehalten (54, 57). Daher klagen ca. 60

% der Patienten mit geschädigtem Geruchssinn über eine fehlende bzw. geminderte Geschmackswahrnehmung (54, 57). Bei Betroffenen mit „Geschmacksstörungen“ sollten sowohl das Schmeck- als auch das Riechvermögen untersucht werden, wobei sich häufig eine Störung des Geruchssinns ohne Beeinträchtigung des Geschmackssinnes erweist (54). Es wird deutlich, dass beim Essen und Trinken die Interaktion mehrerer Sinneskanäle notwendig ist. Neben der gustatorischen und olfaktorischen Wahrnehmung ist das trigeminale System von Bedeutung, welches Informationen über Temperatur, Schmerz und Berührung von Nahrung weitergibt (57). Bspw. wird ein kribbelnder oder brennender Geruch durch die Aktivierung des trigeminalen Systems empfunden (56).

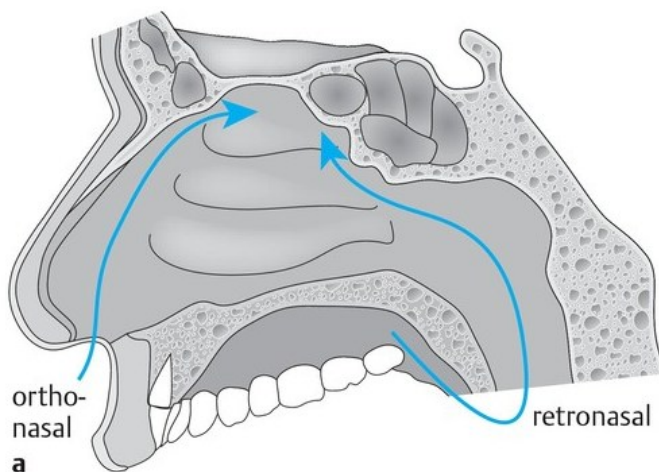


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Luftflusses bei orthonasalem und retronasalem Riechen, aus Hummel und Welge-Lüssen et al. „Riech- und Geschmackstörungen-Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze“ (54).

Die meisten Geruchsrezeptoren befinden sich in dem Teil der Nasenschleimhaut, welcher im hinteren Nasendach liegt (56). Die Nasenschleimhaut besteht aus dem Riechepithel, in dem mehrere Millionen primäre olfaktorische Neurone, die als bipolare Nervenzellen fungieren, angesiedelt sind (56, 58). Am apikalen Zellpol eines olfaktorischen Neurons ragen zahlreiche Sinneshärchen, sogenannte Zilien, in die Schleimschicht. Am basalen Zellpol wird ein Axon pro Neuron mit direktem Zugang ans Gehirn entsendet (56, 58).

Die Duftstoffe binden an die in der Zilienmembran spezifischen Rezeptorproteine. Das ausgelöste Membranpotential wird über das Axon des Neurons weitergeleitet (56, 58). Die Axone der olfaktorischen Neurone sammeln sich zu Axonbündeln, Fila olfactoria, und laufen durch die Lamina cribrosa als Nervus olfactorius zum Bulbus olfactorius.

Neurone, die denselben Rezeptortypen ausbilden, leiten die olfaktorischen Signale über deren Axone zu spezifischen Glomeruli im Bulbus olfactorius (s. Abbildung 4) (56, 58). Von dort aus werden die Informationen über die Mitralzellen direkt in das limbische System sowie an den Hypothalamus und schließlich zu Arealen der Großhirnrinde weitergeleitet (58).

Geruchsstoffe binden regelrecht an mehrere Rezeptorproteine der olfaktorischen Neurone, wodurch verschiedene Erregungsmuster im Bulbus olfactorius hervorgerufen und somit die Qualität von Gerüchen kodiert werden (57).

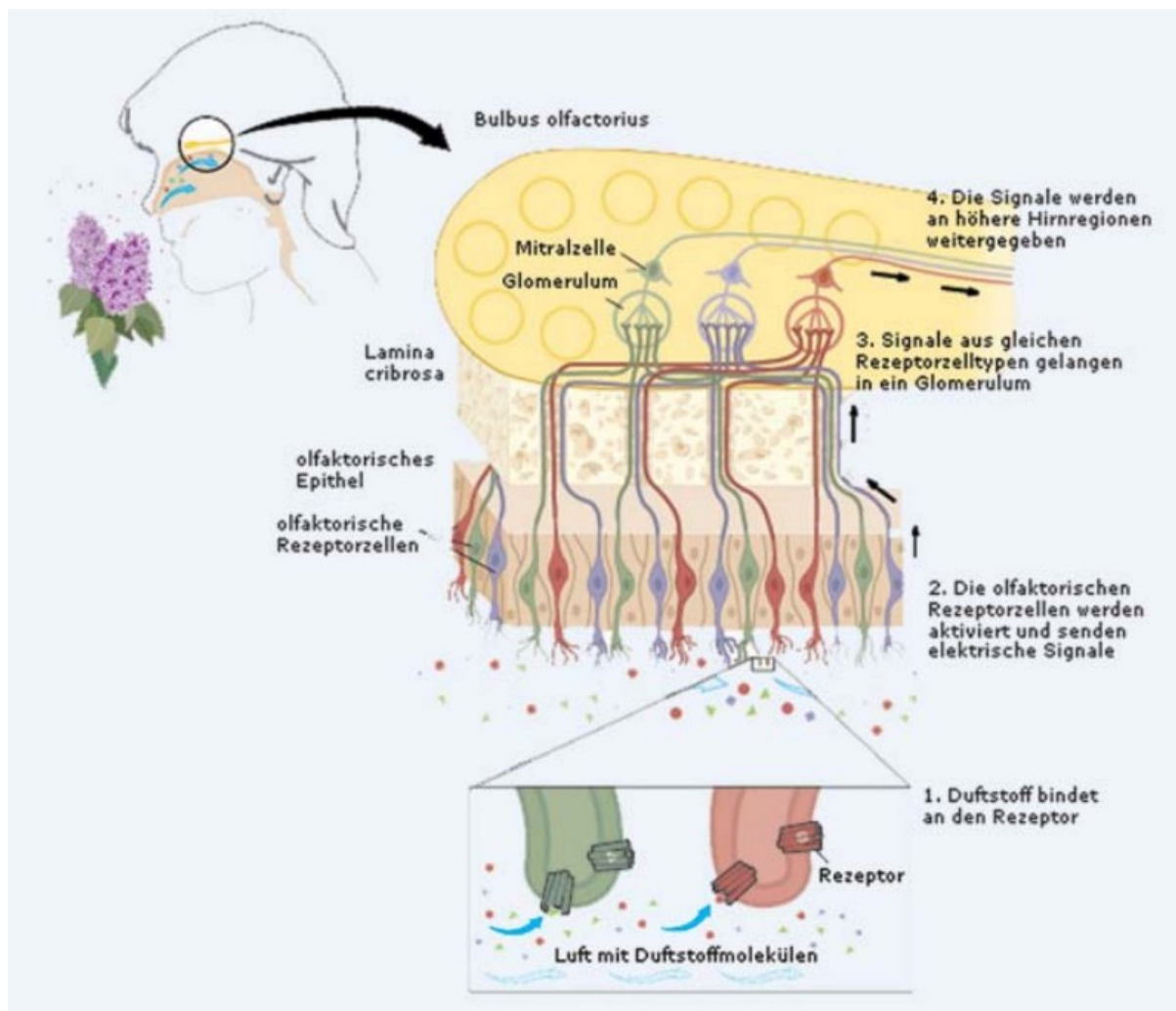


Abbildung 4: Aufbau des Riechepithels, aus Albrecht et al. 2006 „Das olfaktorische System des Menschen-Anatomie und Physiologie“ (56). Modifiziert nach Axel, R. und Buck, L. 2004 „odorant receptors and the organization of the olfactory system“ (59).

2.4.2 Ursachenbezogene Klassifizierung von Riechstörungen

Geruchsstörungen werden in sinunasale und nicht-sinunasale Dysosmien eingeteilt (60).

2.4.2.1 Sinunasale Dysosmien

Der Begriff umfasst Riechstörungen, deren Genese auf unterschiedlichen Erkrankungen oder Veränderungen in der Nase oder in den Nasennebenhöhlen basieren. Der Geruchssinn wird durch eine Grunderkrankung beeinträchtigt (4).

Die Ursachen der sinunasalen Dysosmien werden in entzündliche oder nicht-entzündliche unterteilt. Die wichtigsten entzündlichen Ursachen bilden in absteigender Reihenfolge ihres Vorkommens Erkrankungen wie die chronische Rhinosinusitis, die Polypsis nasi et sinuum und die allergische Rhinitis. Sinunasale Riechstörungen entstehen in geringerem Ausmaß und Schweregrad durch allergische und nicht-allergische/idiopathische Rhinitiden (54, 60).

Nicht-entzündliche Ursachen bilden mechanische Blockaden in der Nase und in den Nasennebenhöhlen. Darunter fallen u.a. intranasale Neoplasien (z.B. Adenokarzinome), posttraumatische Stenosen, operative Umgestaltungen der nasalen Atemwege oder durch Hormontherapien hervorgerufene Schleimhautschwellungen (54, 60).

Die Einschränkungen der Riechwahrnehmung sind häufig reversibel. Diese können jedoch bei langfristigen bestehenden Entzündungen aufgrund fortschreitender Zerstörung oder eines Umbaus des Riechepithels zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der Riechfunktion oder zu einem Riechverlust führen (4, 60).

2.4.2.2 Nicht-sinusnasale Dysosmien

Nicht-sinusnasale Riechstörungen sind auf folgende Ätiologien zurückzuführen: posttraumatische, postinfektiöse, toxisch bedingte, angeborene, nicht-sinusnasale Grunderkrankungen und idiopathische (4).

Im Weiteren kann nur kurz auf die jeweiligen Ursachen eingegangen werden, da dies nicht den Fokus der Dissertation darstellt.

Eine posttraumatische Dysosmie ist eine im Anschluss an ein Schädel-Hirn-Trauma auftretende Riechstörung. Dabei korreliert die Riechstörung nicht nur eng mit dem Zeitpunkt des Traumas (maximal 6 Monate, bei einem längeren Zeitraum folgt eine individuelle Entscheidung) (4), sondern auch mit dessen Schwere (60). Bei nur 10 bis 35 % der Betroffenen erholt sich die Riechfunktion wieder (4).

Postinfektiöse oder postvirale Dysosmien beschreiben eine nach einem zeitlich begrenzten Infekt der oberen Atemwege bestehende Riechstörung (4). Es herrscht kein

symptomloses Intervall zwischen dem Ende des Infektes und dem Eintreten der Riechstörung (4, 60). Als Auslöser werden u.a. Rhinoviren diskutiert, wobei die genauen Ursachen bis heute nicht ganz klar sind (54). Es wird angenommen, dass die Geruchsstörung hauptsächlich durch die direkte Schädigung des Riechepithels verursacht wird (61).

Eine toxische Riechstörung tritt nach einer akuten oder chronischen Exposition lokaler oder systemischen Noxen auf, die das periphere oder zentrale Riechsystem schädigen (54).

Diese Dysosmien werden in einem zeitlichen Zusammenhang als Folge medikamentöser Nebenwirkungen, Toxine oder im Rahmen von Arbeits- und Umweltbedingungen beschrieben (4, 53). Eine Vielzahl von Medikamenten, v.a. Antibiotika, antihypertensive und kardiovaskuläre Medikamente können Riech- und/oder Schmeckstörungen evozieren (4, 53, 54, 62). Eine Übersicht von Medikamenten, die Riechstörungen verursachen, ist dem Anhang (s. Abbildung 51) zu entnehmen. Andere Noxen wie das Rauchen von Zigaretten, regelmäßiger Alkoholkonsum oder die Einleitung einer systemischen Chemotherapie können das Riechvermögen beeinträchtigen (4). Nach Absetzen der jeweiligen Medikamente bzw. Noxen, insbesondere bei akuter Exposition, kann sich die Riechfunktion erholen (4, 54, 62). Medikamentös bzw. toxisch verursachte Riechstörungen treten insgesamt in geringem Maße auf (54). Eine persistierende Dysosmie kann durch irreversible Schäden entstehen, bspw. durch eine Säureexposition des Riechepithels (4).

Es gibt angeborene Riechstörungen, die zeitlebens bestehen und deren Auslöser unbekannt sind (4, 54). Am häufigsten kommt die angeborene Riechstörung beim Kallmann-Syndrom vor (4, 53). Als weitere Beispiele seien das Bardet-Biedl-Syndrom, Refsum-Syndrom sowie das Usher-Syndrom genannt (54).

Darüber hinaus gibt es Dysosmien im Zusammenhang mit neurologischen, psychiatrischen oder internistischen Krankheiten (4). Eine Riechstörung ist oftmals ein häufiges Frühsymptom des Parkinson-Syndroms und der Alzheimer-Demenz. Über 90 % der Parkinson-Erkrankten haben Störungen in ihrer Riechwahrnehmung (57). Seltener Ursachen für eine Riechstörung sind endokrine Erkrankungen, die bspw. durch einen komplizierten Diabetes mellitus Typ II, Nieren- und Lebererkrankungen hervorgerufen werden können (4).

Idiopathische Dysosmien sind Riechstörungen, die nach umfassender Diagnostik und Anamnese in keine der oben genannten Kategorien fallen (4).

2.4.3 Epidemiologie

Laut einer Studie von Vennemann et al. 2008 leiden ca. 3,6 % der deutschsprachigen Bevölkerung an einer funktionellen Anosmie, 18 % zeigen Anzeichen einer Hyposmie (63). Laut der von Damm et al. im Jahr 2000 durchgeführten Umfrage an allen HNO-Kliniken im deutschsprachigen Raum werden jährlich etwa 79.000 Patienten mit Dysosmien behandelt.

Sinunasale Erkrankungen werden mit 72 % (53 % entzündlicher und 19 % respiratorischer Genese) als häufigste Ursache verzeichnet. Nicht-sinunasale Erkrankungen bilden den 28 % der Dysosmien, worunter 11 % postviral verursacht werden (60). In Abbildung 5 werden weitere Ursachen in absteigender Reihenfolge dargestellt.

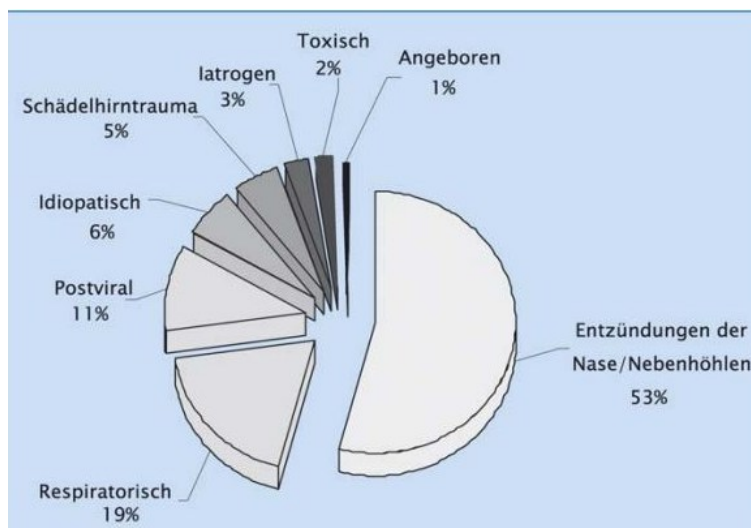


Abbildung 5: Prävalenz und Ursachen von Riechstörungen. Ergebnisse der Umfrage an 144 HNO-Kliniken im deutschsprachigen Raum. Aus Damm et al. 2004 „Riechstörungen. Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz“ (60).

2.4.4 Untersuchungsverfahren bei Dysosmien

In Deutschland werden verschiedene Verfahren zur Diagnostik von Riechstörungen angewendet. Dabei wird der Sniffin'-Sticks-Test mit ca. 91 % am häufigsten in Deutschland eingesetzt (64).

Bei der psychophysischen Testung wird zwischen der ortho- und retronasalen Riechfunktion unterschieden. Im Folgenden werden validierte Untersuchungsverfahren dargestellt.

2.4.5.1 Psychophysische Testung des orthonasalen Riechvermögens

Screening-Verfahren

Es gibt verschiedene Kurztests, sogenannte Screening-Verfahren, die den Ausschluss einer Anosmie ermöglichen (65). Auf die Screening-Verfahren wird nicht weiter eingegangen. Diese geben keine detaillierte Aussagen über Abstufungen des Riechvermögens und finden somit keine Anwendung für Verlaufsbeobachtungen (4, 54). Es seien der einfache „Sniffin-Sticks-Test“, der „Cross-Cultural Smell Identification Test“ sowie der „Züricher Riechtest“ als wichtigste Screening-Tests genannt (4, 54).

Quantitative Verfahren

In den vergangenen Jahren wurden standardisierte, validierte Verfahren zur psychophysischen Untersuchung quantitativer Dysosmien erarbeitet. Diese Verfahren ermöglichen eine detaillierte Einstufung der Riechfunktion in eine Anosmie, Hyp- oder Normosmie. Der Einsatz dieser Tests ist für Verlaufsuntersuchungen des Riechvermögens geeignet (4, 54).

1. Der Sniffin' Sticks Test besteht aus 3 Teilen, dem Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest. In Kapitel 3.6 werden die einzelnen Tests ausführlich erläutert (52, 66).
2. Der University of Pennsylvania Smell Identification Test ist ein reiner Identifikationstest. Es werden 40 mikroverkapselte Duftstoffe durch Rubbeln mit einem Stift freigesetzt und auf Papier aufgebracht. Die Identifizierung der Duftstoffe erfolgt durch ein Multiple-Choice-Verfahren (67). Dieser Test wird weltweit am häufigsten eingesetzt und ist in internationalen Versionen verfügbar, wobei er selten länderspezifisch validiert ist (67).
3. Der Test des Connecticut Chemosensory Clinical Research Centers besteht aus einem n-Butanol-Schwellentest und einem Identifikationstest mit 10 Düften. Der Test kann nicht erworben, jedoch leicht selbst hergestellt werden (68). Im Schwellentest wird die Wahrnehmungsschwelle von n-Butanol ermittelt. Dem Probanden wird in aufsteigender Konzentration n-Butanol mit einer Leerprobe (destilliertes Wasser) angeboten. Der Patient muss erkennen, in welchen Proben die Testsubstanz enthalten ist (68). Sobald eine Konzentration 4-mal hintereinander korrekt identifiziert wird, gilt die Riechschwelle als bestimmt. Der

Schwellentest wurde häufig in früheren Studien durchgeführt, zeigt aber laut Hummel et al. weder reliable noch reproduzierbare Testergebnisse (69).

2.4.5.2 Psychophysische Testung des retronasalen Riechvermögens

Das retronasale Riechvermögen wird mit standardisierten und validierten Verfahren, dem „Schmeckpulvertest“ und dem „Candy Smell Test“, untersucht (70, 71).

Beim ersteren Verfahren werden Lebensmittel in Pulverform (z.B. Zimt, Kaffee), beim zweiten Verfahren süßliche Bonbons in den Mund des Patienten gegeben, die beim Verzehr Düfte freisetzen. Die retronasal evozierte Geruchsempfindung soll der Patient anhand eines Multiple-Choice-Verfahrens identifizieren. Beide Tests sind sowohl einfach anwendbar als auch selbst herstellbar (70).

Da die ortho- und retronasale Riechfunktion unabhängig voneinander gestört sein können, ist es sinnvoll separate Untersuchungen beider Wahrnehmungswege durchzuführen (72).

2.4.5.3 Objektivierende Testung des Riechvermögens

Für die objektivierende Untersuchung der Riechfunktion können olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale abgeleitet werden. Der zeitliche und apparative Aufwand lässt den Einsatz des Verfahrens an nur 15 Kliniken (Stand 2009) im deutschsprachigen Raum zu (4, 54, 64). Sofern durch psychophysische Tests weder eine Hyp- noch eine Anosmie ermittelt werden kann, erweist sich eine Ableitung als klinisch sinnvoll. Dies kann bspw. bei der Untersuchung von Kindern oder geistig eingeschränkten Patienten der Fall sein (4). Zudem ist dieses Verfahren für gutachterliche Fragestellungen von Bedeutung (4).

Weitere Möglichkeiten zur Ermittlung von Riechstörungen wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) nach olfaktorischer Aktivierung oder die Ableitung von Elektro-Olfaktogrammen spielen in der klinischen Patientenuntersuchung keine Rolle, sondern dienen i.d.R. wissenschaftlichen Forschungszwecken (4).

2.4.5 Therapie von Dysosmien

Für die Behandlung der Riechstörungen, die sich nach deren Ätiologie richtet, werden verschiedene Therapiemaßnahmen angewendet (4, 73). Die Studienlage zur Therapie ist sehr inhomogen, da häufig Kontrollgruppen fehlen oder Pilotstudien vorgenommen

werden (73). Weitere Aspekte sind unter anderem kleine Probandengrößen, methodische Schwächen wie die Verwendung von Riechtests mit schlechter Retest-Reliabilität oder eine unzureichende Ergebnisdarstellung. Es besteht eine geringe Anzahl an Publikationen, die primär auf das Riechvermögen abzielen (64).

Bei der Behandlung von sinusnasalen Dysosmien stellen topische Steroide das Mittel der Wahl dar (60, 64, 73). Systemische Steroide können besonders im Rahmen einer chronisch Rhinosinusitis (mit oder ohne Polypen) oder zur diagnostischen Abklärung einer entzündlich bedingten Riechstörung eingesetzt werden (73).

Die von Damm et al. durchgeführte Umfrage im Jahr 2010 zeigte, dass im deutschsprachigen Raum bei entzündlicher Ursache neben Steroiden häufig systemische Antibiotika (47 %) und zu einem geringen Anteil lokale Antibiotika (8 %) verabreicht wurden. Strukturiertes Riechtraining wird bis zu 10 % an deutschsprachigen Kliniken ergänzend angewendet (64). In der Umfrage wird die Uneinheitlichkeit in der Therapie mit Steroiden deutlich aufgezeigt: Die verabreichte topische Applikation lag zwischen 1 bis 8 Sprühstößen am Tag, die eingesetzte Dauer variierte zwischen 10 und 183 Tagen (Mittelwert und Standardabweichung: 61 ± 52 Tage). Die empfohlene Einnahme systemischer Steroide (mit absteigendem Dosierungsprotokoll) schwankte zwischen 1 und 56 Tagen (14 ± 9 Tagen) mit einem Gesamtprednisolonäquivalent zwischen 5 und 1250 mg (64).

Riechstörungen können sich spontan ohne Therapie verbessern, dabei tritt die Verbesserung bei postinfektiösen und posttraumatischen Dysosmien am häufigsten ein (4, 74). Eine vollständige Spontanremission dieser Riechstörungen ist jedoch selten (74). Eine partielle Erholung bei postinfektiösen Dysosmien liegt mit 60 % deutlich höher als bei posttraumatischen mit 20 % (74). Die seit dem Eintritt der Riechstörung zurückliegende Dauer spielt bei der Spontanremission eine bedeutsame Rolle (74).

Ein strukturiertes Riechtraining wird vor allem bei postinfektiösen Dysosmien empfohlen (4, 64, 75). Je schneller das Riechtraining nach Eintreten der Dysosmie begonnen wird, desto besser die Ergebnisse (4, 75). Bisher stehen Langzeitergebnisse noch aus.

Als weitere Therapieoption können Medikamente verabreicht werden, wobei noch höhere Evidenzlevel ausbleiben (4). Bei posttraumatischen Riechstörungen kann die Gabe von Zinkglukonat absteigender Dosis mit und ohne Steroide positive Wirkungen

erzielen (4, 73). Die kombinierte Therapie aus Zinkglukonat und Prednisolon verzeichnete in der Publikation von Jiang et al. eine Verbesserung des Riechvermögens um 25,7 bis 28,2 % (76).

Zudem gibt es verschiedene, nicht evidenzbasierte und somit auch kontrovers diskutierte Ansätze zur konservativen Therapie der Riechstörungen. Darunter fallen die traditionelle chinesische Akupunktur, lokales Vitamin A, alpha-Liponsäure sowie intranasale Kalziumpufferlösungen (73, 74).

Für medikamentös bedingte Riechstörungen gibt es bisher keine speziellen Therapiemaßnahmen (13). Tritt eine Riechstörung nach systemischer Medikamentengabe bei unauffälligem nasalen Befund auf, so ist sie nach Absetzen der Medikation häufig reversibel. In einzelnen Fällen bleiben Beeinträchtigungen bestehen (13, 62). Wenn ein Absetzen der Medikation nicht möglich ist, müssen die Betroffenen entsprechend aufgeklärt werden (13).

2.5 Geschmacksstörung

2.5.1 Terminologie zu quantitativen und qualitativen Veränderungen des Schmeckvermögens

Dysgeusie ist ein übergeordneter Begriff für quantitative und qualitative Schmeckstörungen in Bezug auf die Schmeckqualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami (Glutamat) (4).

2.5.1.1 Quantitative Schmeckstörungen

Die quantitativen Schmeckstörungen werden in 4 Kategorien eingeteilt: Hyper-, Normo-, Hypo- und Ageusie (4, 5, 77, 78):

Die Normogeusie stellt eine normale Schmeckleistung dar, die Hypogeusie hingegen eine verminderte (4, 78). Die Ageusie beschreibt den vollständigen Verlust sowie eine derartige Einschränkung des Geschmackvermögens („funktionelle Ageusie“), sodass dieses im alltäglichen Leben nicht mehr sinnvoll genutzt werden kann (4, 78). Die selten vorkommende Hypergeusie äußert sich in einer gesteigerten gustatorischen Wahrnehmung im Vergleich zu gesunden, jungen Probanden (4, 78).

Quantitative Schmeckstörungen betreffen selten die gesamte Mundhöhle, sondern es handelt sich um bestimmte Bereiche, z.B. Teile des Gaumens oder der Zunge (77, 78).

2.5.1.2 Qualitative Schmeckstörungen

Qualitative Schmeckstörungen bezeichnen die qualitativ veränderte Wahrnehmung der Geschmacksstoffe süß, sauer, bitter, salzig und umami (4).

Im Gegensatz zu quantitativen Schmeckstörungen sind qualitative Veränderungen nicht psychophysisch messbar, sondern lassen sich anhand der Patientenanamnese feststellen (9, 77). Qualitative Störungen kommen häufiger vor, sie werden meist als störende oder unangenehme Schmeckeindrücke wahrgenommen. Diese variieren von süßen, bitteren bis hin zu fauligen Geschmackseindrücken und können permanent sowie gelegentlich auftreten (9, 77).

Es wird zwischen Parageusie und Phantogeusie unterschieden. Bei Parageusien handelt es sich um veränderte bzw. verzerrte Schmeckeindrücke in Anwesenheit eines Schmeckreizes. Bei einer Phantogeusie, auch Schmeckhalluzination genannt, werden Schmeckreize ohne gustatorische Stimulation wahrgenommen (4, 77, 78).

2.5.2 Anatomische Grundlagen

Die Geschmackswahrnehmung erfolgt vorwiegend über die Zunge und zum Teil über den Gaumen, Pharynx, der Epiglottis und dem oberen Drittel des Ösophagus (79, 80). Die Zungenschleimhaut zeigt eine Oberflächenstruktur, die in Papillen angeordnet ist. In den Wänden der Papillen sind Geschmacksknospen eingebettet. Es gibt 4 morphologisch unterschiedliche Papillen, von denen 3 für die Geschmackswahrnehmung von Bedeutung sind (80, 81):

- Pilzpapillen (Papillae fungiformes): ca. 200 bis 400 sind auf den vorderen $\frac{2}{3}$ des Zungenrückens zu finden.
- Blattpapillen (Papillae foliatae): ca. 15 bis 20 sind an den hinteren Seitenrändern der Zunge lokalisiert.
- Wallpapillen (Papillae vallatae): ca. 7 bis 12 erstrecken sich bogenförmig auf dem letzten $\frac{1}{3}$ des Zungenrückens kurz vor der Grenze des Zungengrundes.

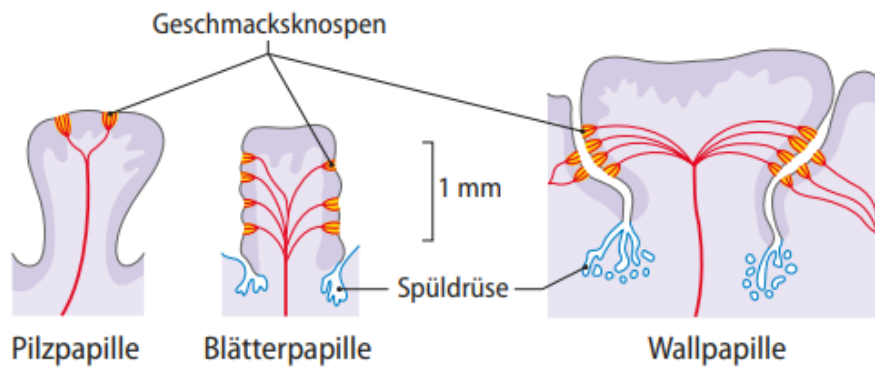


Abbildung 6: 3 Formen der Geschmackspapillen, aus Hatt, H. 2019 „Geschmack“ (Buchabschnitt) (81).

Die Fadenpapillen (Papillae filiformes) übersäen die gesamte Zunge und sind für die Tastwahrnehmung aufgenommener Nahrung zuständig (80, 81). Die Geschmacksknospen der übrigen Schmeckorgane sind nicht in Papillen angeordnet (80).

Über die Pori gustatorii (Öffnungen der Geschmacksknospen) gelangen die Schmeckstoffe an die Sinneszellen in den Geschmacksknospen (80, 81) (s. Abbildung 7).

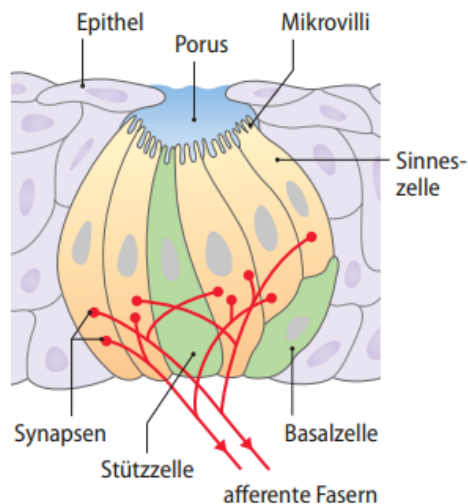


Abbildung 7: Aufbau und Innervation einer Geschmacksknospe, aus Hatt, H. 2019 „Geschmack“ (Buchabschnitt) (81).

Es handelt sich hierbei um sekundäre Sinneszellen. D.h., dass die Sinneszellen über chemische Synapsen von afferenten Nervenfasern innerviert werden und kein eigenes Axon besitzen (79-81) (s. Abbildung 7).

Die vorderen $\frac{2}{3}$ der Zunge werden durch die Chorda tympani, einem Ast des Nervus facialis (VII), versorgt. Das hintere Zungendrittel wird vom Nervus glossopharyngeus

(IX) innerviert (79-81). Larynx und Pharynx werden durch Fasern des Nervus vagus (X) versorgt, der Gaumen wird von einem Ast des Nervus intermedius (VII) innerviert. Die Afferenzen ziehen zum Nucleus solitarius der Medulla oblongata. Von dort gelangen Fasern über den Thalamus zum Gyrus postcentralis und zur Inselrinde. Ein anderer Teil der Fasern zieht unter Umgehung des Thalamus zum Hypothalamus und zum limbischen System, wo sie auf gemeinsame olfaktorische Projektionsbereiche treffen (79, 81).

Die Ansicht, dass Geschmacksqualitäten bestimmten Zonen der Zunge zugeordnet sind, obliegt einem Interpretationsfehler einer Veröffentlichung von Hänig aus dem Jahre 1901. Heutzutage ist gesichert, dass alle Qualitäten überall auf der Zunge wahrgenommen werden (80, 81). Die Qualität bitter wird bevorzugt im hinteren Zungenareal wahrgenommen, wobei dies keine Ausschließlichkeit ausdrückt, sondern nur eine Wahrscheinlichkeit (81).

Bei der Nahrungsaufnahme ist neben dem Geschmackssinn auch die trigeminale Wahrnehmung von Bedeutung (79).

2.5.3 Definition und Klassifikation von Schmeckstörungen

Schmeckstörungen lassen sich nicht nur nach klinischer Symptomatik (quantitative und qualitative Schmeckstörungen), sondern auch nach dem Schädigungsort oder nach der auslösenden Ursache klassifizieren (4, 77, 78). Nach dem Schädigungsort lassen sich Schmeckstörungen in periphere und zentrale Läsionen unterteilen (77). Bis heute bestehen noch große Wissenslücken bezüglich des Geschmackssinnes, so dass viele Dysgeusien diagnostisch noch nicht klar eingeteilt und somit als idiopathisch betrachtet werden (77, 78).

2.5.3.1 Klassifikation nach Ort der Läsion

Zentral-nervöse Schädigungen

Diese Art von Dysgeusien sind auf Schädigungen des Zentralnervensystems (ZNS) zurückzuführen, die für die Verarbeitung und Repräsentation von Schmeckeindrücken verantwortlich sind (4, 9). Mögliche Schädigungsorte können in den Bereichen des Hirnstammes, des Thalamus, der Insel und des orbitofrontalen Kortex liegen (82). Neben Schädel-Hirn-Traumata können Tumore, Infarkte oder neurodegenerative ZNS-

Erkrankungen Ursachen sein (82). Zentral bedingte Schmeckstörungen bleiben häufig von Patienten und Ärzten unbemerkt. Die Betroffenen haben meistens so schwerwiegende neurologische Ausfälle, dass die vorhandenen Schmeckstörungen nicht auffallen. Beim Essen werden derart viele Geschmacksknospen stimuliert, sodass die ageusischen Areale unbemerkt bleiben. Wenigen Berichten zufolge zeigten Patienten mit zentralen Schmeckstörungen gleichzeitig qualitative Dysgeusien (77, 78).

Peripher-nervöse Schädigungen

Es handelt sich hierbei um alle Schädigungen an peripheren Nerven, die an der Geschmackswahrnehmung beteiligt sind (s. Kapitel 2.5.2). Dabei können Axone oder gesamte afferente Nerven betroffen sein. In der Regel treten peripher-nervös verursachte Schmeckstörungen durch postoperative Läsionen auf (4, 83). Am häufigsten sind dies Mittelohroperationen, Tonsillektomien, Mikrolaryngoskopien und iatrogene Verletzungen (77, 78, 83). Weitere Ursachen sind u.a. Tumore, Schädelbasisfrakturen oder Neuritiden (4).

Peripher-epitheliale Schädigungen

Bei einer peripher-epithelialen Dysgeusie ist das periphere Schmeckorgan, die Geschmacksknospe bzw. deren Sinneszellen, geschädigt (9, 77, 78). Im Folgenden werden die häufigsten Ursachen peripher-epithelialer Schmeckstörungen aufgeführt.

2.5.4 Häufigste Ursachen peripher-epithelialer Schmeckstörungen

Burning Mouth Syndrome

Das Burning Mouth Syndrom ist eine Erkrankung, bei der Patienten unter Mundschleimhautbrennen leiden, ohne dass Veränderungen an den Schleimhäuten sichtbar sind (84). Betroffene klagen über anhaltenden bitteren oder metallischen Geschmack. Weitere Begleitsymptome sind Mundtrockenheit und Durstgefühl (84).

Medikamentös-toxische Nebenwirkungen

Medikamentös bedingte Störungen des Geschmackssinns kommen häufiger vor als die des Geruchssinnes (85). Es gibt kaum Daten über die Prävalenz und Inzidenz medikamenteninduzierter Geschmacksstörungen (86-88).

Eine Vielzahl von Medikamenten kann das Schmeckvermögen beeinträchtigen. Am häufigsten sind Keratolytika, Chemotherapeutika, Krebsmedikation, Antihistaminika,

Antibiotika und Antihypertensiva (besonders ACE-Inhibitoren) dafür ursächlich (4). Es ist jedoch nur bei wenigen Medikamenten klar, wie diese auf biochemischer Ebene Schädigungen hervorrufen (86, 87). Bspw. veranlassen trizyklische Antidepressiva durch ihre anticholinerge Wirkung eine verminderte Speichelproduktion, wodurch das Schmeckvermögen herabgesetzt wird (86, 87).

Radio-chemotherapeutische Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit Radio- und Chemotherapien treten häufig Störungen in der Schmeckwahrnehmung auf (4, 9).

Durch Chemotherapie kommt es zu epithelialen Veränderungen an der Mundschleimhaut (8) und insbesondere an peripheren Sinneszellen (7). Für diese Schädigungen ist die Hemmung der DNA-Replikation und der Zellproliferation verantwortlich (7, 86, 87), die durch Chemotherapeutika wie Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid und Doxorubicin hervorgerufen werden (86).

Die toxischen Schädigungen äußern sich in Entzündungen der Mundschleimhaut, die mit Ulzerationen und Atrophien einhergehen (9, 77). Die Schädigungen treten wenige Tage nach Behandlungsbeginn ein, wobei am 7. bis 10. Tag nach Beginn das Maximum der Zellschädigung erreicht wird. Nach ca. 5 Wochen gehen akute Epithelveränderungen zurück, die Schmeckstörung kann jedoch mehrere Monate andauern (9, 77). Die chemotherapieinduzierten Schädigungen im Mundraum sind von verschiedenen Faktoren wie dem Alter, dem Allgemeinzustand sowie von Art und Dosis der Therapie abhängig, worauf in den Kapiteln 4 und 5 eingegangen wird.

Eine reine Radiotherapie kann durch direkte Strahlung Beeinträchtigungen des Schmecksinns verursachen (89). Patienten, deren Zunge im direkten Bestrahlungsfeld liegt, leiden am stärksten unter Schmeckstörungen (7). Auch Streustrahlung kann epitheliale Veränderungen hervorrufen und somit eine Verminderung der gustatorischen Sensibilität bewirken (7). Durch eine Desquamation der Oberflächenepithelien und die anschließende Verlegung der Geschmacksporen wird verhindert, dass die Schmeckstoffe die Rezeptoren der Sinneszellen erreichen (7).

Radiotherapie kann bei Speicheldrüsen häufig Fibrosierungen und Nekrosen hervorrufen, was einen verminderten Speichelfluss und somit Mundtrockenheit zur Folge hat. Die Mundtrockenheit stellt im Zusammenhang mit der Bestrahlung eine weitere Ursache für gustatorische Störungen dar (6). Nach Strahlentherapie können sich die Geschmacksknospen so regenerieren, dass eine vollständige Remission der Ge-

schmackswahrnehmung innerhalb eines Jahres stattfinden kann. Hingegen können Nekrosen der Speicheldrüsen und die Mundtrockenheit bestehen bleiben (6).

Bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren mit der kombinierten Radio-Chemotherapie (RCT) werden die schleimhauttoxischen Auswirkungen der Chemotherapeutika und Strahlungsschäden potenziert. Die epithelialen Veränderungen (Abschilferungen) an Zunge und Mundschleimhaut bilden sich innerhalb von 6 Monaten zurück (7). Es gibt uneinheitliche Aussagen bezüglich der Erholung des Schmecksinns nach der RCT: Während Just et al. 2005 (7) und Braud et al. (90) in ihren Publikationen Schmeckstörungen nach RCT für einen begrenzten Zeitraum oder gar selten beschreiben, weist die Veröffentlichung von Landis und Just im Jahr 2009 (9) häufig fehlende Remissionen der Schmeckfunktion auf.

Im Rahmen von Erkrankungen auftretend

Die in Kapitel 2.4.2.2 beschriebenen Erkrankungen, die nicht-sinunasale Dysosmien verursachen, können zusätzlich zu Dysgeusien führen. Am häufigsten treten Dysgeusien bei Diabetes mellitus und Hypothyreose auf (9), bei gastro-ösophagealem Reflux, Leber- und Nierenerkrankungen werden diese vermutet (4, 77). Bisher ist wenig über die bei Stoffwechselstörungen auftretenden Dysgeusien bekannt. Zudem bemerken Patienten häufig ihre gustatorische Einschränkung nicht (9).

Virale Infektionen der oberen Atemwege, orale Infektionen und das Sjögren Syndrom vermindern die Speichelproduktion, wodurch die Schmeckfunktion beeinträchtigt wird (77).

2.5.5 Epidemiologie der Schmeckstörungen

Schmeckstörungen werden deutlich weniger verzeichnet als Riechstörungen (4).

Bereits in der Studie von Deems et al. aus dem Jahr 1991 beträgt die messbare Schmeckstörung vorstelliger Patienten ca. 5 % (91), in aktuelleren Studien werden ca. 2 % angenommen (92). In der Gesamtbevölkerung sind ca. 5 % von einer Hypogeusie betroffen, Ageusien kommen sehr selten vor (4). Ca. 34 % der Betroffenen haben qualitative Dysgeusien (91), subjektiv empfundene Schmeckstörungen werden mit ca. 19 % verzeichnet (4).

2.5.6 Untersuchungsverfahren bei Dysgeusien

In Deutschland werden verschiedene Verfahren zur Diagnostik von Geschmacksstörungen angewendet. Es wird bei der psychophysischen Testung zwischen der globalen „Ganz-Mund-Testung“ und der regionalen Untersuchung des Schmeckvermögens unterschieden (54). Während regionale Tests dazu dienen neurologische Ausfälle nachzuweisen wie z.B. halbseitige Schmeckstörungen, kann mit dem „Ganz-Mund-Test“ die alltagsrelevante Schmeckfunktion überprüft werden (54).

Am häufigsten treten qualitative Geschmacksstörungen auf (54), die bis dato jedoch nicht gemessen werden können (54). Die meisten klinischen Studien untersuchen quantitative Dysgeusien (54). Bei der Überprüfung des Schmeckvermögens handelt es sich um die Wahrnehmung von süß, sauer, salzig und bitter. Die klinische Untersuchung für die Wahrnehmung von umami hat sich noch nicht durchgesetzt, da es nur Teilen der Gesamtbevölkerung möglich ist, umami zu schmecken (4).

2.5.6.1 Psychophysische Testung des globalen Schmeckvermögens

Screening-Verfahren

Mithilfe von Schmecksprays werden süße, saure, salzige und bittere Lösungen in überschwelliger Konzentration in den Mund des Probanden gesprüht, welche er identifizieren soll. Dabei handelt es sich um 10%ige Saccharose-, 5%ige Zitronensäure-, 7,5%ige Natriumchlorid- und 0,005%ige Chininhydrochloridlösungen. Die applizierten Lösungen werden nach wenigen Sekunden ausgespuckt bzw. der Mund wird mit Wasser ausgespült. Die Untersuchung dient der Ermittlung der Identifikationsfähigkeit der jeweiligen Schmeckqualitäten (54).

Mit der Ein-Tropfen-Methode werden überschwellige und schwellennahe Lösungen mit 4 Schmeckqualitäten in einer festen Abfolge pseudrandomisiert appliziert. Werden die identifizierten Konzentrationsstufen summiert, kann darauf basierend ein gustatorischer Index berechnet werden. Nachteilig am Index ist, dass nicht klar ist, welche Qualität schlechter oder besser wahrgenommen wird (4). Die Identifikation des globalen Schmeckvermögens mit überschwelligen Schmeckstoffen ist eine häufig angewandte Untersuchungsmethode (4).

Quantitatives Verfahren

Die Drei-Tropfen-Methode wird klinisch häufig für die Bestimmung des gustatorischen Schwellenwertes der Schmeckqualitäten eingesetzt (54). Es werden 3 Tropfen Flüssigkeit appliziert, wobei nur 1 Tropfen den Schmeckstoff enthält, die anderen beiden Tropfen bestehen aus Wasser. Der jeweilige Schmeckstoff wird dem Patienten so lange in aszendierender Konzentration präsentiert, bis er die gleiche Konzentration einer Schmeckqualität bei 3 Versuchen mindestens 2-mal richtig erkennt (54).

Zudem kann mithilfe von mit Schmeckstoffen imprägnierten Filterpapierstreifen, sogenannten „Taste Strips“, die quantitative Einstufung des globalen Geschmacksvermögens erfolgen (An-, Hyp- und Normogeusie) (54, 93, 94). In Kapitel 3.5 wird ausführlich auf diese Methode eingegangen.

2.5.6.2 Psychophysische Testung des regionalen Schmeckvermögens

Screening Verfahren und quantitatives Verfahren

Bei Verdacht auf eine regionale Schmeckstörung, bspw. durch eine nervale Läsion verursacht, wird das regionale Schmeckvermögen überprüft. Dies geschieht in einem Screening-Verfahren oder in quantitativer Form (4).

Sowohl beim Screening-Test als auch beim quantitativen Verfahren muss der Proband seine Zunge leicht herausstrecken, ruhig halten und darf nicht sprechen, sodass sich die applizierten Schmeckstoffe nicht über das zu überprüfende Areal ausbreiten (4, 54). Die jeweiligen Schmeckstoffe werden mit einem Wattestäbchen (95) oder mithilfe von Taste Strips aufgebracht (54, 93). Der Proband zeigt die identifizierte Qualität auf einer Tafel an (54).

Während beim Screening Verfahren überschwellige Lösungen auf die Zunge appliziert werden, wird mithilfe der Taste Strips und der Drei-Tropfen-Methode die regionale Schmeckwahrnehmung aszendierend bestimmt (93). Dadurch kann (wie bei der globalen „Ganz-Mund-Testung“) eine quantitative Überprüfung der regionalen Schmeckwahrnehmung erfolgen (54, 93). Die Taste Strips und die Drei-Tropfen-Methode gelten als reliable und validierte Verfahren (4).

Elektrogustometrie

Die Elektrogustometrie ist ein einfaches sowie schnelles Verfahren die Geschmackswahrnehmung gleicher Areale seitengetrent zu überprüfen. Hierbei wird der elektrische Schwellenwert der Schmeckwahrnehmung gemessen. Die Areale werden monopolar oder bipolar mit Batteriestrom zwischen 1,5 μA und 400 μA elektrisch gereizt (96). Die Erkennungsschwellen für das elektrische Schmeckvermögen schwanken individuell stark und unterscheiden sich jeweils in den gustatorischen Zonen (Normwerte zu entnehmen bei Pavlidis et al. 2021 (97)). Wichtig sind die intraindividuellen Vergleiche zwischen beiden Seiten mit demselben Geschmacksareal des jeweils gleichen nervalen Versorgungsgebietes (Chorda tympani, N. petrosus major und N. glossopharyngeus) (54). Die Elektrogustometrie bietet eine schnelle Erkennung einer Nervenläsion. Nachteilig ist, dass Schmeckstörungen einzelne Qualitäten betreffend nicht genau beurteilt werden können. Zudem kann bei höheren Stromstärken eine trigeminale Begleitstimulation nicht ausgeschlossen werden (4).

2.5.6.3 Gustatorisch evozierte Potenziale

Die Aufzeichnung der gustatorisch evozierten Potenziale erfolgt an spezialisierten Zentren. Mithilfe wässriger Lösungen werden Schmeckrezeptoren der Zunge seitengetrent oder der gesamte Mundraum stimuliert (54). Die Ableitungen haben keinen Stellenwert in der klinischen Routinediagnostik, sondern dienen gutachterlichen und juristischen Fragestellungen zur objektivierenden Untersuchung des Schmeckvermögens (4, 54). Die kombinierte Anwendung von gustatorisch evozierten Potenzialen und MRT bzw. funktionellem MRT in der Diagnostik muss sich in Zukunft noch beweisen (4, 54).

2.5.7 Therapie von Dysgeusien

Die umfassende und fachkundige Beratung des Patienten erweist sich als grundlegender Bestandteil der Therapie (4).

I.d.R. erfolgt die Therapie der Schmeckstörung auf deren Ursache basierend (77), weswegen die Diagnose so genau wie möglich gestellt werden sollte (4). Das Schmeckvermögen zeigt eine bemerkenswert hohe Tendenz zur Spontanremission, die jedoch mehrere Monate bis Jahre erfordert (4).

Bei medikamentös verursachten Dysgeusien sollten, sofern möglich, Karenz- oder Umstellungsmaßnahmen stattfinden (4, 77). In den meisten Fällen erholt sich der Schmecksinn spontan (4). Werden Zinkmangelzustände medikamentös verursacht (bspw. durch Medikamente mit einer Sulfhydrylgruppe wie Penicillamin), kann eine Zinkgabe die Schmeckfähigkeit verbessern (4).

Ernährungsbedingte Veränderungen der Schmeckwahrnehmung sind häufig auf defizitäres Essverhalten zurückzuführen (z.B. einseitige Diät), das sich durch Ernährungsberatung bewältigen lässt (4).

Maßnahmen wie Schleimhautpflege (Speichelersatzmittel), die Anregung der Geschmacksfunktion (z. B. durch Würzung) und Noxenelimination (z. B. Nikotinverzicht) können unterstützend sein (4). Die im Zusammenhang mit Geschmacksstörungen auftretenden Grunderkrankungen wie Parkinson werden interdisziplinär behandelt. Schmeckstörungen, die im Rahmen von Systemerkrankungen wie Schilddrüsenfunktionsstörungen aufkommen, bessern sich unter Behandlung der vorliegenden Erkrankung (4).

Qualitative Schmeckstörungen erweisen sich klinisch als problematisch, da für diese bisher keine kausale Therapie bekannt ist (77). Die meisten qualitativen Dysgeusien sind idiopathischer Natur (77). Die Spontanerholung qualitativer Schmeckstörungen ist bei ca. $\frac{2}{3}$ der Patienten nach ca. 10 Monaten zu verzeichnen. Dabei konnte eine Korrelation zwischen Depressionsgrad und Erholungswahrscheinlichkeit festgestellt werden (98).

Bei starken Beschwerden der Patienten wird versucht, diese mit der Anwendung von 2%iger Lidocainmundspüllösung, 10%igen Lidocainmundsprays oder 2%igen Lidocaingelen (zum Auftragen auf die Zunge) zu lindern (99).

Es gibt jedoch kaum gesicherte Optionen für die spezifische Therapie von Schmeckstörungen (4).

Zinkgabe

Die Zinksubstitution bei verminderter Schmeckfunktion ist umstritten (4).

Randomisierte kontrollierte Studien (doppelblind) zeigen, dass durch die Zinkeinnahme von über 3 Monaten bei renalem Zinkmangel und idiopathischen Schmeckstö-

rungen positive Veränderungen festgestellt werden konnten (100, 101). Im Review Nagraj et al. 2017 wurden 9 Studien zur Therapie von Schmeckstörungen analysiert. Es wurden quantitative und qualitative Dysgeusien berücksichtigt, jedoch nicht das Alter, Geschlecht und die Herkunft (102). In 8 von 9 Studien wurde der Einsatz von Zinkpräparaten und Placebo ausgewertet. Nagraj et al. sind zu dem Schluss gekommen, dass nur eine geringe Evidenz dafür vorliegt, dass eine Zinkeinnahme bei idiopathischen Dysgeusien und renalem Zinkmangel eine Verbesserung der Selbsteinschätzung des Schmeckvermögens bewirken kann (102). Es besteht auch eine geringe Evidenz dafür, dass sich in beiden genannten Patientengruppen durch die Zinksubstitution eine Besserung in objektivierenden Tests verzeichnen lässt (102).

Im systematischen Review von Braud und Boucher et al. (90) wird die präventive und therapeutische Zinkeinnahme bei gustatorischen Veränderungen, die unter Chemo- und/oder Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich auftreten können, beleuchtet. In mehreren Studien schien Zink im Vergleich zu einem Placebo keine bessere Wirkung in der Vorbeugung von Geschmacksstörungen zu haben ((103-105) aus Braud und Boucher (90)). Andererseits zeigen eine Zinksubstitution (106) sowie eine Zink-Tropfinfusion (107) stabilere Verhältnisse in der Schmeckwahrnehmung als das Placebo-Präparat.

Innerhalb der Behandlung mit Radio- und/oder Chemotherapie weisen die im Review von Braud und Boucher et al. (90) dargestellten Studien bezüglich der Zinksupplementierung kontroverse Aussagen auf: In 3 Studien wirkt sich die Zinksupplementierung signifikant positiv aus (100, 101, 108), 2 Studien berichten von Nebenwirkungen (109, 110) und in 2 weiteren Studien (106, 111) ist keine Wirksamkeit festgestellt worden. Mögliche Gründe, die solche Diskrepanzen erklären könnten, sind z.B. die pharmakologische Dosierung und die Formulierung des Zinkpräparats (90)

Letztlich gibt es aufgrund der bestehenden Literatur einen geringen Evidenzgrad für die Wirksamkeit von Zink in der Therapie von Dysgeusien (90, 102).

Auf weitere Therapiemöglichkeiten wie den Einsatz von Akupunktur und Ginkgo bilboa wird nicht weiter eingegangen, da die Untersuchungen in Fallberichten und nicht kontrollierten Studien auf sehr niedrigem Evidenzniveau beruhen (siehe Review Braud und Boucher (90)).

2.6 Mundtrockenheit

2.6.1 Terminologie Xerostomie und Hyposalivation

Die Xerostomie beschreibt das subjektive Gefühl der Mundtrockenheit. Die Hyposalivation wird durch die objektive Untersuchung einer verminderten Speichelsekretion nachgewiesen (10, 12).

Die Speichelfließrate (SFR) bezeichnet die produzierte Menge des Speichels pro Minute (Sialometrie, s. Kapitel 3.4). Sowohl die stimulierte als auch die unstimulierte SFR werden berücksichtigt.

Die unstimulierte Speichelfließrate (uSFR) zeigt mit 0,3 bis 0,4 mL/min eine Normosalivation. Eine normale stimulierte Speichelfließrate (sSFR) liegt zwischen 1,5 und 2,0 mL/min (2, 10). Eine uSFR von $\leq 0,1$ mL/min und eine sSFR mit $\leq 0,7$ mL/min wird als Hyposalivation betrachtet (2, 12).

Die Hypersalivation, die neben einer Mehrproduktion von Speichel auch sekundär in einer Beeinträchtigung des Speichelabtransportes liegt, wird hier nicht betrachtet (112).

2.6.2 Speicheldrüsen und Funktion

Speichel besteht aus einem serösen (wässrig, dünnflüssig) und muzinösen (schleimig, zähflüssig) Anteil (10). Der Speichel wird von 3 großen und tausenden kleiner Mundspeicheldrüsen produziert. Die 3 paarig angelegten, großen Speicheldrüsen bilden den hauptsächlichen Teil des Speichels (10):

- Ohrspeicheldrüse Glandula parotis
- Unterkieferspeicheldrüse Glandula submandibularis
- Unterzungenspeicheldrüse Glandula sublingualis

Seröser Speichel wird überwiegend von der Glandula parotis sezerniert. Rein muzinöser Speichel wird von den Unterzungenspeicheldrüsen und kleinen Speicheldrüsen produziert. Die submandibulären Speicheldrüsen produzieren sowohl serösen als auch muzinösen Speichel (10).

Seröser Speichel ist wässrig, der muköse Anteil hat aufgrund von verschiedenen Muzinen (Schleimstoffen) eine viskose Konsistenz (113). Der Speichel besteht zu 99 % aus Wasser (113). Der restliche Speichel besteht aus mehr als 100 verschiedenen Komponenten, darunter fallen u.a. Mineralien, Ione, Lipide, Glykoproteine, Immunglo-

buline und komplexe Gemische aus Proteinen (10, 113). Der normale pH-Wert liegt zwischen 6 und 7 (113).

Der Speichel hat eine Vielzahl von Funktionen. Es seien die wichtigsten Funktionen genannt: Der Speichel benetzt die Mukosa und schützt diese vor mechanischen und chemischen Schäden. Er reinigt die Mukosa und schützt vor Infektionen. Die zerkleinerte Nahrung wird durch den Speichel zu einem Bolus geformt und macht das Schlucken möglich. Er schützt vor Demineralisierung der Zähne und reguliert den pH-Wert (10, 113).

2.6.3 Speichelsekretion

Die Speicheldrüsen werden sowohl parasympathisch als auch sympathisch innerviert. Die Speichelsekretion wird durch den Parasympathikus reguliert, dessen Efferenzen aus den Speichelnernen in der Pons und Medulla oblongata entspringen (113, 114). Die parasympathischen Fasern setzen den Transmitter Acetylcholin frei, der die muskarinergen M_3 -Rezeptoren der Speicheldrüsen stimuliert und die wässrige Speichelsekretion auslöst (114, 115).

Die Speichelsekretion wird hauptsächlich mechanisch durch Mastikation (113), gustatorisch und olfaktorisch stimuliert (113, 114). Die olfaktorisch stimulierte Salivaproduktion ist im Vergleich zur gustatorischen Stimulation gering (113). Zusätzlich können sowohl der visuelle Reiz von und der Gedanke an Nahrung den Speichelfluss parasympathisch anregen („das Wasser läuft im Mund zusammen“) (114).

Die sympathischen Nervenfasern, aus den oberen Zervikalganglien stammend, kontrollieren den Speichelfluss durch die Freisetzung von Noradrenalin (114, 115). α - und β -Adrenozeptoren werden aktiviert und der Speichelfluss verändert sich in der Zusammensetzung, er wird wasserärmer, proteinreicher und folglich visköser (114, 115).

2.6.4 Messungen der Speichelfließrate

Die SFR kann durch einfache Verfahren ermittelt werden. I.d.R. erfolgt die Messung der SFR mindestens 5 Minuten nach dem Aufstehen oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit (12). Der Proband hat bei der Ermittlung der uSFR sowie sSFR eine aufrechte Sitzhaltung. Ca. 5 Minuten vor Testbeginn sollten orofaziale Bewegungen vermieden werden (116).

Im Folgenden werden mögliche Methoden für die Ermittlung der uSFR dargestellt:

1. Abtropf-/Drainage-Methode: Probanden müssen über den gesamten Zeitraum ihren Speichel über die Unterlippe in einen Messbecher ablaufen lassen. Am Ende der Sammelzeit spuckt der Proband den restlichen Speichel in den Becher („draining method“) (116, 117).
2. Spuckmethode: Saliva wird im Mundboden gesammelt und in einem Intervall von 60 Sekunden in einen Becher expektoriert (116).
3. Absorbierende Verfahren: Watterollen, Saugstreifen oder Ähnliches mit bekanntem Gewicht werden auf die Mündungen der Ausführungsgänge der großen Speicheldrüsen platziert. Nach festgelegtem Zeitraum werden die mit Speichel durchtränkten Watterollen erneut gewogen (116).
4. Absaugmethode: Über den gesamten Zeitraum wird der produzierte Speichel vom Mundboden mithilfe eines Speichelsaugers abgesaugt und in einem Messbecher gesammelt (116).

Methoden für die Messung der sSFR:

1. Der Proband kaut einen geschmacksneutralen Kaugummi oder ein 1 bis 2 g schweres Stück Paraffinwachs. Der stimulierte Speichel wird in einen Behälter expektoriert (116, 117).
2. In einem Abstand von 30 Sekunden wird eine verdünnte Zitronensäurelösung (z.B. 2 %) auf die seitlichen Zungenareale appliziert. Der dadurch angeregte Speichel wird in ein skaliertes Messröhrchen entleert (12, 116, 117).

Für die Ermittlung der uSFR erweisen sich die Absaugmethode sowie absorbierende Verfahren als ungeeignet, da diese eine mögliche Stimulation der Speicheldrüsen mit sich bringen (118). Absorbierende Methoden werden als nicht-reliable Tests für die uSFR eingestuft. Als reliable und reproduzierbare Tests für die uSFR gelten die Spuck- und Drainage-Methode (116).

2.6.5 Epidemiologie und Ursachen der Hyposalivation

Die Zahl der von Mundtrockenheit und Hyposalivation betroffenen Patienten ist nicht eindeutig. In der Metaanalyse von Thomson et al. (119) wird eine Prävalenz von 5 bis 47 % beschrieben. Diese große Diskrepanz kommt durch die in Studien voneinander abweichenden Methoden und Definitionen zustande (10). Gesichert ist jedoch, dass die Prävalenz der unter Hyposalivation leidenden Patienten im höheren Alter steigt

(10, 12). Geriatrische Patienten nehmen verschiedene xerogene (= mundtrockenheitsfördernde) Medikamente für ihren gesundheitlichen Allgemeinzustand ein, was zu einer verminderten SFR führen kann (10, 12). In der Publikation von Thomson et al. aus dem Jahre 2015 wird beschrieben, dass ca. 20 % der Patienten über 65 Jahre Speicheldrüsenabnormalitäten aufweisen (120).

Medikamenteninduzierte Hyposalivation

Die häufigste Ursache der Hyposalivation ist die Einnahme von xerogenen Medikamenten (10, 12). Speicheldrüsendysfunktionen können durch mehr als 400 Medikamenten hervorgerufen werden. Dabei können mehr als 80 % der am häufigsten verordneten Medikamente die SFR vermindern (120, 121). Die Häufigkeit bzw. der Schweregrad der Hyposalivation steht in einem direkten Zusammenhang mit der Anzahl eingenommener Medikamente. Über 88 % der 65-jährigen Patienten nehmen 1 xerogenes Medikament ein, während 76 % 2 Medikamente anwenden. Über $\frac{1}{3}$ der Patienten nehmen ≥ 5 Arzneimittel ein (10).

Anticholinerg wirkende Medikamente lösen durch deren Bindung an M_3 -Rezeptoren am häufigsten eine Hyposalivation aus. Die Acetylcholinausschüttung der parasympathischen Nervenenden wird gehemmt und somit die Zellfunktion der Speicheldrüsen behindert (10). Übliche xerogene Medikamentengruppen sind Seditativa, Antihistaminika, Antiparkinsonmedikamente, Antihypertensiva und Antidepressiva (10, 12) (s. Anhang Abbildung 52). Es seien noch Medikamente gegen Diabetes, Schilddrüsendysfunktionen und Rheuma genannt (12).

Strahleninduzierte Hyposalivation

Die Kopf- und Halsbestrahlung ist die zweithäufigste Ursache einer manifesten Hyposalivation, die auch mehrere Jahre nach Therapieabschluss persistieren kann (10). Sobald Speicheldrüsenengewebe im Bestrahlungsfeld liegt, werden dessen Azinus- und Stammzellen irreversibel geschädigt. Folgen sind Atrophien, Nekrosen und Fibrosierungen der Speicheldrüsen, die eine bestehende Mundtrockenheit verstärken können (6, 10). Turner et al. (10) beschreiben Speicheldrüschäden ab 60 Gy, während diese von Vistoso et al. bereits ab einer Strahlenexposition von > 30 Gy beobachtet werden (122).

Chemotherapie-induzierte Hyposalivation

Unabhängig von der malignen Erkrankung tritt bei 10 bis 80 % der Patienten bei Behandlung mit Chemotherapie Mundtrockenheit auf (122). Verschiedene Chemotherapeutika, darunter Doxorubicin, Cyclophosphamid, Fluorouracil, MTX und Vinblastin können Speicheldrüsendysfunktionen hervorrufen (122).

Zu Beginn der Chemotherapie zeigen sich zwischen dem 7. und 10. Tag erste Symptome im Mundraum, die nach Beendigung der Chemotherapie zurückgehen (9, 122). Zu den oralen Symptomen bzw. Komplikationen fallen unter anderem Veränderung des Geschmackssinns und Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme (122). Weitere Folgen sind in Abschnitt 2.6.6 genannt.

cGvHD

Ca. 30 bis 70 % der Patienten nach HSZT entwickeln eine cGvHD. Durch die Konditionierung der Patienten kann sich eine cGvHD der Speicheldrüsen entwickeln. Es kommt zu quantitativen und qualitativen Veränderungen der Speichelproduktion, Speichelzusammensetzung und der Speichelsekretion (122).

2.6.6 Folgen der Hyposalivation

Die Hyposalivation bringt viele negative Folgen mit sich, wodurch die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigt wird. Dentale Karies, orale Pilzinfektionen (z.B. Candidiasis), Mukositis, Mundgeruch und Geschmacksveränderungen seien genannt (10, 12, 122). Betroffene leiden unter Schmerzen beim Kauen, Schlucken, Sprechen und Tragen von Zahnersatz (12). Die Beschwerden im Mundraum führen bei Patienten zu schlechterem Essverhalten und zu einer Mangelernährung (12, 122).

2.6.7 Therapie der Hyposalivation

Intraorale topische Sialogoga

Intraorale topische Sialogoga, speichelfördernde Substanzen, werden am häufigsten bei Mundtrockenheit eingesetzt (12). Dabei wird zwischen Speichelersatzmittel und Speichelstimulantien unterschieden (12, 123).

Primäre Ziele der Speichelersatzmittel sind die Benetzung der Mundschleimhäute, Schutz vor oralen Infektionen und Demineralisierung der Zähne (10, 123, 124). Speichelersatzmittel erhöhen den Speichelfluss nicht, sondern besitzen Eigenschaften zur

Verbesserung der Viskosität des Speichels und somit auch das Mundtrockenheitsgefühl zu minimieren (12). Die Präparate enthalten Wasser, Carboxymethyl- oder Hydroxyethylcellulose, Muzine, Mineralien (z.B. Calcium, Phosphate, Fluoride), Geschmacksverstärker und Konservierungsmittel (z.B. Propyl- und Methylparaben) (12, 124). Speichelersatzmittel werden in verschiedenen Formen angeboten: Mundspüllösungen (MSL), Gele, Mundsprays und Tabletten (124, 125).

In der Literatur wird die Wirksamkeit der Substitute kontrovers diskutiert. In der Publikation Turner et al. (10) zeigen muzinhaltige Präparate im Vergleich zu carboxymethylcellulose-haltigen Substituten bessere visköse Eigenschaften, die dem natürlichen Speichel nahekomen und sich somit positiv auf die oralen Beschwerden auswirken können (10). Die Publikation von Sweeny et al. (126) widerlegt mit dem muzinhaltigen Salivaspray Saliva Orthana® die Tatsache, dass eine Besserung der Mundtrockenheit erzielt werden kann. Es wird keine signifikante Veränderung im Vergleich zur Placebogruppe wahrgenommen (126). Zudem zeigen Saliva Sprays, die Carboxymethylcellulose oder Xanthangummi enthalten, keine signifikanten Verbesserungen der Mundtrockenheit (12).

Ship et al. (127) untersuchten topische Präparate, die Olivenöl, Betain und Xylitol beinhalten. Diese verbesserten signifikant die uSFR und die Symptome der Xerostomie, wodurch die Patienten an Lebensqualität gewinnen konnten.

Speichelstimulantien erhöhen die SFR. Dabei wird empfohlen, die Geschmackswahrnehmung und die Mastikation kombiniert anzuregen (124, 125). Das Kauen von Kaugummi oder die Anwendung von Lutschtabletten wird somit durch Präparatzusätze wie Xylitol, Sorbitol und Chlorhexidin unterstützt (124, 125).

Zitronensäure- (125) und zuckerhaltige (12) Pastillen gelten als gute Stimulantien für die Erhöhung der Speichelproduktion, bergen aber eine hohe Karies- und Erosionsgefahr der Zähne (125). Daher sollten zuckerfreie Präparate angewendet werden, um die Zähne zu schützen und gleichzeitig die Mundschleimhaut zu benetzen (125). Zahnpasten und Gele mit hohem Fluoridgehalt wirken sich positiv auf das Mundtrockenheitsgefühl aus (124).

Die Kombination aus Stimulierung der Mastikation durch das Kaugummikauen, der Anwendung von Speichelersatzmitteln und weiteren Stimulantien bildet für Patienten eine gute Basis, um die Hyposalivation zu bewerkstelligen (12).

Systemische Sialogoga

Mithilfe von Medikamenten wird versucht, die Mundtrockenheit zu behandeln. Dabei werden Parasympathomimetika wie Pilocarpin und Cevimelin eingesetzt (10, 12, 125). Die Anwendung von Sialogoga sind nur sinnvoll, wenn funktionelles Speicheldrüsengewebe vorhanden ist (10, 12). Während Pilocarpin als nichtselektiver muskarinerg Agonist wirkt, besitzt Cevimelin eine höhere Affinität für M₃-Rezeptoren im Speicheldrüsengewebe (10, 12, 125). Aufgrund der höheren muskarinergen Affinität des Cevimelins ist eine geringere Inzidenz cholinergischer Nebenwirkungen zu verzeichnen (10). Cevimelin wird häufig bei Patienten nach Bestrahlung eingesetzt (125). Pilocarpin wird 3-mal täglich jeweils 5 bis 10 mg und Cevimelin 3-mal täglich je 30 mg für mindestens 3 Monate verabreicht (12). Bei beiden Substanzen gehören u.a. Erbrechen, Übelkeit, starkes Schwitzen und erhöhter Harndrang zu den häufigsten Nebenwirkungen (12, 125). Zudem sind beide Präparate für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, unkontrolliertem Asthma oder chronischen Pulmonarerkrankungen eingeschränkt einsetzbar (12, 125). Der Einsatz von Pilocarpin und Cevimelin ist bei multimorbiden Patienten somit erschwert möglich.

Weitere Medikamente wie Anetholtrithion und Yohimbin werden bei Hyposalivation und Xerostomie angewendet, wobei die derzeitige Literaturlage für deren Einsatz und Wirkung noch zu gering ist (12, 125). Yohimbin zeigt bei Patienten, die aufgrund von Einnahme trizyklischer Antidepressiva unter Hyposalivation leiden, eine Verbesserung der SFR. Yohimbin ist ein α_2 -Adrenozeptor-Antagonist (12, 125).

Alternative Therapiemöglichkeiten

Neben medikamentösen Optionen, die SFR zu erhöhen, gibt es weitere Therapiemöglichkeiten. Die intraorale elektrische Stimulation der Mukosa kann eine 3- bis 4-fache Steigerung der SFR erreichen (125), was bei schwerer Hyposalivation vielversprechend sein kann (12, 125). Die Elektrostimulatoren können in Form einer Zahnschiene oder oral als Implantat angebracht werden (125).

Akupunktur kann eine adjuvante Möglichkeit zur Verbesserung der Speichelproduktion sein infolge erhöhter Durchblutung der Glandula parotis. Die Studienlage diesbezüglich ist jedoch nicht gesichert (12).

Die hyperbare Oxygenierung kann nach strahleninduzierten Schäden der Speicheldrüsen eingesetzt werden, sofern funktionsfähiges Restgewebe vorhanden ist. Dabei atmet der Patient reinen Sauerstoff in einer Überdruckkammer ein, um eine Besserung

der Speicheldrüsenfunktionalität zu erzielen (122). Die Literaturlage ist hier ebenfalls gering und zeigt kontroverse Ergebnisse (122).

Kopf- und halsbestrahlte Patienten könnten präventiv von der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (intensity-modified radiotherapy) profitieren (12). Die Intensität der Strahlendosis wird innerhalb eines Bestrahlungsfeldes genau angepasst. Durch eine computertomographische 3D-Planung kann der Tumor genau markiert und bestrahlt werden, sodass das umliegende Gewebe geschont werden kann (122).

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Untersuchung wurde an Patienten durchgeführt, die an der Universitätsmedizin Mainz eine allogene HSZT erhielten. Als Kontrollgruppe dienten gesunde Probanden, die keine maligne Erkrankung hatten und keine Chemotherapie erhielten. Alle Probanden wurden ausführlich über den Untersuchungsablauf aufgeklärt und gaben vor Teilnahme an der Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis.

Insgesamt wurden 37 Probanden in die Studie eingeschlossen und in 3 Patientenkohorten (A, B und C) unterteilt. Patientenkohorte A und B umfassten insgesamt 27 Probanden, die aufgrund von malignen hämatologischen Erkrankungen eine allogene HSZT mit unterschiedlichen Konditionierungen erhielten. 10 Probanden stellten als Kohorte C das gesunde Kontrollkollektiv dar. Kohorte A bestand aus 13 Probanden, deren Veränderungen bezüglich der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und der Mundtrockenheit zu 4 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (U1 - U4) erfasst wurden:

- U1 vor HSZT (3 Wochen vor Start Konditionierung bis zur Konditionierung)
- U2 d+ 25 bis d+ 35
- U3 d+ 50 bis d+ 65
- U4 d+ 90 bis d+ 120

Das Patientenkollektiv B umfasste 12 Patienten, die einmalig nach allogener HSZT untersucht wurden, wobei die HSZT mindestens 100 Tage zurückliegen musste. Bei 2 Probanden (Nr. 16 und 21) dieser Kohorte lag die HSZT weniger als 100 Tagen zurück, weshalb diese gesondert betrachtet wurden.

Die hämatologischen Erkrankungen der Kohorten A und B werden wie folgt aufgeteilt:

1. AML, sekundäre akute myeloische Leukämie (sek. AML) und MDS
2. Akute lymphatische Leukämie (ALL)
3. Chronische myeloische Leukämie (CML) und Lymphome (NHL, HL, Mantelzell-Lymphom (MCL))
4. Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

Die Konditionierung der Patienten umfasste verschiedene Kombinationen aus Chemotherapie, teils in Verbindung mit Bestrahlungstherapie, und wurde in die folgenden Gruppen unterteilt:

Myeloablative Konditionierung (MAC)	Dosisreduzierte Konditionierung (MIC)	Reinduktionsregime/sequenzielles Konditionierungsregime (SR)
- Bu/Cy/ATG - TBI/VP16 - TBI/Cy	- Bu/Flu/ATG - Campath/Flu/Mel - Flu/Bu/Cy - Flu/BCNU/Mel - Flu/BCNU/Mel/ATG - Flu/ Mel/ Camp - Flu/Treo/ATG - TBI/ Flu/ATG	- Cytarabin/Mel/Flu/ATG/TBI - FLAMSA-TBI/Cy/ATG - Mel/Flu/ ATG/TBI - Mel/ Flu/ Treo - Mel/Flu/Treo/ATG

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Konditionierungsregime MAC, MIC und SR mit verschiedenen Kombinationen aus Chemotherapeutika und Bestrahlung. ATG = Antithymozytenglobulin, BCNU= Carmustin, Bu = Busulfan, Cy = Cyclophosphamid, FLAMSA = Kombination aus Flu, Cytarabin und Amsacrine, Flu = Fludarabin, Mel = Melphalan, Treo = Treosulfan, VP16 = Etoposid. Eigene Darstellung.

TBI	Non-TBI
- TBI/VP16 - TBI/Cy - TBI/ Flu/ATG - Cytarabin/Mel/Flu/ATG/TBI - FLAMSA-TBI/Cy/ATG - Mel/Flu/ATG/TBI	- Bu/Cy/ATG - Bu/Flu/ATG - Campath/Flu/Mel - Flu/Bu/Cy - Flu/BCNU/Mel - Flu/BCNU/Mel/ATG - Flu/ Mel/ Camp - Flu/Treo/ATG - Mel/ Flu/ Treo - Mel/Flu/Treo/ATG

Tabelle 2: Einteilung der Konditionierungsregime in TBI und Non-TBI. Eigene Darstellung.

Für die jeweiligen Kohorten wurden folgende Patientencharakteristika erfasst: das Geschlecht, das Alter bei Transplantation, die hämatologische Erkrankung, die Konditionierung vor HSZT und mögliche Vorbestrahlung (s. Tabellen 3 bis 5).

Patient	Geschlecht	Alter	Erkrankung	Vorbestrahlung	Konditionierung
1	m	38	HL	Hals	Campath/Flu /Mel
2	m	23	ALL	0	TBI/VP16
3	w	68	AML	0	Mel/Flu/Tresosulfan
4	w	65	MDS	0	Flu /BCNU/Mel/ATG
5	m	32	AML	0	Cytarabin/Mel/Flu/ATG, TBI
6	w	54	AML	0	Mel/Flu/ATG/TBI
7	m	59	AML	0	Mel/Flu/ATG, TBI
8	w	51	ALL	0	TBI/ Flu/ATG
9	w	68	sek. AML	0	Mel/Flu/Treo/ATG
10	m	55	AML	0	Mel/Flu/ATG/ TBI
11	m	56	AML	0	Flu/BCNU/Mel
12	m	24	AML	0	Mel/Flu/ATG/ TBI
13	m	33	AML	0	Mel/Flu/ATG/ TBI

Tabelle 3: Patientencharakteristiktabelle Kohorte A. Eigene Darstellung. m = männlich, w = weiblich. Eigene Darstellung.

Patient	Geschlecht	Alter	Erkrankung	Vorbestrahlung	Konditionierung
14	m	66	NHL	0	Flu/ Mel/ Camp
15	w	32	AML	0	FLAMSA-TBI/Cy/ATG
16	m	34	CML	0	Bu/Cy/ATG
17	w	55	AML	0	Flu/BCNU/Mel/ATG
18	w	60	NHL + MDS	0	Flu/Treo/ATG
19	w	59	Chronische MPN, sek. Myelofibrose	0	Bu/Flu/ATG
20	m	70	sek. AML	0	Mel/TBI/Flu/ATG
21	m	60	AML	0	Mel/TBI/Flu/ATG
22	m	53	AML	0	Mel/Flu/ATG/TBI
23	w	61	MDS	TBI für Auto-HSCT 2005	Campath/ Flu/ Mel
24	m	33	AML	ZNS	TBI/Cy
25	m	51	MCL	0	Flu/Bu/Cy
26	m	61	AML mit MDS-assoziierten Veränderungen	0	Mel/Flu/TBI/ATG
27	m	50	AML	0	Mel/Flu/ATG/TBI

Tabelle 4: Patientencharakteristiktabelle Kohorte B. Eigene Darstellung.

Patient	Geschlecht	Alter
28	w	21
29	w	54
30	w	23
31	w	56
32	w	22
33	m	34
34	m	18
35	m	35
36	m	41
37	m	29

Tabelle 5. Patientencharakteristiktabelle Kohorte C. Eigene Darstellung.

Die Patientenrekrutierung und -untersuchung erfolgte in der Abteilung für Hämatologie und medizinische Onkologie der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Alle Patienten, die in der Universität Mainz eine Allo-HSZT erhielten, konnten in diese Studie eingeschlossen werden, sofern sie über 18 Jahre alt waren. Ausreichende Deutschkenntnisse, eigenständige Geschäftsfähigkeit sowie zuletzt eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Studienteilnahme waren Voraussetzungen.

3.2 Untersuchungsablauf

Die Probanden wurden mit einem strukturierten Fragebogen über ihre subjektive Geschmacks- und Geruchswahrnehmung sowie über ein mögliches Bestehen einer Mundtrockenheit befragt. Zusätzlich zu den Patientenmerkmalen (s. Tabellen 3 bis 5) wurden die aktuelle Medikation und das Auftreten einer cGvHD an der Mundschleimhaut aus den Arztbriefen bzw. den Patientenakten entnommen und im Gespräch zusätzlich erfragt. Die Veränderungen des Geschmack- und Geruchssinnes wurden objektiv mithilfe eines medizinisch sowie wissenschaftlich validierten Verfahrens der Firma Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland erfasst. Die SFR wurde mithilfe eines Messröhrchens ermittelt.

3.3 Fragebogen

Der Fragebogen (s. Anhang Abbildung 53) wurde eigenständig erstellt. Dieser diente in erster Linie dazu, die subjektiven Einschätzungen der Probanden bezüglich der ei-

genen Geruchs-, Geschmackswahrnehmung und der Mundtrockenheit mit den objektiven Messverfahren in Relation zu setzen und auszuwerten (s. Kapitel 4). Hierbei wurde eine numerische Skala von 1 bis 10 verwendet, wobei 1 keine Geruchs- und Geschmacksstörung bzw. kein Vorhandensein einer Mundtrockenheit und 10 auf der Skala das Gegenteil bedeutete. Das Rauchverhalten, die Einnahme von bestimmten Medikamenten, mögliche auftretende Schmerzen beim Essen, Sprechen oder Zähneputzen und die Verwendung unterschiedlicher Mundspüllösungen wurden erfragt und aus den Patientenakten bzw. Arztbriefen entnommen.

3.3.1 Auswertung des Fragebogens

Wenn der Proband auf der numerischen Skala zwischen 1 bis 3 ankreuzte, wurde dies als normale Geruchs- und Geschmackswahrnehmung sowie ein normales Mundgefühl interpretiert. Hat der Studienteilnehmer 4 oder höher angegeben, so war dies als Störung im Geruchs-, Geschmackssinn und als Mundtrockenheit zu werten. Wie gut oder schlecht die Patienten ihre Geschmacksqualitäten süß, sauer, salzig und bitter einschätzten, wurde aufgenommen, jedoch nicht ausgewertet. Zur Auswertung des Fragebogens wurde jede Antwort sowie die Medikation mit Zahlen codiert (z.B. Raucher = 1, Nichtraucher = 0, Antibiotika = 5).

3.4 Sialometrie

Um eine mögliche vorhandene Mundtrockenheit des Patienten objektiv erfassen zu können, wurde die SFR (produzierter Speichel/Minute) ermittelt (Sialometrie) (128). Dazu wurden die uSFR und sSFR gemessen. Für die Durchführung der Sialometrie wurden eine Stoppuhr, ein skaliertes Messröhrchen und Zitronensäure benötigt. Der Patient sollte mindestens 1 Stunde vor Beginn der Sialometrie weder essen, trinken, rauchen noch Maßnahmen zur Mundhygiene durchführen (128). Für die Bestimmung der uSFR (= Ruhespeichel) wurde der Speichel ohne mechanische Bewegungen jede 30 Sekunden 5 Minuten lang in ein skaliertes Sammelgefäß expektoriert (1). Aus der Gesamtmenge des unstimulierten Speichels wurde jeweils die Fließrate in mL/min (1) sowie der seröse und muzinöse Anteil des Speichels ermittelt.

Am Ende der Testreihe (nach Geschmacks- und Geruchsprüfung) wurde die sSFR (= Reizspeichel) untersucht. Dazu wurde über einen Zeitraum von 5 Minuten jede 30 Sekunden eine verdünnte, 5%ige Zitronensäurelösung mithilfe eines Wattestäbchens auf

das seitliche Areal der Zunge appliziert (12, 116, 117) (s. Kapitel 2.6.4). Die hier angewendete Zitronensäurelösung wurde hergestellt, indem 5g Zitronensäure in Pulverform von Dr. Oetker auf 100 mL Mineralwasser in einem Becher aufgelöst wurden. Nach jedem Applizieren der Lösung wurde der produzierte Speichel in ein skaliertes Messröhrchen entleert. Wie bei der Ermittlung des Ruhespeichels wurde aus der Gesamtmenge des stimulierten Speichels sowohl die Fließrate in mL/min als auch der seröse und muzinöse Anteil errechnet. Die serösen bzw. muzinösen Anteile des Speichels wurden in der Auswertung jedoch nicht betrachtet (s. Kapitel 5.2).

3.5 Geschmackstest

Die Geschmacksprüfung wurde nach der Sialometrie mit Taste Strips von der Firma Burghart Messtechnik durchgeführt (94). Die Taste Strips sind 8 cm lange Filterpapierstreifen, die an einem Ende auf einer 2 cm² großen Fläche mit Schmecklösungen (süß, sauer, salzig, bitter) nach Mueller et al. (93) in 4 unterschiedlichen Konzentrationen imprägniert sind:

- süß:	0,05;	0,1;	0,2;	0,4 g/mL	Saccharose
- sauer:	0,05;	0,09;	0,165;	0,3 g/mL	Zitronensäure
- salzig:	0,016;	0,04;	0,1;	0,25 g/mL	Natriumchlorid
- bitter:	0,0004;	0,009;	0,0024;	0,006g/mL	Chinin-Hydrochlorid
- geschmacksneutrale Filterpapierstreifen ("Blanks")					



Abbildung 8: Darstellung eines Taste Strips der Firma Burghart Messtechnik GmbH. Modifiziert nach Sense Trading BV (MediSense 2022) (129).

Die Anwendung erfolgte nach Herstellerangaben wie folgt:

Für die Erfassung des Ganzmund-Schmeckvermögens wurden die Taste Strips vom Untersucher auf die Mitte der Zunge gelegt (93). Der Patient schloss daraufhin den Mund und bewegte den Streifen mit der Zunge hin und her, sodass sich die darin enthaltenen Substanzen im Speichel lösten (94). Der Streifen durfte gedreht und ein weiteres Mal auf die Zunge appliziert werden. Der Taste Strip blieb so lange mit der Zunge des Probanden in Kontakt, bis sich er sich für eine Geschmacksqualität oder für "keinen Geschmack" entschieden hat (94). Nach jedem Auflegen des Taste Strips war das Ausspülen des Mundes mit stillem (natrium- und mineralarmen) Wasser erforderlich, auch wenn ein geschmacksneutraler Streifen angeboten wurde. Nach Verwendung eines Teststreifens musste ein neuer Streifen verwendet werden (94).

Die Teststreifen wurden in einer pseudo-randomisierten Reihenfolge aszendierend von der geringsten zur höchsten Konzentration angeboten (94, 130). Die mit überschwelligem Schmeckstoffen imprägnierten Taste Strips dienten der Überprüfung des globalen Geschmackvermögens des Probanden (4, 93). Insgesamt wurden 16 Taste Strips genutzt, wobei Patienten maximal 4 Konzentrationen pro Geschmacksqualität erkennen konnten. 1 Stunde vor der Durchführung des Schmecktests sollte der Patient außer Wasser nichts trinken, essen, rauchen oder Mundhygiene betreiben (93, 94).

3.5.1 Auswertung des Geschmackstests

Für jeden richtig identifizierten Taste Strip wurde 1 Punkt vergeben. Maximal konnten je Geschmacksqualität 4 Punkte sowie maximal 16 Punkte für den gesamten Test erzielt werden. Die Blanko-Streifen werden in der Auswertung nicht berücksichtigt (93). Mithilfe der Taste Strips erfolgt eine quantitative Einstufung der Schmeckleistung des Probanden in eine Normo-, Hypo- und Ageusie (s. Kapitel 2.5.1).

Die Abgrenzung zwischen einer Normogeusie und Hypogeusie wurde in der Publikation von Mueller et al. durch den 10. Perzentilen-Wert in einer Untersuchungsgruppe von 69 gesunden Probanden (beide Geschlechter vertretend, Alter von 29-75 Jahren) festgelegt (93). Der Grenzwert zwischen einer Hypo- und Normogeusie liegt bei 9 richtig erkannten Teststreifen. Unterhalb 9 richtig identifizierter Taste Strips kann sowohl alters- als auch geschlechtsunabhängig von einer Hypogeusie gesprochen werden (93). Der 10. Perzentilen-Wert beschreibt auch die Normdaten für die einzelnen Schmeckqualitäten süß, sauer, salzig und bitter, die aus folgender Tabelle zu entnehmen sind:

Anzahl richtig identifizierter Streifen				
Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Gesamtscore
≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 1	≥ 9

Tabelle 6: Abgrenzung zwischen einer Normo- und Hypogeusie bei einzelnen Schmeckqualitäten und Gesamtschmeckwahrnehmung auf Werten der 10. Perzentile beruhend (siehe Text). Modifiziert nach Mueller et al. 2003 „Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated “taste strips” (93).

Im Durchschnitt schmecken gesunde Probanden 12,4 Taste Strips korrekt (93).

Im Ergebnisteil wird die Schmeckleistung der einzelnen Kohorten beleuchtet. Dabei wird in allen Kohorten die Differenzierung zwischen einer Hypo- sowie Normogeusie vorgenommen, die funktionelle Ageusie wird nicht betrachtet. Zudem wird eine Unterscheidung zwischen falsch identifizierten und nicht wahrgenommenen Taste Strips nicht vorgenommen, sondern mit 0 bewertet.

3.6 Riechtest

Die Untersuchung des Riechvermögens durch den sogenannten „Sniffin Sticks“ Test wurde im deutschsprachigen Raum entwickelt (131) und wird in diesem Gebiet bereits in vielen klinischen Studien eingesetzt (4). Die Anwendung der Sniffin Sticks wird von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Gustologie und Olfaktologie empfohlen (4).

Die Sniffin Sticks sind Riechstifte, die die Form von großen Filzstiften haben. Diese sind entweder mit 4 mL Duftstoff gefüllt oder mit 4 mL flüssigem, in Propylenglycol gelöst, Duftstoffen versetzt (51, 66). Die Sniffin Sticks haben blaue, rote und grüne Stiftenenden (s. Abbildung 9).

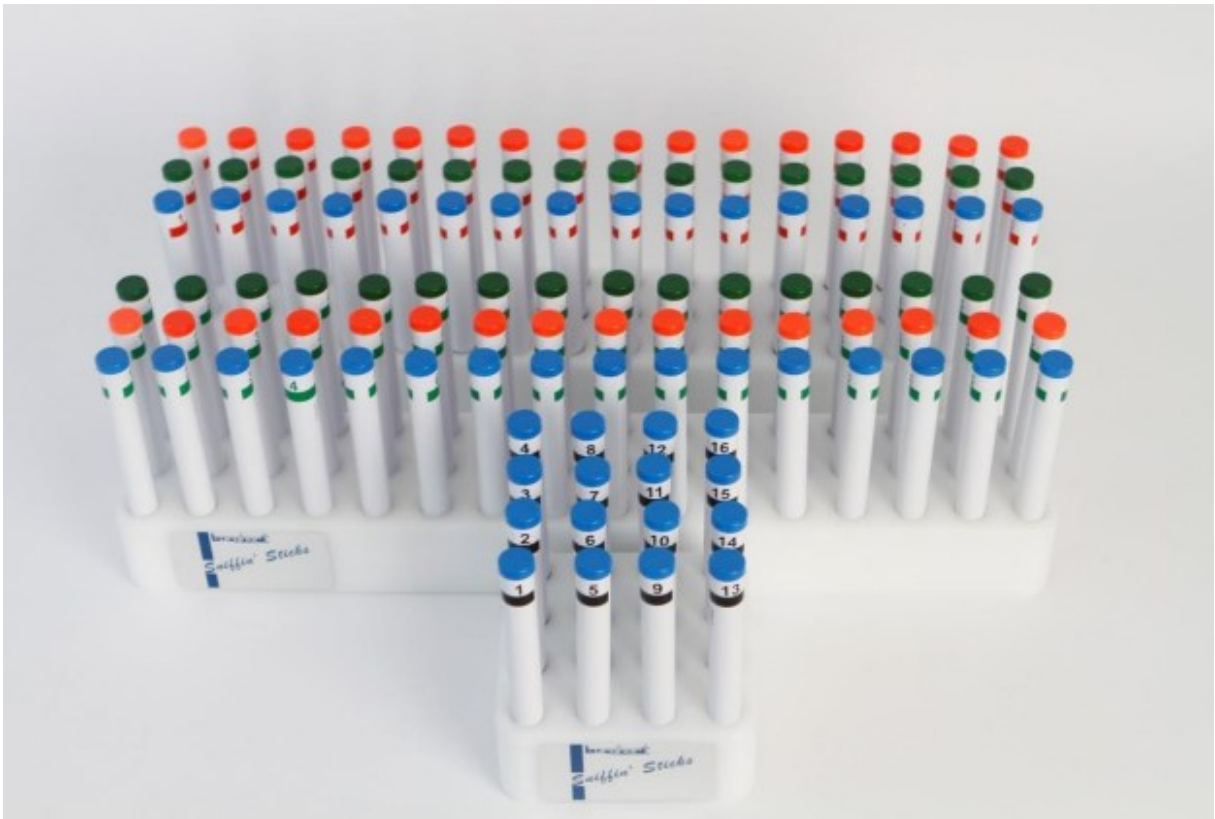


Abbildung 9: Sniffin' Sticks der Firma Burghart Messtechnik GmbH. Von oben nach unten: Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest. Aus Burghart Messtechnik GmbH 2017 „Gebrauchsanweisung Extended Test: Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest“ (132).

Der Geruchstest besteht aus 3 Teilen:

- Schwellentest für n-Butanol
- Diskriminationstest für überschwellige Düfte
- Identifikationstest für überschwellige Düfte

Bei jedem Probanden wurde mit dem Schwelltest begonnen, gefolgt von den anderen Tests.

Die Sniffin Sticks wurden in einem Abstand von ca. 2 cm ca. 5 Sekunden lang unter der Nase des Probanden mittig zwischen den Nasenlöchern gehalten (132). Der Patient trug während des Schwellen- und Diskriminationstests eine verdunkelte Brille (z.B. Schlafbrille o.ä.). Beim Identifikationstest war es für den Patienten nicht notwendig, die Schlafbrille zu tragen. Der Untersucher trug geruchlose Baumwollhandschuhe, um mit diesen den Riechstift zu halten. Die Testung fand in einem geruchsneutralen und gut belüfteten Raum statt. Die Messung sollte ungestört ablaufen. Zwischen den einzelnen Tests sollte ein Zeitraum von 3 bis 5 Minuten Pause für den Patienten eingehalten werden. Für die Einhaltung der zeitlichen Intervalle wurde eine Stoppuhr verwendet (132, 133). Außerdem sollte der Patient mindestens 30 Minuten vor den Messungen nichts anderes als Wasser getrunken haben (132).

3.6.1 Schwellentest

Durch den Schwellentest wird erfasst, ab welcher Konzentration der Proband einen Duft wahrnimmt (51, 52, 66). Der Schwellentest besteht aus 16 Stiftetriplets, d.h. aus 48 Riechstiften. Unter den 48 Stiften enthalten 16 eine absteigende Konzentration von n-Butanol, die jeweils mit Aqua conservans verdünnt sind (52, 134). Die restlichen 32 Riechstifte, die sogenannten Blanks, sind jeweils mit Phenylethanol präpariert (134). Jedes Stiftetriplett enthält jeweils 1 Stift mit n-Butanol, der rot versehene Target-Stift, und 2 Stifte mit dem Verdünnungsmittel mit jeweils blauem sowie grünem Stifende (132).

Die einzelnen Konzentrationen der Target-Stifte bilden 16 Verdünnungsstufen beginnend mit einer 4%igen Lösung. Mit jedem folgenden Stift halbiert sich die n-Butanol Lösung (134). Die Konzentrationen sind aus folgender Abbildung zu entnehmen:

Stift-Nr.	Konzentration
1	4 %
2	2 %
3	1 %
4	0,50 %
5	0,25 %
6	0,125 %
7	0,0625 %
8	0,03125 %
9	0,015625 %
10	78,13 ppm
11	39,06 ppm
12	19,53 ppm
13	9,77 ppm
14	4,88 ppm
15	2,44 ppm
16	1,22 ppm

Abbildung 10: Verdünnungsstufen n-Butanol beginnend mit 4%. Aus Burghart Messtechnik GmbH „Produktinformationsblatt Sniffin' Sticks“ (134).

Vor Beginn des Schwellentests wurde der Patient mit der höchsten Konzentration von n-Butanol des ersten Target Stiftes vertraut gemacht. Danach wurde dem Patienten jeweils ein Stiftetriplett angeboten. Der Proband sollte versuchen aus dem Stiftetriplett den Target-Stift herauszufinden. Bei der Durchführung des Tests sollte der Untersucher die 3 Stifte einer Verdünnungsreihe in der Hand halten. Die Darbietung der Sniffin' Sticks verfolgte bis zum Ende des Tests ein festgelegtes Muster (132):

Darbietung	Reihenfolge
1	rot – grün – blau
2	blau – rot – grün
3	grün – blau – rot
4	rot – grün – blau

Tabelle 7: Darbietung der Sniffn' Sticks in fester Reihenfolge. Modifiziert nach Burghart Messtechnik GmbH 2017 „Gebrauchsanweisung Extended Test: Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest“ (132).

Zu Beginn des Tests wurde der Startpunkt der Schwellenmessung ermittelt. Dazu wurden dem Patienten „Tripletts in Verdünnungen 16, 14, 12 usw. [...] angeboten“ (132), bis der Patient zwei Mal hintereinander Butanol der gleichen Verdünnungsstufe erkannt hat. Sobald eine Verdünnungsstufe nicht erkannt wurde, wechselte der Untersucher direkt zur nächsthöheren Konzentration. Der Patient musste sich für einen Stift entscheiden (= forced-choice-Verfahren) (132, 133). Die einzelnen Duftstoffe wurden mit dem Wort "Achtung" angekündigt (133). Zwischen jedem Tripletts sollten einige Sekunden liegen. Nachdem der Startpunkt (= erster Wendepunkt) festgelegt wurde, wurden dem Patienten die nächsthöheren Verdünnungen gereicht. Die Verdünnungsstufe, die der Patient nicht mehr 2-mal hintereinander richtig erkannt hat, war der 2. Wendepunkt. Für das Ermitteln des 3. Wendepunktes wurden dem Patienten die nächstniedrigeren Verdünnungen gereicht, bis der Patient eine Verdünnung 2-mal korrekt erkannt hat. Dieses Verfahren wurde so lange durchgeführt, bis 7 Wendepunkte ermittelt werden konnten. Der Schwellenwert errechnete sich aus dem Mittelwert der letzten 4 Wendepunkte (132) (s. Abbildung 11).

x: but/pea wurde erkannt -: but/pea wurde nicht erkannt

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

Abbildung 11: Beispielhafter Schwellentest mit 7 Wendepunkten. Der Schwellenwert beträgt hier 5,25. Aus Hummel, T. Sniffn' Sticks 2013 „Riechstifte-Bedienungsanleitung“ (133).

3.6.2 Diskriminationstest

Bei dem Diskriminationstest wurde untersucht, wie gut der Proband überschwellige Düfte voneinander differenzieren konnte (51, 52, 66). Es wurden 16 Stifetriplets angeboten, bei denen 2 Stifte gleich riechen und 1 anders. Hier ist der Target-Stift mit einer grünen Kappe versehen. Die Darbietung der Riechstifte erfolgte wie in Tabelle 7 beschrieben. Der Proband wurde gebeten, den anders riechenden Stift zu benennen. Auch hier war der Untersuchte einem forced-choice-Verfahren ausgesetzt (132). Zwischen jedem Triplet sollten einige Sekunden eingehalten werden.

3.6.3 Identifikationstest

Mithilfe des Identifikationstestes wurde die Fähigkeit des Probanden überprüft, alltägliche überschwellige Gerüche zu identifizieren. Insgesamt wurden 16 Gerüche angeboten. Der Proband musste sich in einem forced-choice-Verfahren pro Geruchsstift zwischen 4 Antwortmöglichkeiten entscheiden (132) (s. Abbildung 12).

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

Abbildung 12: Identifikationstest. Jeweils 4 Antwortmöglichkeiten pro Geruchsstift. Die hellen Felder stellen die tatsächlich enthaltenen Duftstoffe dar. Aus Burghart Messtechnik GmbH 2017 „Gebrauchsanweisung Extended Test: Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest“ (132).

3.6.4 Auswertung des Riechtests

Mithilfe der Sniffn' Sticks Testbatterie wurde eine quantitative Einstufung des Riechvermögens in die Normo-, Hyp- und Anosmie der Probanden untersucht. Die Terminologie der quantitativen Riechstörung wird in Kapitel 2.4.1 erläutert. Beim Schwellentest (S) konnte der Proband einen Score von 1 bis 16 erreichen. Für den Diskriminations- (D) und Identifikationstest (I) konnte jeweils ein Punktwert von 0 bis 16 erzielt werden. Die Summe aus den 3 Subtests, mit mindestens 1 und maximal 48 Punkten, wird als SDI-Wert bezeichnet (51, 52, 66).

In der Publikation Hummel et al. 2007 wird der Grenzwert zwischen einer Norm- und Hyposmie, ungeachtet des Geschlechts, durch die 10. Perzentile einer Untersuchungsgruppe von 16 bis 35-Jährigen festgelegt. Der Grenzwert zwischen einer Hyposmie und Normosmie beträgt hierbei 30,3 (52). Liegt der SDI-Wert ≤ 16 besteht eine funktionelle Anosmie, ansonsten ist der in die Studie eingeschlossene Proband hyposmisch. Liegt der SDI-Wert $> 30,3$, so wird der Patient als normosmisch betrachtet (52).

In dieser Studie werden im Ergebnisteil (s. Kapitel 4) die Riechleistungen der Probanden mithilfe der soeben genannten Werte analysiert.

3.7 Statistische Analyse

Die erhobenen Patientendaten sowie die Ergebnisse der Messungen bzgl. der SFR, der Geruchs- und Schmecktests wurden zunächst in Case Report Forms (s. Anhang Abbildung 55) gesammelt und danach in Tabellen des Programms Office Excel® 2016 erfasst. Die wesentlichsten Patientencharakteristika werden in den Tabellen 3 bis 5 des Kapitels 3.1 dargestellt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Prozentangaben, Minimal-, Maximal- sowie Mittelwerte für die Ermittlung von Geruchs-, Geschmacksstörungen und Mundtrockenheit in den einzelnen Patientenkohorten verwendet. Graphische Darstellungen zur Auswertung wurden mithilfe von Excel® Version 2016 erstellt und in Kapitel 4 beschrieben.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektive

4.1.1 Patientenkohorte A

Das Alter der 13 Patienten lag zum Zeitpunkt der HSZT zwischen 23 und 68 Jahren, mit einem medianen Alter von 45 Jahren.

Die Probanden verteilten sich auf 5 Personen < 45 Jahren (38 %) und 6 Personen zwischen 45 bis 65 Jahren (46 %). Der Rest (16 %) zeigte ein Alter von > 65 Jahren.

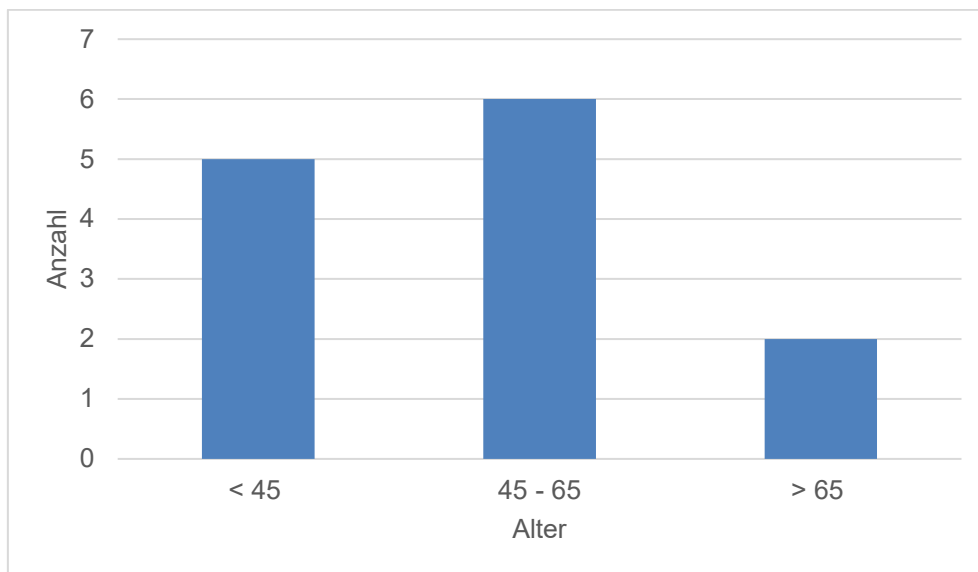


Abbildung 13: Altersverteilung in der Kohorte A (n = 13). Eigene Darstellung.

Insgesamt wurden 5 Frauen (38 %) und 8 Männer (62 %) untersucht.

8 TBI-konditionierte Patienten nahmen mit 62 % im Vergleich zu 5 Chemo-Patienten mit 38% den größeren Anteil ein. Patient Nr. 1 wurde als einziger (8 %) in diesem Kollektiv in der Halsregion vorbestrahlt.

In den beiden Konditionierungsgruppen haben 4 TBI-Probanden und 3 Chemo-Probanden die Untersuchungen vollständig durchgeführt, was jeweils 31 % und 23 % von der Gesamtteilnehmer ausmacht.

10 (77 %) der 13 Probanden waren an AML, sek. AML sowie an MDS erkrankt. Unter den restlichen 3 Probanden (23 %) waren 2 an ALL (15 %) und 1 (8 %) an HL erkrankt.

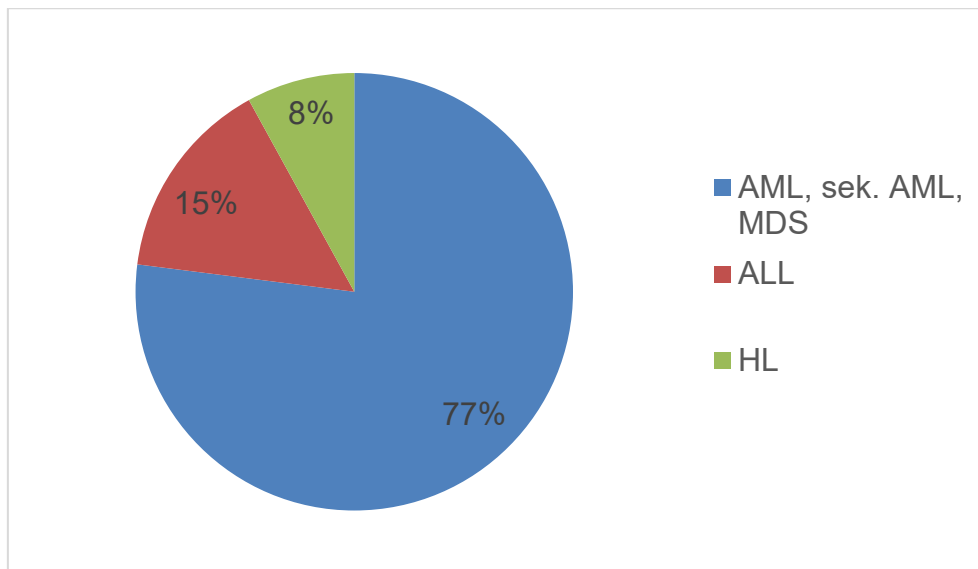


Abbildung 14: Verteilung hämatologischer Grunderkrankungen in der Kohorte A (n = 13). Eigene Darstellung.

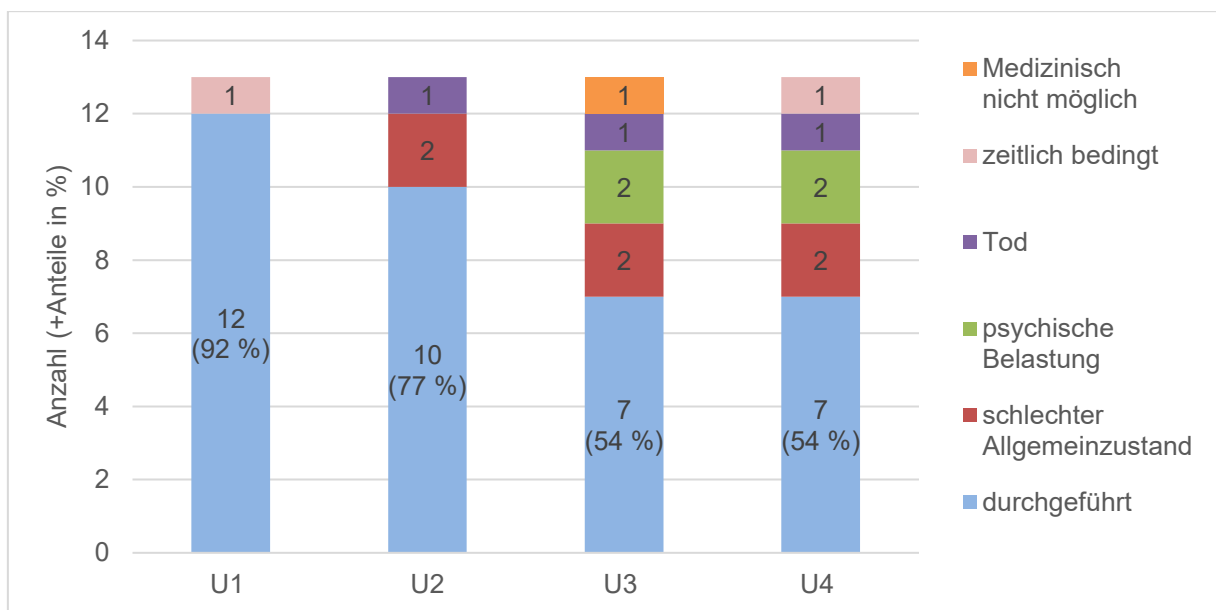


Abbildung 15: Teilnehmende Probandenzahl von U1 – U4. Abnehmende Teilnehmerzahl im Verlauf aufgrund verschiedener Ursachen. Aus Übersichtsgründen werden nur die Probanden prozentual dargestellt, die die Tests vollständig durchgeführt haben (hellblaue Balken). Eigene Darstellung.

Im obigen Diagramm (Abbildung 15) wird pro Untersuchungszeitpunkt die Anzahl der Probanden dargestellt, welche die Tests vollständig durchgeführt und wegen diverser Gründe abgebrochen haben. Es wird deutlich, dass die anfängliche Probandenzahl von 13 im Verlauf sinkt und die Ursachen für den Studienabbruch zunehmen.

Bereits zum U1 haben nur 12 Teilnehmer (92 %) die Studie durchgeführt, da bei 1 Probanden (8 %) die Tests aus Zeitgründen nicht beendet werden konnten. Zum U2 haben anteilig 77 % die Studie beendet, zum U3 und U4 jeweils nur zu 54 %. Es sei

erwähnt, dass im gesamten Verlauf nur 1 Person verstorben ist und es sich nicht zu verschiedenen Zeitpunkten um einen Todesfall handelt.

Der zeitlich bedingte Faktor ist so zu verstehen, dass die Probanden nicht zu einem anderen Zeitpunkt die Tests bzw. Teile der Tests beenden konnten, da diese nicht mehr zu den Zeiträumen der einzelnen Untersuchungszeitpunkten gepasst hätten.

Zu jedem Testzeitpunkt haben anteilig mehr Männer als Frauen die Untersuchungen vollständig beendet.

4.1.2 Patientenkohorte B

Im Patientenkollektiv B wurden 12 Patienten in der Nachsorge > 100 Tage nach allogener HSZT untersucht. Das mediane Alter der Teilnehmer betrug 51 Jahre, wobei der jüngste Teilnehmer ein Alter von 32 und der älteste ein Alter von 70 Jahren verzeichnet.

Es wird deutlich, dass die Probandenzahl der 45 bis 65-jährigen mit 8 Personen am höchsten war (66,6 %). Je 2 Patienten waren unter 45 Jahren (16,6 %) und 65 Jahren (16,6 %).

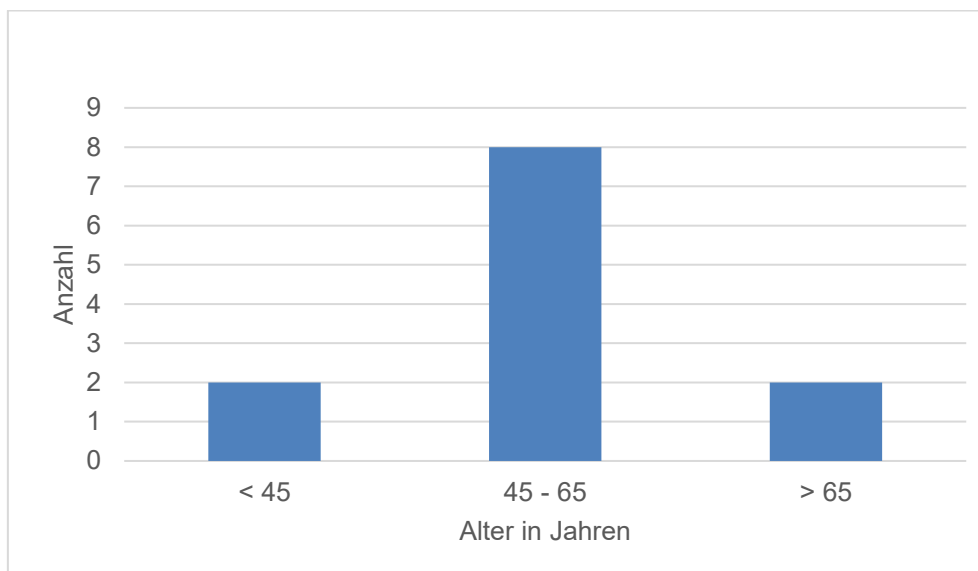


Abbildung 16: Altersverteilung in der Kohorte B (n = 12). Eigene Darstellung.

Mit einem Anteil von 7 (58 %) männlichen und 5 (42 %) weiblichen Probanden waren die Männer gegenüber den Frauen auch hier stärker vertreten.

6 (50 %) Patienten wurden einer TBI unterzogen, die andere Hälfte (50 %) hatte eine Chemotherapie. Es wurden 2 (16,6 %) Probanden vorbestrahlt. Patientin Nr. 23 wurde im Rahmen einer vorherigen Auto-HSZT durch TBI vorbestrahlt, während Proband Nr. 24 eine Vorbestrahlung am ZNS erhielt.

8 (67 %) von 12 Probanden waren an AML, sek. AML und MDS erkrankt. Die restlichen hämatologischen Entitäten verteilten sich auf 2 (17 %) Lymphompatienten (NHL und MCL), 1 (8 %) MPN-Patienten und 1 (8 %) NHL mit zusätzlicher MDS.

Proband Nr.16 hatten eine CML und Proband Nr. 21 eine AML.

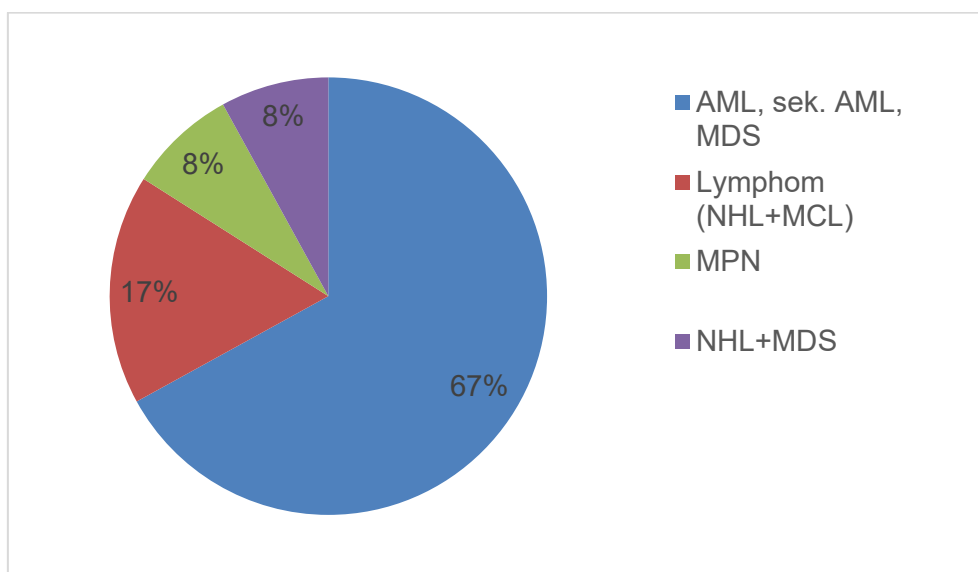


Abbildung 17: Verteilung hämatologischer Grunderkrankungen in der Kohorte B (n = 12). Eigene Darstellung.

Bis auf Patientin Nr. 19 haben alle Probanden dieser Kohorte die Tests vollständig ausgeführt. Durch den Todesfall der Patientin Nr. 19 war die Feststellung des Geruchsvermögens sowie die sSFR nicht möglich.

4.1.3 Patientenkohorte C

Als Kontrollkollektiv (Gruppe C) dienten 10 freiwillige gesunde Probanden, die nie eine Chemotherapie oder Bestrahlungstherapie im Kopf-Hals-Bereich erfuhren. Das Alter der Probanden lag zwischen 18 und 56 Jahren, was ein medianes Alter von 38 Jahren darstellt. Bis auf 2 Probanden (20 %) waren alle unter 45 Jahren (80 %).

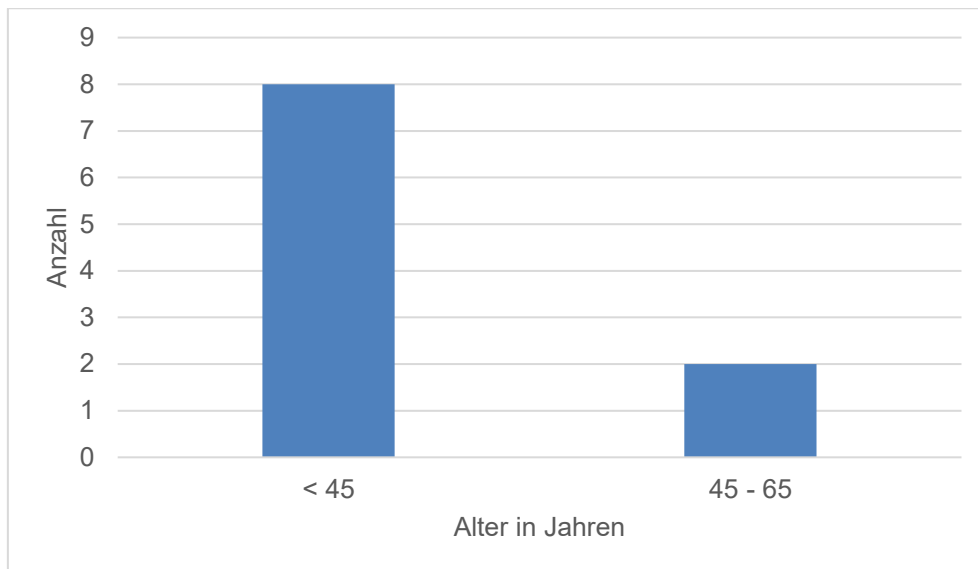


Abbildung 18: Altersverteilung in der Kohorte C (n = 10). Eigene Darstellung.

In der Gruppe C haben 5 (50 %) Männer sowie 5 (50 %) Frauen an der Studie partizipiert.

4.2 Auswertung des Fragebogen

4.2.1 Patientenkohorte A

		U1 (n = 13)	U2 (n = 11)	U3 (n = 7)	U4 (n = 8)
Raucher	Ja	3 (23 %)	2 (18 %)	2 (28 %)	2 (25 %)
	Nein	10 (77 %)	9 (82 %)	5 (72 %)	6 (75 %)
Schmerzen beim Essen	Ja	0 (0 %)	1 (9 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)
	Nein	13 (100 %)	10 (91 %)	7 (100 %)	7 (87,5 %)
Schmerzen beim Sprechen	Ja	0 (0 %)	1 (9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Nein	13 (100 %)	10 (91 %)	7 (100 %)	8 (100 %)
Schmerzen beim Zähneputzen	Ja	0 (0 %)	1 (9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Nein	13 (100 %)	10 (91 %)	7 (100 %)	8 (100 %)

Tabelle 8: Tabellarische Darstellung des Fragebogens der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Im Verlauf verändert sich der Anteil der Raucher geringfügig. Zum U2 ist der Raucheranteil am geringsten. Zum U2 gibt 1 Person (9%) Schmerzen beim Essen, Sprechen und Zähneputzen an. Zum U4 hat nur 1 Patient (12,5%) von 8 Schmerzen beim Essen.

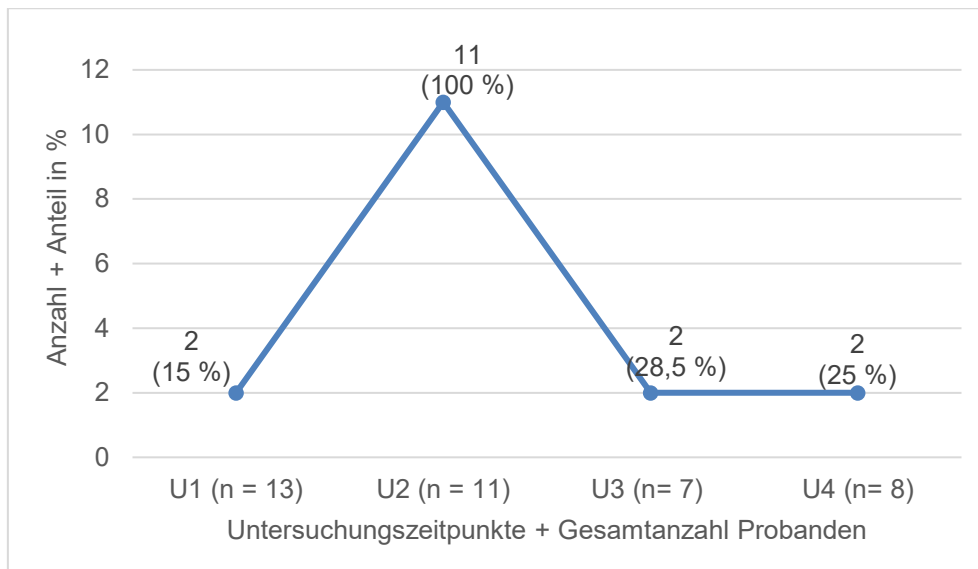


Abbildung 19: Eigeninitiatives Handeln der Probanden gegen Xerostomie in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

In der Abbildung 19 ist der Anstieg von U1 zu U2 klar erkennbar. Zum U2 handeln alle Probanden (100 %) aktiv gegen die Xerostomie. Das aktive Handeln der Patienten nimmt von U2 auf U3 um 71,5 % ab. Von U3 zu U4 verändert sich der Anteil kaum. Zum U1 geben beide Probanden an, vermehrt zu trinken. Zum U2 trinken 5 von 11 Probanden vermehrt. Jeweils 2 Probanden verwenden gegen die Mundtrockenheit eine MSL, kombinieren das Trinken mit einer MSL oder nutzen andere Hilfsmittel wie Salivaspray oder Lutschbonbons. Beim 3. Termin trinken beide Teilnehmer vermehrt. Zum U4 erhöht 1 Person die Trinkmenge, die andere verwendet weitere Hilfsmittel.

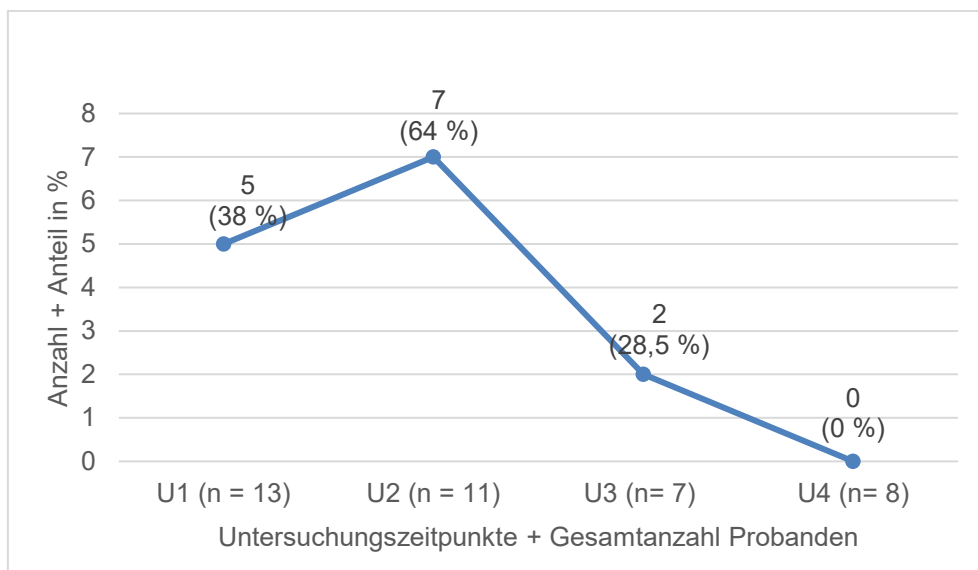


Abbildung 20: Anwender von Mundspüllösungen in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

In der Abbildung 20 wird deutlich, dass die Verwendung von MSL durch Probanden zum U2 signifikant am höchsten ist. Im Verlauf zeigt der Graph eine signifikante Abnahme der MSL verwendenden Probanden. Verglichen mit U2 benutzen zum U3 35,5 % weniger Probanden eine MSL. Zum U4 wird keine MSL mehr verwendet.

Laut ärztlichen Untersuchungen hat kein Proband zu einem Testzeitpunkt eine orale cGvHD entwickelt.

Medikament	U1 (n = 13)	U2 (n = 11)	U3 (n = 7)	U4 (n = 8)
Antidepressiva	0 (0 %)	3 (27 %)	2 (28,5 %)	3 (37,5 %)
Corticosteroide	0 (0 %)	3 (27 %)	1 (14 %)	1 (12,5 %)
Immunsuppressiva	0 (0 %)	11 (100 %)	7 (100 %)	5 (63 %)
Antimykotika	3 (23 %)	11 (100 %)	7 (100 %)	4 (50 %)
Antibiotika	4 (31 %)	9 (82 %)	7 (100 %)	8 (100 %)
Antihistaminika	0 (0 %)	1 (9 %)	1 (14 %)	1 (12,5 %)

Tabelle 9: Medikamenteneinnahme in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Es wird eine Auswahl an Medikamenten betrachtet (s. Tabelle 9), welche die Patienten im Verlauf eingenommen haben. Zum U1 werden nur 2 Medikamententypen, Antimykotika und Antibiotika, eingenommen. Jeder Teilnehmer (100 %) erhält zum U2 Immunsuppressiva und Antimykotika. Während die Anwendung von Immunsuppressiva und Antimykotika zum U4 sinkt, erhöht sich der Anteil der Antibiotika einnehmenden Teilnehmer zum U3 und U4 auf 100 %. Die Einnahme von Steroiden ist zum U2 fast doppelt so hoch wie zum U3. Antihistaminika werden ab U2 bis U4 jeweils nur von 1 Person eingenommen. Ab U2 werden Antidepressiva eingenommen, wobei der höchste Einnahmeanteil bei 37,5 % liegt.

4.2.1.1 Vergleich subjektiver und objektiver Veränderungen der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und Mundtrockenheit

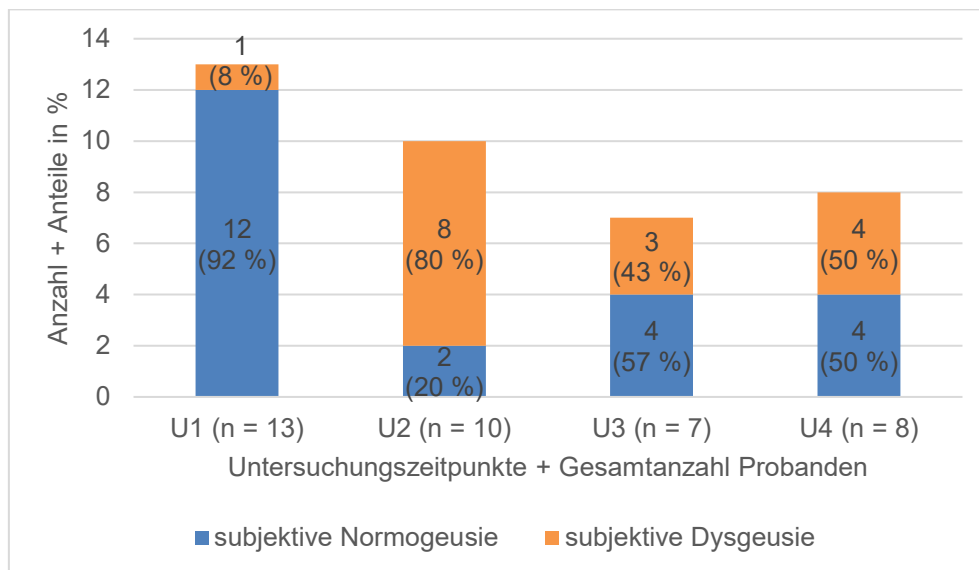


Abbildung 21: Gegenüberstellung subjektiver Wahrnehmung von Normo- und Dysgeusie in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

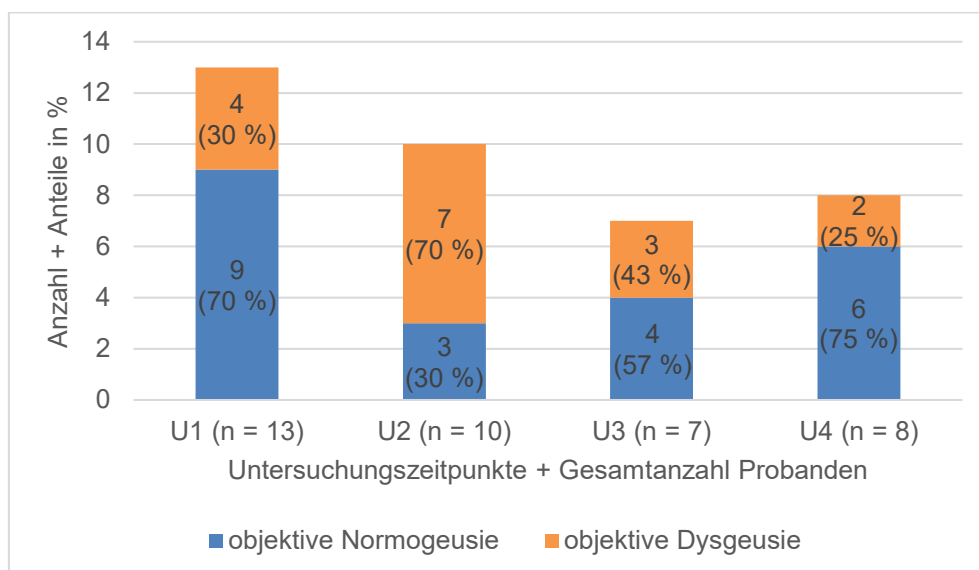


Abbildung 22: Gegenüberstellung objektiver Ermittlung von Normo- und Dysgeusie in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Aus den Abbildungen 21 und 22 ist zu entnehmen, dass sich zum U1 mehr Probanden subjektiv als normalschmeckend einstufen als objektiv gemessen wurde. Objektiv ermittelt leiden insgesamt 22 % mehr Probanden an einer Dysgeusie. Zum U2 deckt sich die subjektive Einschätzung der Probanden nahezu mit den objektiven Testergebnissen. Es ist deutlich, dass im Verlauf zum U2 mit 7 (70 %) von 10 Probanden die

höchste Anzahl der an einer Geschmacksstörung betroffenen Personen vorzufinden ist. Zum U3 decken sich die gustatorischen Selbsteinschätzungen mit den objektiven Messungen. Zum U4 haben sich die Probanden schlechter eingeschätzt als objektiv ermittelt wurde. Während nur 2 (25 %) Probanden objektiv eine Geschmacksstörung haben, empfinden doppelt so viele eine verminderte Schmeckleistung.

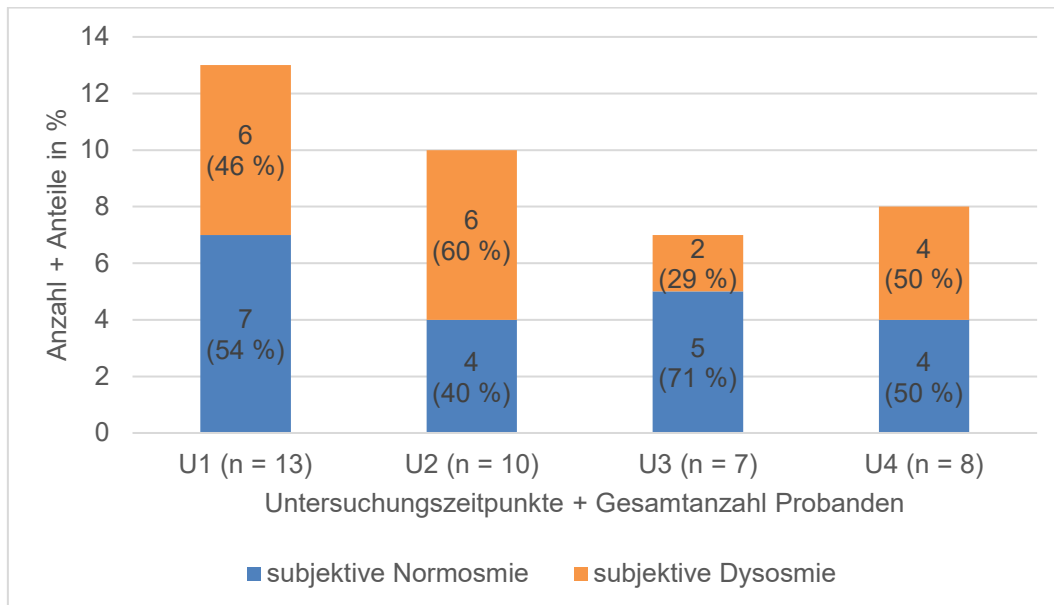


Abbildung 23: Gegenüberstellung subjektiver Wahrnehmung von Normo- und Dysosmie in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

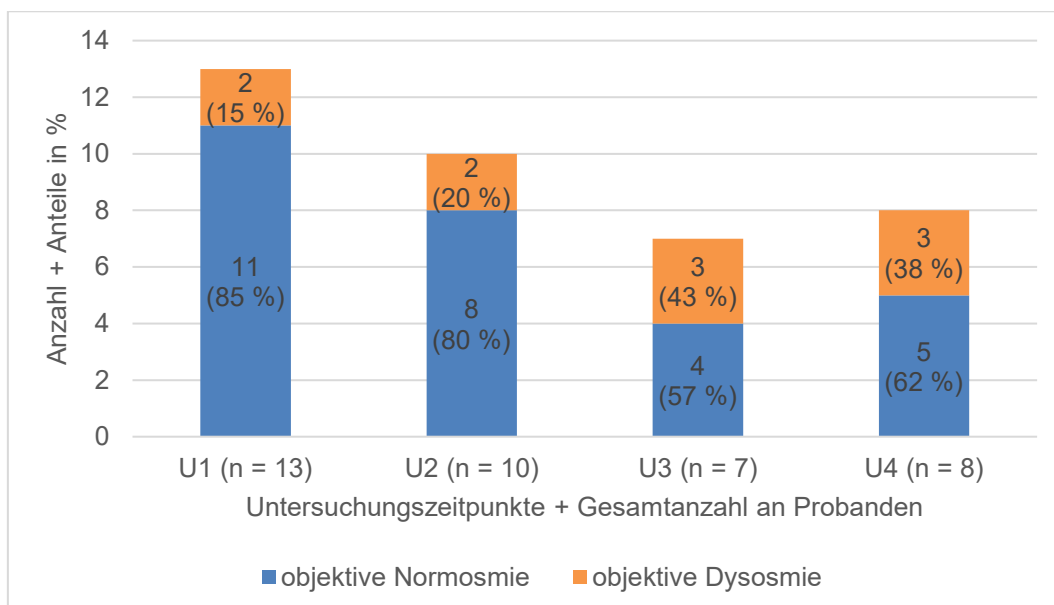


Abbildung 24: Gegenüberstellung objektiver Ermittlung von Normo- und Dysosmie in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Beim Riechtest weichen zum U1 und U2 die subjektive Selbsteinschätzung und die objektiven Ergebnisse am stärksten voneinander ab. Während zum U1 nur 2 (15 %) objektiv eine verminderte Geruchsleistung vorweisen, geben 6 (46 %) Patienten an eine Geruchsstörung zu haben. Zum U2 zeigen die Ergebnisse des Sniffn' Sticks Tests, dass anteilig 40 % weniger Teilnehmer an einer Dysosmie leiden als zuvor subjektiv eingeschätzt wurde. Die letzten beiden Untersuchungsstermine zeigen kaum Differenzen in der Selbstbeurteilung und der objektiven Messung.

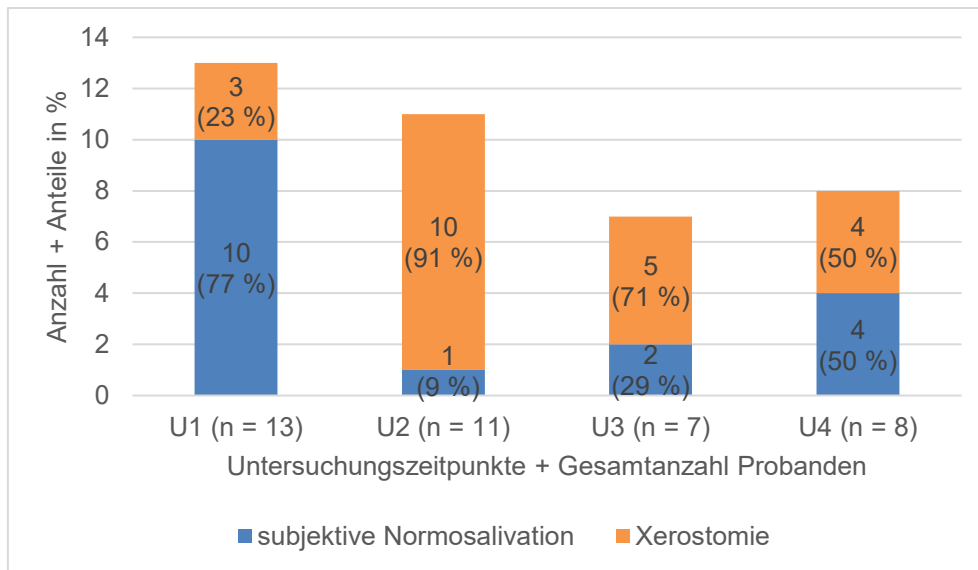


Abbildung 25: Gegenüberstellung subjektiver Wahrnehmung von Normosalivation und Xerostomie der uSFR in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

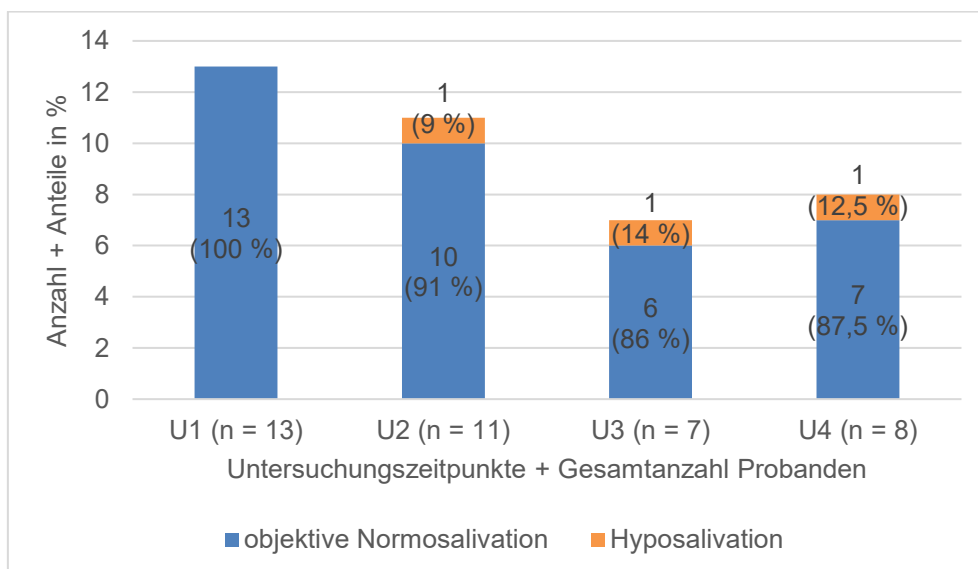


Abbildung 26: Gegenüberstellung objektiver Ermittlung von Normo- und Hyposalivation der uSFR in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Mit Ausnahme des U1 weichen bei der Ermittlung der uSFR die Selbsteinschätzung und die objektive Messung bei allen Terminen stark voneinander ab. Die stärkste Differenz zwischen der Xerostomie, und der objektiv ermittelten Hyposalivation ist am U2 festzustellen. Während nur 1 (9 %) von 11 Personen objektiv mit einer Hyposalivation eingestuft wurde, haben hingegen 10 (91 %) eine Xerostomie angegeben. Die Ergebnisse zum U3 und U4 divergieren im Vergleich zu U2 in abgeschwächter Form. Wichtig zu erwähnen ist, dass vom U2 bis U4 jeweils nur 1 Person von einer Hyposalivation betroffen ist.

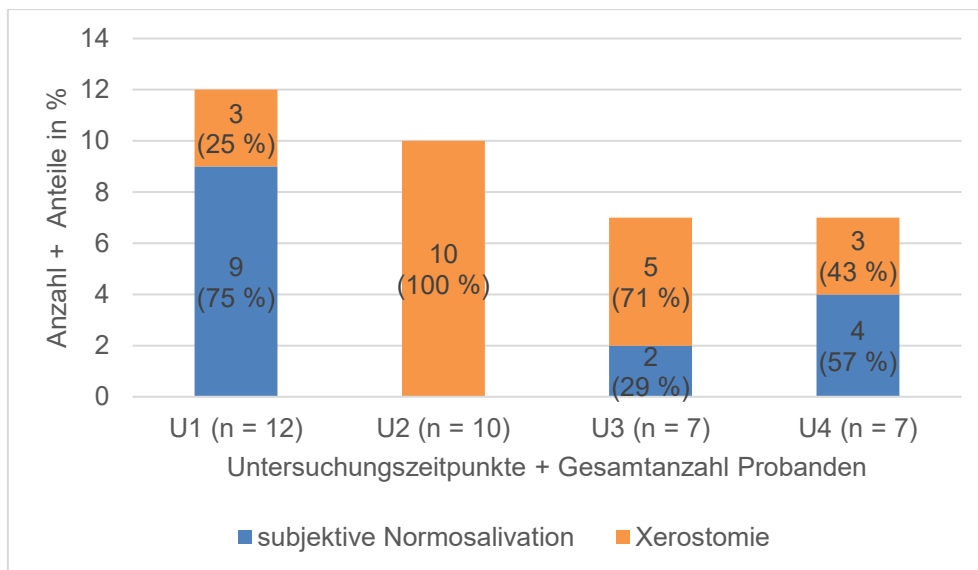


Abbildung 27: Gegenüberstellung subjektiver Wahrnehmung von Normosalivation und Xerostomie der sSFR in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

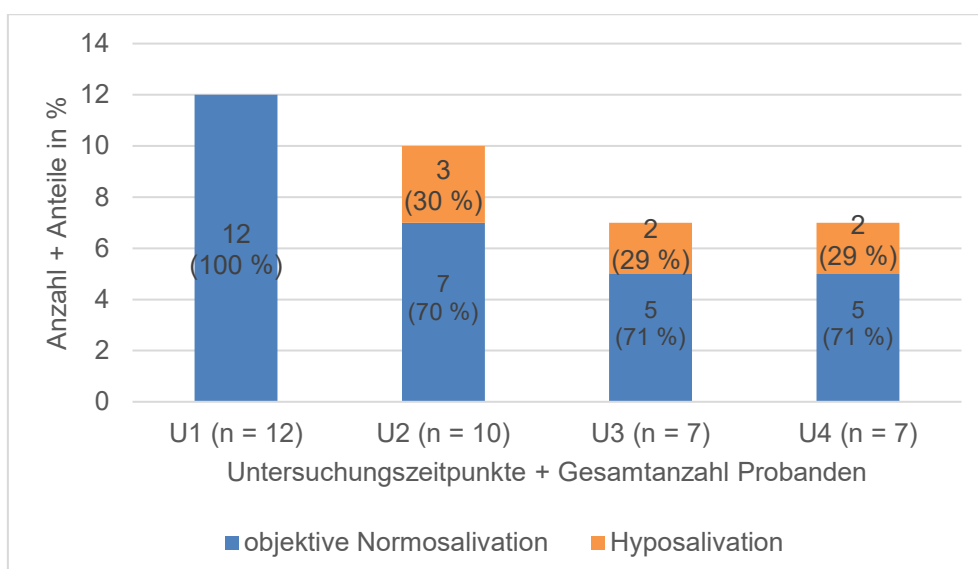


Abbildung 28: Gegenüberstellung objektiver Ermittlung von Normo- und Hyposalivation der sSFR in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Die Ergebnisse des sSFR-Tests ähneln denen des uSFR-Tests. Zum U1 war kein Proband (0 %) hyposaliv, dennoch haben 3 (25 %) das Gefühl im stimulierten Zustand einen trockenen Mund zu haben. Auch bei diesem Test ist die Differenz zwischen einer Xerostomie und einer Hyposalivation zum U2 am stärksten. Alle 10 Probanden (100 %) empfinden ihren Mund als trocken, wobei nur 3 Teilnehmer (30 %) eine messbare Hyposalivation aufweisen. Zum U3 verhalten sich die subjektiven und objektiven Abweichungen ähnlich zum U2, sind jedoch etwas abgeschwächt. Zum letzten Termin konvergieren die Ergebnisse der objektiven Messungen und der subjektiven Selbsteinschätzungen. Zum U3 und U4 haben jeweils 2 (29 %) Probanden eine messbare Hyposalivation.

Aufgrund der sich im Untersuchungsverlauf ändernden Probandenzahl werden von Kapitel 4.2.1.2 bis einschließlich Kapitel 4.2.1.5 die Korrelationen aus Übersichtsgründen nur in totalen Zahlen angegeben.

4.2.1.2 Abhängigkeit der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und der Mundtrockenheit von der Medikation

In Tabelle 9 in Kapitel 4.2.1 wird die Medikamenteneinnahme der Probanden tabellarisch aufgeführt. Im Folgenden werden die Veränderungen der Geruchs-, Geschmackswahrnehmung und der SFR in Abhängigkeit von einzelnen Medikationen betrachtet:

Es kann keine Korrelation zwischen der Corticosteroideinnahme und der sensorischen Veränderungen bzw. Mundtrockenheit hergestellt werden aufgrund der zu geringen Probandenanzahl.

Auch die Einnahme von Antihistaminika ab U2 bis U4 von jeweils 1 Patienten lässt keinen Zusammenhang zu. Aufgrund der Tatsache, dass zum U2 und U3 alle Probanden Immunsuppressiva, Antibiotika und Antimykotika einnehmen, ist eine getrennte Betrachtung bezüglich Veränderungen der SFR, gustatorischen und olfaktorischen Wahrnehmung nicht möglich.

1 Probandin (Nr. 9) nimmt von U2 bis U4 Antidepressiva ein und zeigt bei der uSFR sowie sSFR eine Hyposalivation. Eine weitere Probandin (Nr. 6) zeigt zum U4 bei der Einnahme von Antidepressiva eine Hyposalivation in der sSFR. Die Anzahl von 2 hy-

posativen Probanden ist zu gering, um eine sichere Aussage über Antidepressiva bedingte Mundtrockenheit zu tätigen.

Von 3 Probanden, die zum U2 Antidepressiva zu sich nehmen, hat 1 Proband (Nr. 13) den Geschmackstest abgebrochen. Die anderen beiden Probanden (Nr. 9 + 12) sind hypogeusisch. Zum U3 ist nur 1 Probandin (Nr. 9) hypogeusisch, welche auch zum U4 als alleinige Person eine Hypogeusie aufweist. Da nur 1 Probandin (Nr. 9) vom U2 bis U4 durchgehend eine Hypogeusie aufweist, kann keine sichere Aussage über die Wirkung von Antidepressiva getätigt werden.

Es fällt auf, dass im Vergleich zu allen anderen Studienteilnehmern 1 Proband (Nr. 12) zum U2 salzig gar nicht identifizieren kann und 1 andere Teilnehmerin (Nr. 9) zum U4 die Schmeckqualität süß gar nicht mehr erkennt. Ob dies an der Einnahme der Antidepressiva liegt, ist aufgrund der geringen Anzahl nicht nachweisbar.

Bei der Ermittlung der Geruchsleistung tritt bei Probandin Nr. 9 ab U3 eine Hyposmie auf. Zum U4 ist 1 weitere Probandin (Nr. 6) hyposmisch. Auch hier kann kein Zusammenhang zwischen der verminderten Geruchsleistung und der Antidepressiva-Einnahme festgestellt werden.

Der Einfluss von Antibiotika sowie Antimykotika auf die veränderte SFR und sensorische Wahrnehmung kann zum U1 aufgrund der geringen Teilnehmeranzahl nur vermutet werden. Zum U1 sind alle Probanden im uSFR und sSFR normosaliv, wodurch kein negativer Einfluss durch Antibiotika und Antimykotika erkennbar ist.

Unter den Antibiotika sowie Antimykotika einnehmenden Probanden haben zum U1 nur 2 Personen (Nr. 6 und Nr. 8) eine messbare Hypogeusie.

Dadurch, dass alle Teilnehmer von U2 bis U4 verschiedene Medikamente einnehmen, ist eine isolierte Betrachtung von Antibiotika sowie Antimykotika hinsichtlich Veränderungen in der sensorischen Wahrnehmung und SFR nicht sinnvoll.

4.2.1.3 Abhängigkeit der Geschmackswahrnehmung und der Mundtrockenheit von einer oralen cGvHD

Da kein Verlaufspatient eine orale cGvHD entwickelt hat, kann die orale cGvHD nicht mit den Veränderungen der Geschmackswahrnehmung sowie der Speichelproduktion in Korrelation gebracht werden.

4.2.1.4 Abhängigkeit der Geschmackswahrnehmung vom Auftreten einer Mundtrockenheit

Aufgrund der Tatsache, dass bei der Ermittlung der uSFR vom U2 bis U4 jeweils nur 1 Proband eine Hyposalivation hat, kann keine Abhängigkeit der Geschmackswahrnehmung vom Auftreten einer Mundtrockenheit hergestellt werden.

Auch ist die Anzahl von 2 hyposaliven Probanden in der sSFR für eine Korrelationsbetrachtung zu gering.

4.2.1.5 Korrelation oraler Schmerzen mit Mundtrockenheit

Jeweils nur 1 Proband bei U2 und U4 gibt an, Schmerzen im Mundbereich zu haben, wodurch die Wechselbeziehung mit diesem Aspekt nicht sinnvoll analysiert werden kann.

4.2.2 Patientenkohorte B

		Kohorte B n = 12
Raucher	Ja	2 (16,6 %)
	Nein	10 (83,3 %)
Schmerzen beim Essen	Ja	2 (16,6 %)
	Nein	10 (83,3 %)
Schmerzen beim Sprechen	Ja	0 (0 %)
	Nein	12 (100 %)
Schmerzen beim Zähneputzen	Ja	0 (0 %)
	Nein	12 (100 %)
Verwendung von MSL	Ja	6 (50 %)
	Nein	6 (50 %)

Tabelle 10: Tabellarische Darstellung des Fragebogens der Kohorte B. Eigene Darstellung.

In der Nachsorgegruppe sind 2 von 12 Probandinnen (16,6 %) Raucher. Während 2 Personen Schmerzen beim Essen verspüren (16,6 %), wird von keinem Probanden (0

%) angegeben, Schmerzen beim Sprechen oder Zähneputzen zu haben. Die Hälfte der Teilnehmer (50 %) wenden eine MSL an.

8 von 12 (66,6 %) der befragten Teilnehmer handeln aktiv gegen ihre Xerostomie. Aus Tabelle 11 ist zu entnehmen, mit welchen Mitteln sie dies tun. Es wird deutlich, dass die meisten Teilnehmer vermehrt trinken.

	Anzahl der Teilnehmer n = 8
Erhöhen der Trinkmenge	4 (50 %)
Verwendung von MSL	1 (12,5 %)
Kombination Erhöhung Trinkmenge + Verwendung von MSL	1 (12,5 %)
Anderes (z.B. Salivaspray, Lutschen von Bonbons)	2 (25 %)

Tabelle 11: Eigeninitiatives Handeln der Probanden gegen Xerostomie in der Kohorte B. Eigene Darstellung.

Laut ärztlichen Untersuchungen sind 4 (33,33 %) von 12 Probanden an einer oralen cGvHD betroffen.

Medikament	n = 12
Antidepressiva	3 (25 %)
Corticosteroide	5 (42 %)
Immunsuppressiva	3 (25 %)
Antimykotika	4 (33,3 %)
Antibiotika	8 (66,6 %)
Antihistaminika	3 (25 %)
Keine relevanten	2 (16,6 %)

Tabelle 12: Medikamenteneinnahme in der Kohorte B. Eigene Darstellung

Die Medikamenteneinnahme verteilt sich anteilig am stärksten auf Antibiotika, gefolgt von Steroiden und Antimykotika.

Antidepressiva, Immunsuppressiva sowie Antihistaminika werden zu gleich hohen Anteilen (25 %) eingenommen.

4.2.2.1 Vergleich subjektiver und objektiver Veränderungen der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und Mundtrockenheit

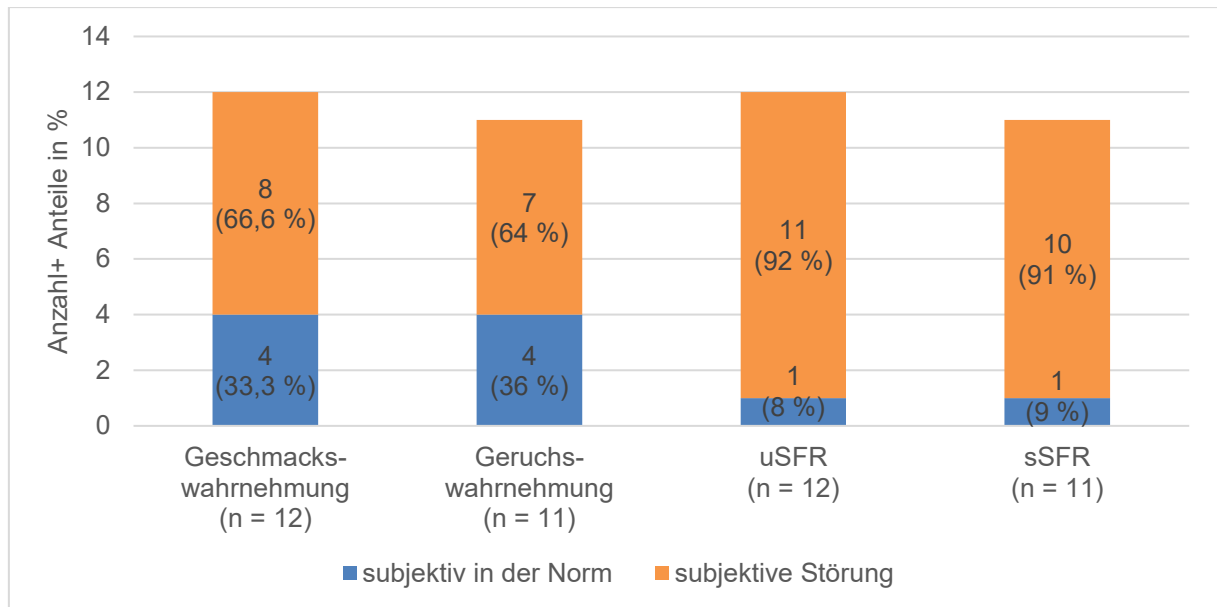


Abbildung 29: Gegenüberstellung subjektive Normalwahrnehmung und subjektiv empfundene Störung in Bezug auf Geschmack, Geruch und SFR in der Kohorte B. Eigene Darstellung.

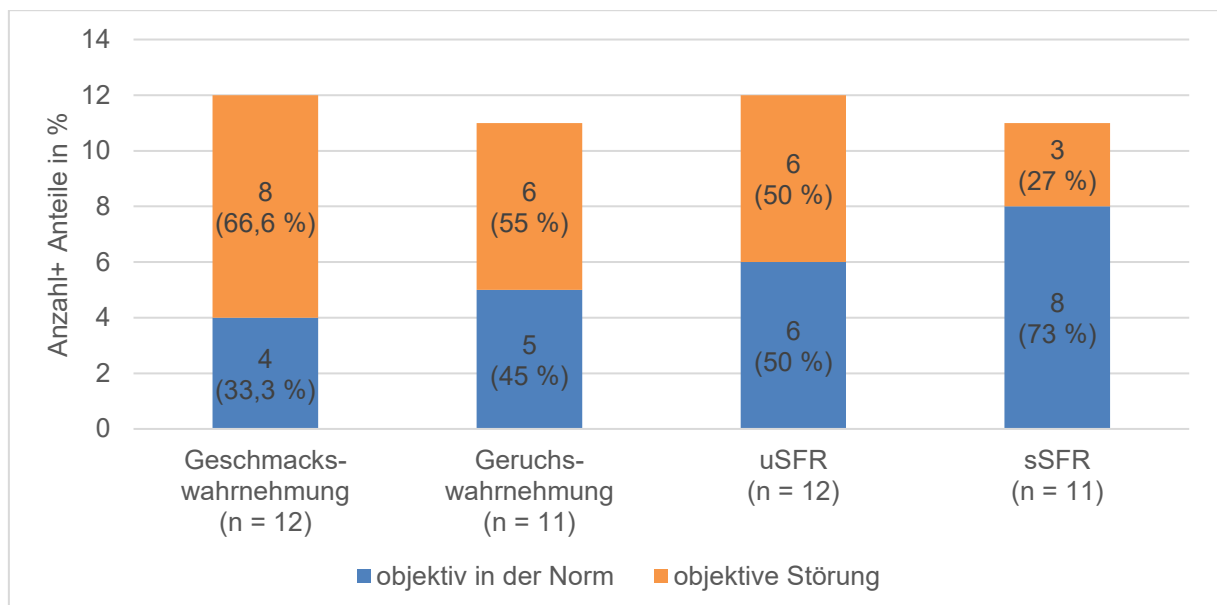


Abbildung 30: Gegenüberstellung objektiv ermittelter Normalwahrnehmung und objektiv ermittelter Störung in Bezug auf Geschmack, Geruch und SFR in der Kohorte B. Eigene Darstellung.

Im Schmecktest decken sich die Selbsteinschätzungen mit den objektiven Messungen. Das subjektive Empfinden und die objektiven Ergebnisse in der Geruchsleistung sind nahezu identisch. In der Sialometrie divergiert die Selbsteinschätzung stark von den tatsächlichen Messungen. In der uSFR haben sich 11 (92 %) der Probanden selbst mit einer Xerostomie eingestuft, während nur 6 (50 %) Teilnehmer eine messbare Hyposalivation aufweisen. Im sSFR-Test haben 10 Probanden (91 %) eine Xerostomie, wobei bei nur 3 Teilnehmern (27 %) eine Hyposalivation festgestellt werden konnte.

4.2.2.2 Abhängigkeit der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und der Mundtrockenheit von der Medikation

Dadurch, dass die Nachsorgepatienten verschiedene Medikamentenkombinationen erhalten, kann nur die Einnahme von Antidepressiva als einziges unterscheidendes Medikament betrachtet werden.

Bei der uSFR haben 2 (66,6 %) der 3 Antidepressiva einnehmenden Probanden (Nr. 19 + 25) eine Hyposalivation. Die Probandenanzahl von 2 hyposaliven Probanden ist zu gering, um eine sichere Aussage über Antidepressiva bedingte Mundtrockenheit zu tätigen. In der sSFR ist keiner der Probanden (0 %) hyposaliv, wobei Probandin Nr. 19 durch den Todesfall weder am sSFR-Test noch am Geruchstest teilnehmen konnte.

In der Ermittlung der Gesamtschmeckleistung zeigt 1 (33 %) Proband (Nr. 14) mit nur 2 richtig erkannten Taste Strips eine stark eingeschränkte gustatorische Wahrnehmung. Die Dysgeusie eines Probanden kann keine Aussage über die Antidepressiva bedingte Geschmacksbeeinträchtigung geben.

Die Geruchsleistung von 2 Probanden (Nr. 14 + 25) stellt sich als vermindert dar. Während 1 Proband (Nr. 14) als hyposmisch identifiziert wird, stellt sich beim anderen (Nr. 25) eine Anosmie heraus. Bei solch einer geringen Anzahl kann auch hier die Antidepressiva-Medikation nicht mit der Veränderung des Riechsinnes korreliert werden.

4.2.2.3 Abhängigkeit der Geschmackswahrnehmung und der Mundtrockenheit von einer oralen cGvHD

Von den 4 Teilnehmern, die eine cGvHD entwickelt haben, sind 1 (25 %) normogeusisch und 3 (75 %) hypogeusisch.

Auffällig ist, dass der Schmeckstoff salzig von allen 3 hypogeusischen Probanden falsch oder nicht identifiziert wurde (= 0 Punkte). Anhand der geringen Probandenan-

zahl kann vermutet werden, dass eine orale cGvHD die Geschmackswahrnehmung beeinträchtigen kann.

Bei beiden SFR-Tests hat die Hälfte (50 %) der Probanden mit oraler cGvHD eine Hyposalivation an den Tag gelegt. Auch hier kann die Abhängigkeit der Mundtrockenheit von einer oralen cGvHD nur vermutet werden.

Die 2 Probanden, die im Fragebogen Schmerzen im Mundraum angegeben haben, leiden an einer oralen cGvHD. Ob diese Verbindung häufig besteht, kann durch die gering untersuchte Probandenzahl nicht bestätigt werden.

Interessant ist, dass alle Teilnehmer mit oraler cGvHD eine MSL nutzen.

4.2.2.4 Abhängigkeit der Geschmackswahrnehmung vom Auftreten einer Mundtrockenheit

Von den 8 dysgeusischen Probanden haben 3 (37,5 %) zusätzlich eine verminderte SFR. Diese 3 Probanden zeigten in der uSFR eine Hyposalivation, unter denen 2 Personen zusätzlich in der sSFR eine Hyposalivation aufweisen.

1 (16,6 %) weitere Person, die nur in der sSFR eine Hyposalivation zeigte, hat eine stark verminderte Geschmackswahrnehmung.

Die Abhängigkeit zwischen der Geschmackswahrnehmung vom Auftreten einer Mundtrockenheit kann an dieser Stelle nur vermutet werden.

4.2.2.5 Abhängigkeit der Speichelfließrate von der Verwendung einer MSL

Unter 6 MSL verwendenden Probanden haben insgesamt 3 Probanden (50 %) in der uSFR eine Hyposalivation. 2 dieser Probanden zeigen sowohl in der uSFR als auch in der sSFR eine Hyposalivation.

Ein Zusammenhang zwischen einer positiven Veränderung der SFR und der Verwendung einer MSL kann durch 3 normosalive Probanden nicht bestätigt werden.

4.2.2.6 Korrelation oraler Schmerzen mit Mundtrockenheit

Aufgrund der Tatsache, dass nur 2 von 12 (16,6 %) Probanden orale Schmerzen angeben und unter diesen 1 (8 %) einen trockenen Mund aufweist, kann keine Korrelation zwischen diesen Aspekten getätigt werden.

4.2.3 Patientenkohorte C

Unter den 10 gesunden Teilnehmern finden sich 2 Raucher (20 %), worunter 1 Person einen langjährigen Nikotinabusus aufweist und der andere ein gelegentlicher Wasserpfeifenraucher ist.

Keiner gibt an, Schmerzen in der Mundhöhle zu haben. Anteilig verwenden 4 der Probanden (40 %) eine MSL. Nur 1 Probandin (10 %) nimmt als relevantes Medikament langfristig Cortison ein.

4.2.3.1 Vergleich subjektiver und objektiver Veränderungen der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und Mundtrockenheit

In beiden Speicheltests empfinden sich subjektiv alle Probanden als normalsaliv, was objektiv bestätigt werden konnte. Im Schmecktest weist 1 Proband (10 %) eine Hypogeusie auf, wobei dieser sich als normalschmeckend empfindet. Während sich 3 Probanden (30 %) eine verminderte olfaktorische Wahrnehmung zuschreiben, zeigen die SDI-Werte bei $\geq 30,3$ Punkten, dass alle normosmisch sind.

4.2.3.2 Abhängigkeit der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und der Mundtrockenheit von der aktuellen Medikation

Unter den gesunden Probanden nimmt nur 1 Person (Nr. 29) (10 %) als relevantes Medikament langfristig Cortison ein. Durch die Cortisoneinnahme hat sie mit einer Punktzahl von 10 zwar keine Hypogeusie, sie liegt mit dem Score aber unter dem durchschnittlichen Normwert von 12,4 Punkten. Die Geruchsleistung der Probandin zeigt mit einem SDI-Score von 38 keine Beeinträchtigung. Die uSFR und sSFR dieser Teilnehmerin sind als normosaliv einzustufen.

4.3 Auswertung Geschmack

4.3.1 Patientenkohorte A

Geschmacksveränderung der Gesamtkohorte A

Die Gesamtanzahl der am Geschmacksstest teilnehmenden Patienten verändert sich im Verlauf und somit auch die hypogeusische Betroffenenzahl. Der höchste Anteil an hypogeusischen Patienten ist kurz nach HSZT zum U2 zu vermerken. Im Verlauf sinkt der Anteil der Probanden mit Hypogeusie (s. Tabelle 13).

	U1 (n = 13)	U2 (n = 10)	U3 (n = 7)	U4 (n = 8)
Anzahl Hypogeusie	4 (31 %)	7 (70 %)	3 (43 %)	2 (25 %)

Tabelle 13: Anzahl der Probanden mit Hypogeusie in der Kohorte A. Anteile in %. Eigene Darstellung.

Der untere Graph (s. Abbildung 31) veranschaulicht den mittleren Verlauf der Gesamtschmeckleistung aller Patienten vom ersten bis zum letzten Untersuchungstermin.

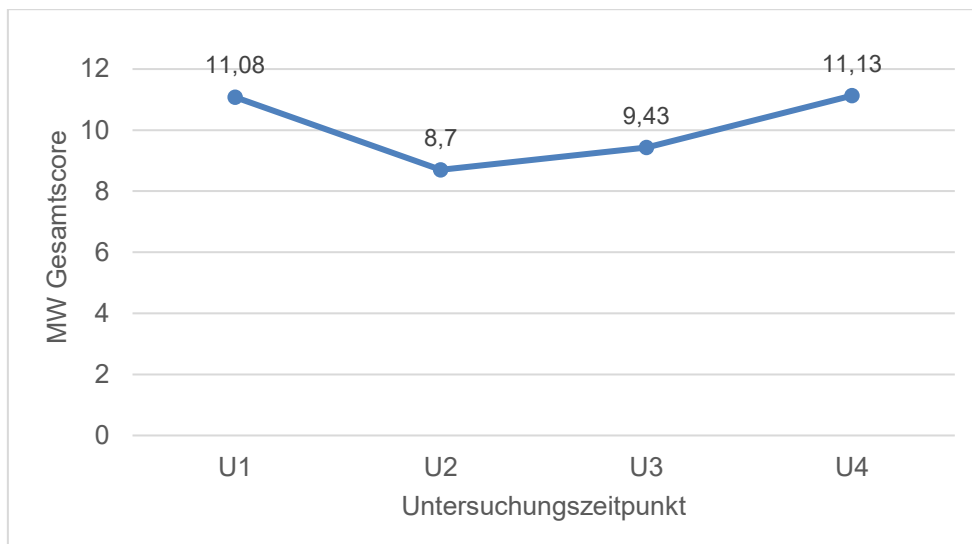


Abbildung 31: Mittlere Gesamtschmeckleistung in der Kohorte A. MW = Mittelwert. Eigene Darstellung.

Zum U1, d.h. vor Konditionierungsbeginn, startet die Geschmackswahrnehmung der Patienten mit einem Mittelwert (MW) von 11,08 mit einer Normogeusie. Kurz nach HSZT fällt der Wert mit 8,70 Punkten auf eine Hypogeusie ab. Ab U3 steigt die mittlere Schmeckleistung der Kohorte wieder auf eine Normogeusie an und erholt sich.

Die von U1 - U4 richtig erkannten Schmeckstreifen belaufen sich mindestens auf 5 und maximal auf 15.

Qualitäten	U1 (n = 13) MW	U2 (n = 10) MW	U3 (n = 7) MW	U4 (n = 8) MW
süß	2,85	2,1	2,43	2,38
sauer	2,15	2,0	2,43	2,75
salzig	2,92	2,1	2,29	2,88
bitter	3,15	2,5	2,29	3,13

Tabelle 14: Mittelwerte der Geschmacksqualitäten süß, sauer, salzig und bitter in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Die MW der Schmeckqualitäten nehmen einen ähnlichen Verlauf wie die mittlere Gesamtschmeckleistung ein (s. Abbildung 31). Bei allen Geschmacksqualitäten sinkt der MW zum U2 ab. Die Geschmacksqualitäten bitter und salzig verschlechtern sich zum U2 am stärksten, gefolgt von süß und sauer. Zum U3 steigen die MW aller Schmeckqualitäten bis auf bitter minimal an. Alle Qualitäten, bis auf süß, verzeichnen zum U4 eine Verbesserung. Keine der Schmeckqualitäten liegt unter dem in der Tabelle 6 (s. Kapitel 3.5.1) aufgeführten Normwert von 2 richtig identifizierten Taste Strips.

Geschmack bezogen auf das Geschlecht und das Alter

	Männer		Frauen	
	U1 (n = 8)	U2 (n = 6)	U1 (n = 5)	U2 (n = 4)
Anzahl Hypogeusie	2 (25 %)	4 (66,6 %)	2 (40 %)	3 (75 %)
Gesamtscore Mittelwert (MW)	11,9	8,83	9,8	8,5
Mindestwert (MIN) korrekt erkannter Taste Strips	6	5	7	6
Maximalwert (MAX) korrekt erkannter Taste Strips	15	15	13	12

Tabelle 15: Gegenüberstellung der Geschmacksleistung zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte A. Anzahl hypogeusischer Probanden mit Anteil in %. MW des Gesamtscores, Mindest (MIN)- sowie Maximalwert (MAX) korrekt erkannter Taste Strips. Eigene Darstellung.

In der Tabelle 15 ist erkennbar, dass sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Probanden der Anteil verminderter Schmeckleistung von U1 zu U2 ansteigt.

Bei beiden Geschlechtern nehmen die MW korrekt erkannter Taste Strips ab und zeigen zum U2 eine Hypogeusie. Diese Ergebnisse decken sich mit dem mittleren Verlauf der Schmeckleistung aller Verlaufspatienten (s. Abbildung 31).

Darüber hinaus ist der Tabelle zu entnehmen, dass anteilig weniger Männer von einer Hypogeusie betroffen sind als Frauen. Bei den vorliegenden Differenzen zwischen den Geschlechtern muss darauf hingewiesen werden, dass das Alter sehr stark divergiert (medianes Alter Männer: 41 Jahre vs. Frauen: 60 Jahre) (s. Kapitel 5.2).

Über den gesamten Testverlauf haben Frauen einen MIN von 5 und einen MAX von 13 korrekten Taste Strips erkannt. Männer erreichten auch einen MIN von 5 aber dafür 15 als MAX.

Sauer wird sowohl von den Frauen als auch von den Männern zum U1 am schlechtesten unter den anderen Qualitäten herausgeschmeckt. Zum U2 erfahren die Qualitäten sauer und salzig unter den weiblichen Probanden eine Verschlechterung. Mit einem MW von 1,75 für sauer liegen die Frauen unter dem medianen Normwert von 2. Die männlichen Probanden hingegen verschlechtern sich zum U2 in allen Qualitäten, wobei sauer am geringsten betroffen war.

U1						
	Anzahl Hypogeusie	Gesamt-score (MW)	süß (MW)	sauer (MW)	salzig (MW)	bitter (MW)
< 45-Jährige (n = 5)	1 (20 %)	12,4	3,6	2,4	3	3,4
45 bis 65-Jährige (n = 6)	2 (33,3 %)	10,33	2,33	2	2,83	3,16

Tabelle 16: Gegenüberstellung der Geschmacksleistung zwischen < 45-jährigen und 45 bis 65-jährigen Probanden in der Kohorte A. Anzahl hypogeusischer Probanden mit Anteil in %. MW des Gesamtscores korrekt erkannter Taste Strips, MW der Geschmacksqualitäten. Eigene Darstellung.

Aus der Tabelle 16 wird deutlich, dass zum U1 Probanden < 45 Jahren eine bessere Gesamtschmeckleistung haben als Probanden zwischen 45 und 65 Jahren. Auch die einzelnen Geschmacksqualitäten werden von jüngeren Teilnehmern besser wahrgenommen.

Unter den Patienten < 45 Jahren zeigt 1 (20 %) Proband (Nr. 1) eine Hypogeusie, wobei dieser in der Vergangenheit im Hals vorbestrahlt wurde (s. Tabelle 3 in Kapitel 3.1). Dieser Proband erkennt auch nur 6 Taste Strips richtig.

Bis auf Proband Nr.1 mit 6 richtig identifizierten Taste Strips zeigt das junge Patientenkollektiv einen MIN von 13 und einen MAX von 15 richtig erkannter Streifen. Das ältere Patientenkollektiv hat einen MIN von 7 und MAX von 13 richtig identifizierter Taste Strips.

Geschmacksveränderung bei TBI-konditionierten Probanden

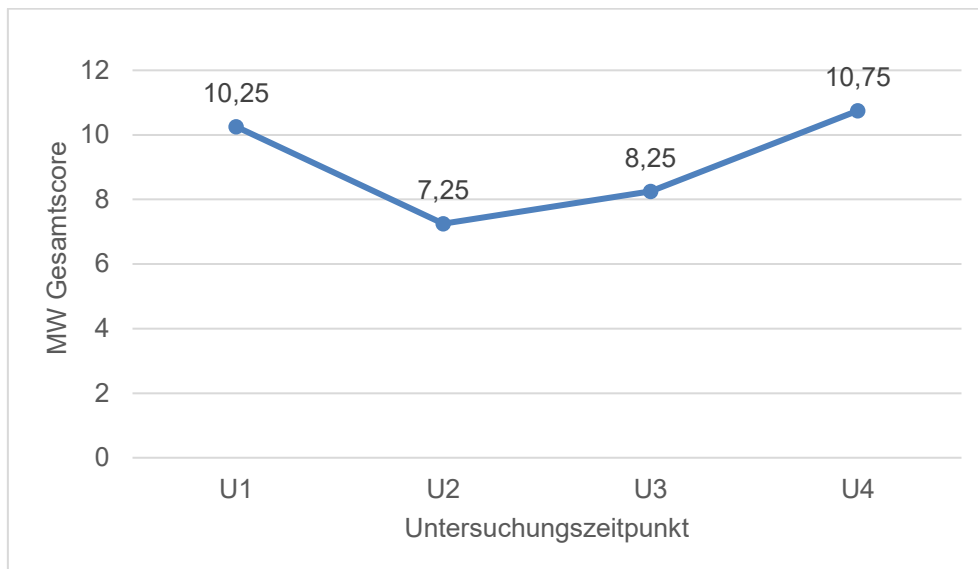


Abbildung 32: Mittlere Gesamtschmeckleistung der TBI-Probanden in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Die mittlere Gesamtschmeckleistung der TBI-Probanden fällt von U1 auf U2 in eine Hypogeusie. Im Verlauf steigt die mittlere Schmeckleistung auf 8,25 Punkten an, wobei zum U4 ein normogeusischer MW von 10,75 erreicht wird.

Die Geschmacksqualitäten nehmen im Durchschnitt den Verlauf der mittleren Schmeckleistung der Gesamtkohorte an (s. Abbildung 31).

Auffällig dabei ist, dass die stärkste Verschlechterung in den Qualitäten sauer und salzig zum U2 zu vermerken ist. Der mittlere Wert für sauer von 2,0 und salzig von 2,25 am U1 fallen zum U2 auf jeweils 1,5.

Graphisch werden anhand von zwei TBI-Patienten die Veränderung ihres Geschmackvermögens von U1- U4 dargestellt.

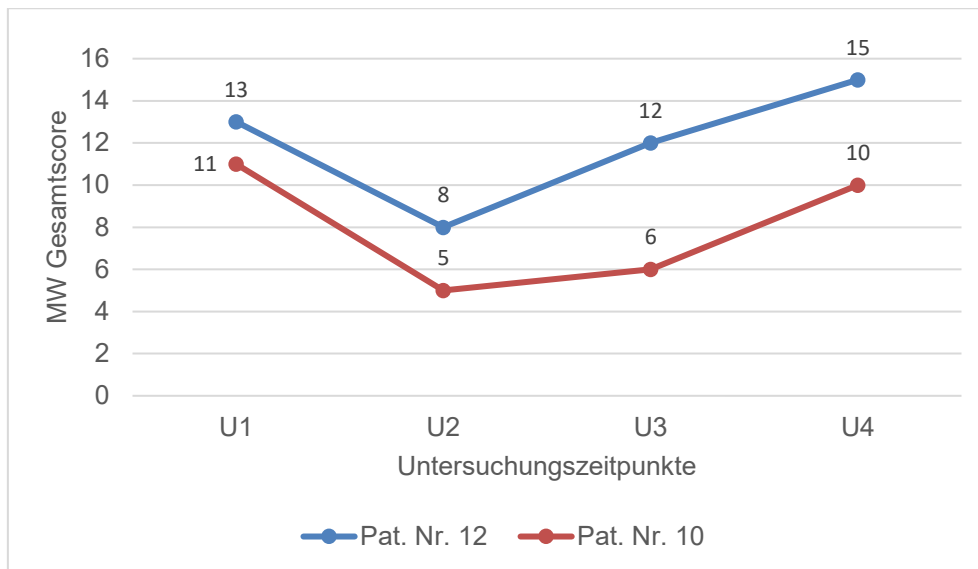


Abbildung 33: Mittlere Gesamtschmeckleistung der Patienten Nr. 10 und Nr. 12 in der Kohorte A. Pat. = Patient. Eigene Darstellung.

Das Geschlecht beider Teilnehmer ist männlich, Patient Nr. 10 hat ein Alter von 55 und Patient Nr. 12 ein Alter von 23 Jahren.

Sowohl bei Patient Nr.12 als auch bei Patient Nr.10 ist zum U1 eine Normogeusie mit jeweils 11 und 13 Punkten erkennbar. Kurz nach der HSZT fällt die Schmeckleistung in eine Hypogeusie ab. Eine Erholung der gustatorischen Wahrnehmung findet nach U3 statt, wobei diese bei Proband Nr. 10 langsamer verläuft. Zum U4 nähert sich die Geschmackswahrnehmung der Situation vor HSZT an. Patient Nr. 12 lässt sogar eine Besserung des Geschmackvermögens erkennen.

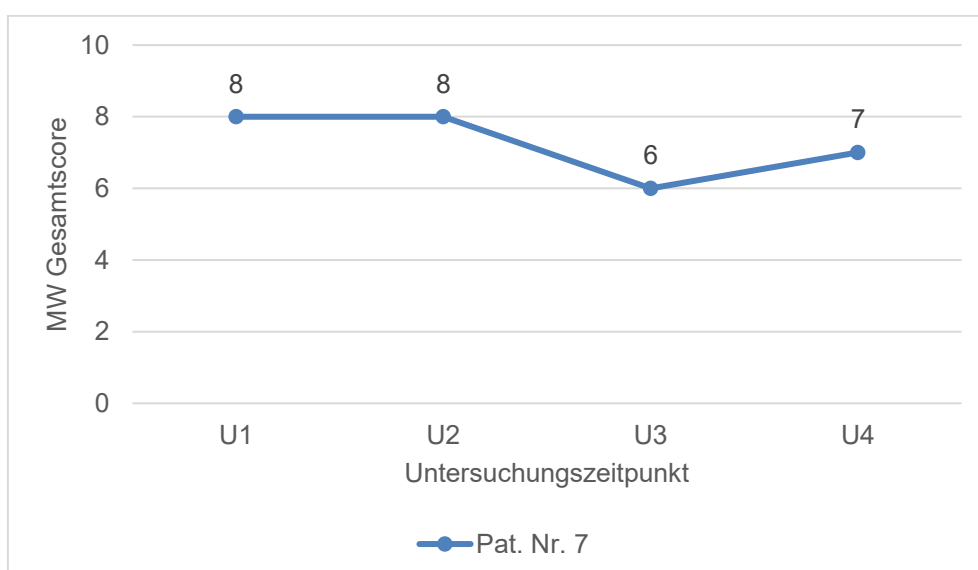


Abbildung 34: Mittlere Gesamtschmeckleistung Patient Nr. 7 in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Ein weiterer Patient (Nr.7) mit TBI-Konditionierung ist Raucher und weist während der gesamten Verlaufsuntersuchung eine Hypogeusie auf. Erst ab U3 erfährt er eine noch stärkere Minderung in der Geschmackswahrnehmung, die sich zum U4 minimal positiv verändert.

Geschmacksveränderung bei Chemotherapie-konditionierten Probanden

Der folgende Graph stellt den mittleren Verlauf der mittleren Schmeckleistung der 3 Probanden im Verlauf dar.

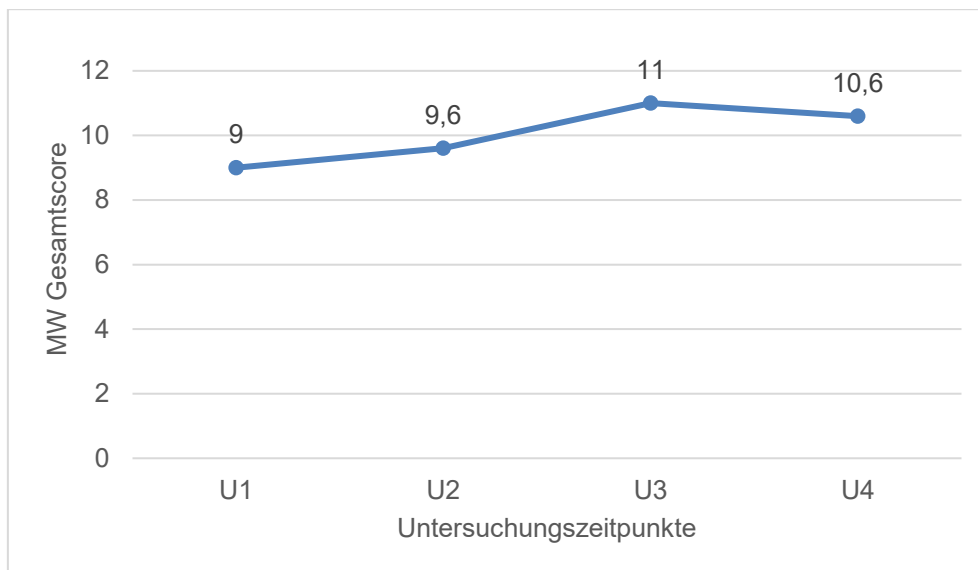


Abbildung 35: Mittlere Gesamtschmeckleistung der Chemo-Probanden in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Die mittlere gustatorische Wahrnehmung der Chemo-Patienten beläuft sich zum U1 auf 9 Punkte. Der MW steigt von U2 zum U3 deutlich an. Zum U4 nimmt der MW kaum ab.

Im unteren Graphen (s. Abbildung 36) wird die gustatorische Wahrnehmung des Patienten Nr.1 dargestellt. Auffällig ist, dass sich die gustatorische Wahrnehmung nach HSZT im Verlauf der Termine verbessert und Werte einer Normogeusie annimmt. Im Vergleich zum U3 verschlechtert sich zum U4 die Geschmacksleistung um 1 Punkt.

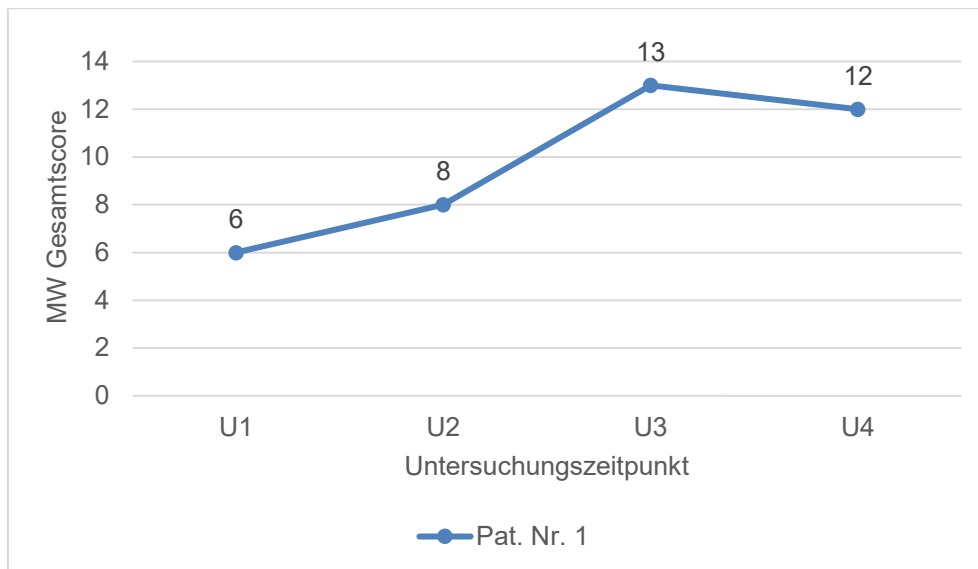


Abbildung 36: Mittlere Gesamtschmeckleistung Patient Nr. 1 in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

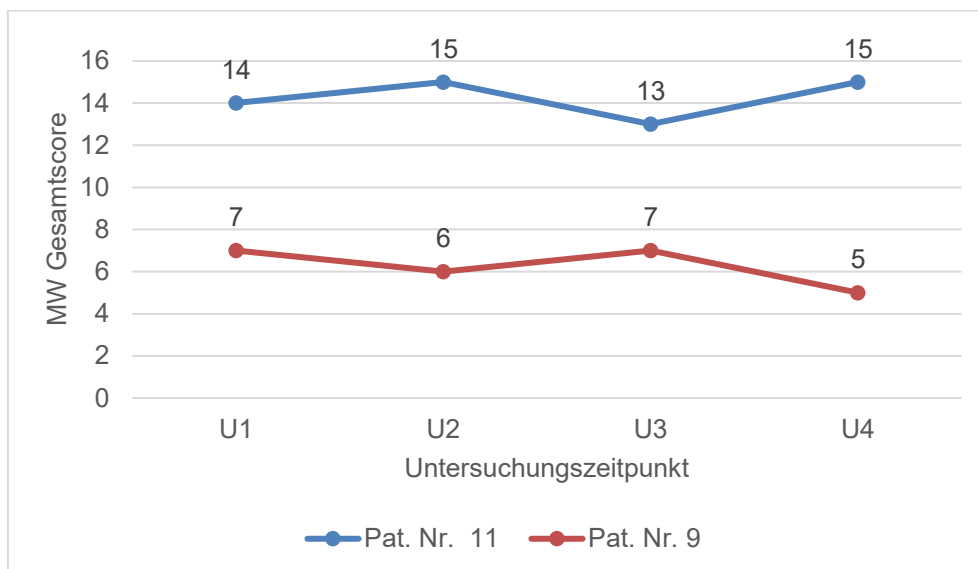


Abbildung 37: Mittlere Gesamtschmeckleistung der Patienten Nr. 9 und Nr. 11 in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

In der Abbildung 37 werden 2 Probanden in ihrer Geschmackswahrnehmung verglichen. Patient Nr. 11 und Patientin Nr. 9 zeigen in ihrer Schmeckleistung wenig Schwankungen. Zum U3 tritt bei Patient Nr. 11 im Vergleich zur anderen Patientin eine geringe Geschmacksminderung ein. Patientin Nr. 9 erfährt am Ende der Testreihe keine Erholung ihres Gesamtschmeckvermögens.

4.3.2 Patientenkohorte B

Geschmacksveränderung der Gesamtkohorte B

Insgesamt 8 (66,66 %) von 12 Probanden der Nachsorgekohorte haben eine Hypogeusie entwickelt.

Der MW der Geschmacksleistung aller Patienten beläuft sich auf 6,9 Punkte und bildet damit eine Hypogeusie ab. Der MIN richtig erkannter Taste Strips liegt bei 1 und der MAX bei 15.

Die Geschmacksqualität süß hat einen MW von 2,0 und sauer 1,92. Für die Qualität salzig ergibt sich ein MW von 1,42 und bitter von 1,58. Häufungen und Unterschiede in den jeweiligen Qualitäten werden in den nächsten Abschnitten beschrieben.

Geschmack bezogen auf Geschlecht

In diesem Kollektiv sind anteilig weniger Frauen (60 %, n = 5) an einer Hypogeusie betroffen als Männer (71 %, n = 7).

Während beide Geschlechter in ihrer mittleren Gesamtschmeckleistung eine Hypogeusie aufweisen, liegt der MW der Frauen mit 7,78 Punkten im Vergleich zu den Männern mit 6,29 Punkten etwas höher. Bei den weiblichen Probanden ist der MIN von 5 richtig erkannten Taste Strips deutlich höher zu verzeichnen als bei den männlichen mit 1. Der MAX der Männer liegt mit 15 Taste Strips etwas höher als der MAX der Frauen mit 13.

Schmeckqualitäten	Männer (n = 7)	Frauen (n = 5)
süß	1,4	2,8
sauer	2	1,8
salzig	1,14	1,8
bitter	1,7	1,4

Tabelle 17: Mittelwerte der Geschmacksqualitäten süß, sauer, salzig und bitter in der Kohorte B. Eigene Darstellung.

Tabelle 17 zeigt, dass bei Frauen die Schmeckqualität süß und bei Männern sauer den Normwert erreicht. Der süße Schmeckstoff wird von den weiblichen Probanden dop-

pelt so gut erkannt wie von den männlichen. Die Qualitäten bitter und sauer werden durch Männer minimal besser wahrgenommen.

Geschmacksveränderung bei TBI- und Chemotherapie-konditionierten Probanden

In Abbildung 38 wird eine Gegenüberstellung der Konditionierung der Patienten in Bezug auf die richtige Identifikation der Taste Strips dargelegt.

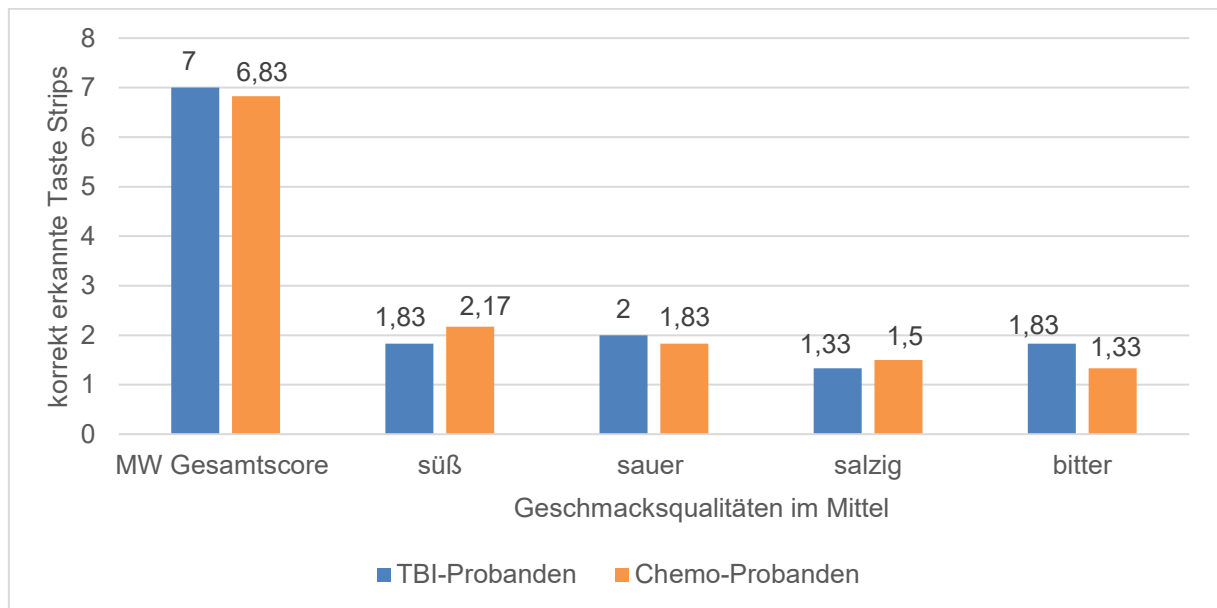


Abbildung 38: Gegenüberstellung der Gesamtschmeckleistung und der Geschmacksqualitäten zwischen TBI- und Chemo-Patienten in der Kohorte B. MW des Gesamtscores und der Geschmacksqualitäten. Eigene Darstellung.

Zwischen beiden Konditionierungsgruppen bestehen weder in der mittleren Gesamtschmeckleistung noch in den einzelnen Schmeckqualitäten im Mittel signifikante Unterschiede. Es kann erwähnt werden, dass TBI-Patienten die Schmeckqualität bitter besser wahrnehmen als Chemo-Patienten. Dafür zeigen Chemo-Patienten eine bessere Wahrnehmung bei süß.

TBI Patientenanzahl: 6 (50 %)	Qualität	Patientenanzahl falsch/nicht wahrgenom- mene Taste Strips (= 0 Punkte)	Patientenanzahl Hypogeusie in einzelnen Quali- täten	Summe
	Süß	2 (16,6 %)	1 (8 %)	3 (25 %)
	Sauer	1 (8 %)	0 (8 %)	1 (8 %)
	Salzig	2 (16,6 %)	2 (16,6 %)	4 (50 %)
	Bitter	2 (16,6 %)	0 (0 %)	2 (16,6 %)

Tabelle 18: TBI-Probandenanzahl mit falsch/nicht wahrgenommenen Taste Strips und hypogeusischen Geschmacksqualitäten in der Kohorte B. Anteile in % bezogen auf Gesamtprobandenanzahl (n = 12). Eigene Darstellung

Chemo Patientenanzahl 6 (50 %)	Qualität	Patientenanzahl falsch/nicht wahr- genommene Taste Strips (= 0 Punkte)	Patientenanzahl Hypogeusie in einzelnen Quali- täten	Summe
	Süß	1 (8 %)	0 (0 %)	1 (8 %)
	Sauer	1 (8 %)	1 (8 %)	2 (16,6 %)
	Salzig	2 (16,6 %)	1 (8 %)	3 (25 %)
	Bitter	2 (16,6 %)	0 (0 %)	2 (16,6 %)

Tabelle 19: Chemo-Probandenanzahl mit falsch/nicht wahrgenommenen Taste Strips und hypogeusischen Geschmacksqualitäten in der Kohorte B. Anteile in % bezogen auf Gesamtprobandenanzahl (n = 12). Eigene Darstellung.

In den oberen Tabellen (18 + 19) fällt auf, dass beide Konditionierungsgruppen in allen Qualitäten, bis auf die Geschmackqualität süß, gleich hohe Anteile dahingehend haben alle Taste Strips entweder falsch oder nicht wahrgenommen zu haben. Die Summe aus der 1. und 2. Spalte gibt den Gesamtanteil der dysgeusischen Patienten innerhalb der Gruppe an.

Beide Gruppen weisen in Summe beim Schmeckstoff salzig die höchsten Anteile mit Schmeckstörung auf. TBI-Probanden scheinen beim süßen Schmeckstoff eine verminderte gustatorische Wahrnehmung im Vergleich zu den Chemo-Patienten zu haben.

4.3.3 Patientenkohorte C

Gesamtschmeckleistung der Kohorte C

Im gesunden Kollektiv hat nur 1 Person (10 %) eine Hypogeusie.

Die gesamte Kohorte schneidet mit einem MW von 11,8 Punkten mit einer Normogeusie ab. Der MIN der richtig erkannten Schmeckstreifen beträgt 8 und der MAX beläuft sich auf 14.

Die mittlere gustatorische Wahrnehmung liegt bei süß bei einem MW von 3,0 und bei bitter bei einem MW von 3,3. Die Schmeckstoffe sauer mit einem MW von 2,8 und salzig mit 2,7 werden geringer wahrgenommen.

Geschmack bezogen auf Geschlecht

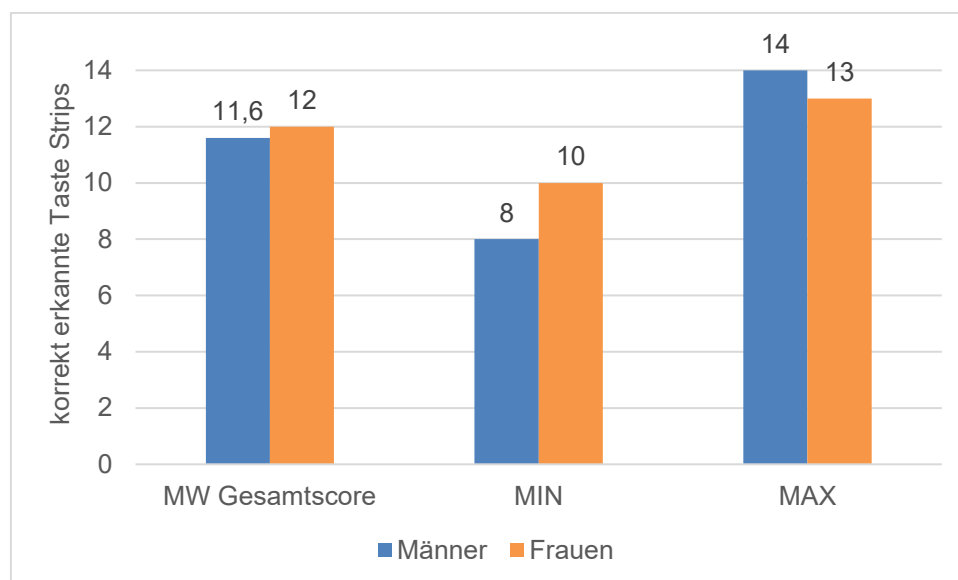


Abbildung 39: Gegenüberstellung der Gesamtschmeckleistung zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte C. Eigene Darstellung.

In diesem Kollektiv schneiden die Frauen mit ihrer Schmeckleistung, auch wenn nicht signifikant, um 0,4 Punkte besser ab als die Männer. Im MIN sind die Männer unterlegen, wobei sie maximal einen höheren Wert erreichen.

Bezüglich der einzelnen Geschmacksqualitäten schneiden die männlichen Teilnehmer in der Erkennung von sauer mit einem MW von 3,2 um 0,8 besser ab als die Frauen. Bis auf Patient Nr. 35, welcher nur die höchste Konzentration der Qualität bitter erkannt hat, sind keine weiteren Auffälligkeiten in der Wahrnehmung vorhanden.

4.4 Auswertung Geruch

4.4.1 Patientenkohorte A

Geruchsveränderung der Gesamtkohorte A

Die Gesamtanzahl der an den Geruchstests teilnehmenden Probanden verändert sich im Verlauf. Bereits vor HSZT sind 2 Teilnehmer von einer Hyposmie betroffen. Der Anteil der hyposmischen Patienten ist zum U3 am höchsten, zum U4 sinkt dieser leicht ab (s. Tabelle 20).

	U1 (n = 13)	U2 (n = 10)	U3 (n = 7)	U4 (n = 8)
Anzahl Hyposmie	2 (15 %)	2 (20 %)	3 (43 %)	3 (37,5 %)

Tabelle 20: Anzahl der Probanden mit Hyposmie in der Kohorte A. Anteile in %. Eigene Darstellung.

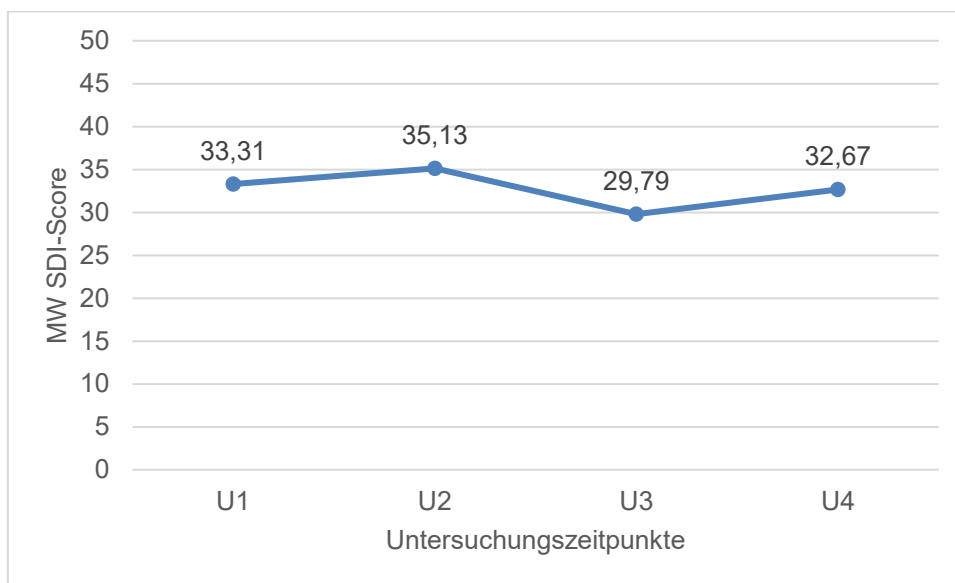


Abbildung 40: Mittlerer SDI-Score in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Es ist erkennbar, dass der MW des SDI-Scores zum U3 nach HSZT in eine Hyposmie abfällt. Die restlichen Untersuchungszeitpunkte der Kohorte zeigen im Durchschnitt eine Normosmie. Es fällt auf, dass der mittlere SDI-Score im gesamten Verlauf keinen anosmischen Wert annimmt, d.h. ≤ 16 Punkte. Insgesamt sind die Schwankungen in der Gesamtriechleistung nicht stark.

Im Verlauf erreichen Patienten einen MIN von 18 Punkten und einen MAX von 44,5 Punkten.

Geruch bezogen auf das Geschlecht und das Alter

	Männer		Frauen	
	U1 (n = 8)	U2 (n = 6)	U1 (n = 5)	U2 (n = 4)
Hyposmie	1 (12,5 %)	1 (16,6 %)	1 (20 %)	1 (25 %)
SDI-Score Mittelwert (MW)	34,84	35,21	30,85	35
MIN	28,75	24,5	19,5	22,25
MAX	41,75	41,5	36,5	43,75

Tabelle 21: Gegenüberstellung der Geruchsleistung zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte A. Anzahl hyposmischer Probanden mit Anteil in %. MW, MIN und MAX des SDI-Scores. Eigene Darstellung.

Tabelle 21 zeigt, dass zum U1 und U2 bei beiden Geschlechtern jeweils 1 Person hyposmisch ist. Anteilig sind Frauen stärker von einer Hyposmie betroffen als Männer. Beide Geschlechter haben zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine Normosmie, wobei zum U1 die Probandinnen mit 30,85 knapp über dem Normwert von 30,3 liegen. Der mittlere SDI-Score der männlichen Teilnehmer ist zum U1 deutlich höher als der der Frauen. Zum U2 steigt der SDI-Score bei den weiblichen Probanden an. Der Anstieg zum U2 deckt sich mit dem Graphen in Abbildung 40. Zwischen den Geschlechtern ist auf die Altersdiskrepanz hinzuweisen (medianes Alter Männer: 41 Jahre vs. Frauen: 60 Jahre).

Die MIN zeigen bei beiden Geschlechtern eine Hyposmie und die MAX eine Normosie.

U1		
	< 45-jährige (n = 5)	45 - 65-jährige (n = 6)
Anzahl Hyposmie	0 (0 %)	2 (66,6 %)
SDI-Score MW	35,95	31,29
MIN	30,5	19,5
MAX	41,75	36,5

Tabelle 22: Gegenüberstellung der Geruchsleistung zwischen < 45-jährigen und 45 bis 65-jährigen Probanden in der Kohorte A. Anzahl hyposmischer Probanden mit Anteil in %. MW, MIN und MAX des SDI-Scores. Eigene Darstellung.

Aus der Tabelle 22 geht hervor, dass zum U1 Probanden < 45 Jahren in jeder Kategorie besser abschneiden als die ältere Probandengruppe. Der mittlere SDI-Score der jüngeren Probanden ist um 4 Punkte deutlich höher. Unter dem jüngeren Kollektiv ist keiner (0%) hyposmisch, während im älteren Kollektiv ein hyposmischer Anteil von 25% herrscht. Minimal und maximal erreichen die jüngeren höhere SDI-Scores als die älteren.

Geruchsveränderung bei TBI- und Chemotherapie-konditionierten Probanden

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt ist die Hälfte der 4 TBI-Probanden hyposmisch. Unter den Chemo-Probanden ist 1 Person (33,3 %) ab U3 hyposmisch.

Im folgenden Graphen (s. Abbildung 41) wird die Gegenüberstellung der Patienten nach TBI und Chemotherapie in Bezug auf die durchschnittliche Geruchsleistung dargestellt.

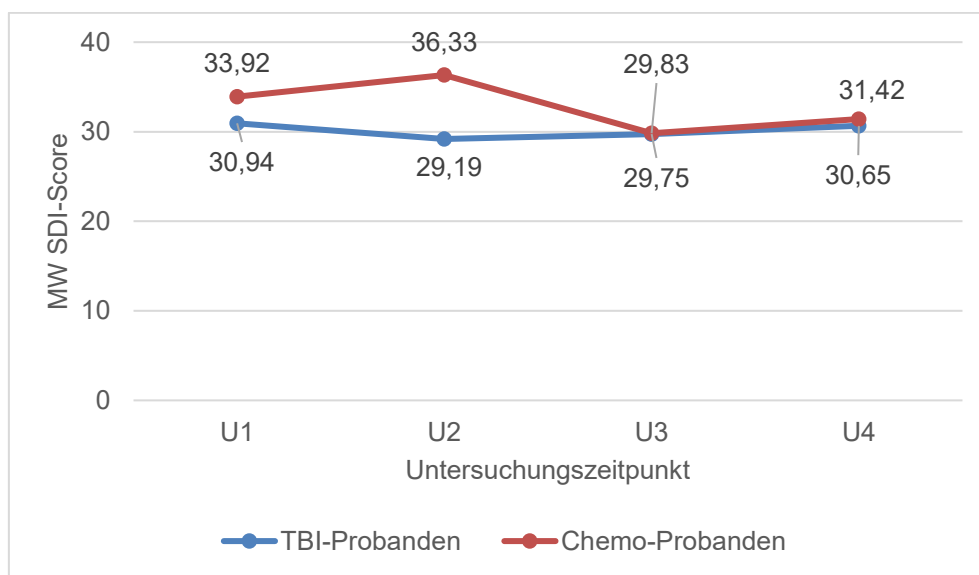


Abbildung 41: Gegenüberstellung der mittleren SDI-Scores zwischen TBI- und Chemo-Probanden in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Bei den TBI-Probanden fällt die mittlere Geruchsleistung nach HSZT in eine Hyposmie ab, die sich zum U3 nur minimal verbessert. Zum U4 tritt wieder eine Normosmie ein. Es muss erwähnt werden, dass es sich bei TBI-Patienten um minimale Schwankungen der SDI-Werte handelt, die zu jedem Untersuchungszeitpunkt jedoch eine andere Aussage bzgl. der mittleren Riechleistung an den Tag legt. Es ist erkennbar, dass sich die mittleren SDI-Scores zum U3 und U4 bei beiden Konditionierungsgruppen nahezu de-

cken. Im Gegensatz zu den TBI-Probanden haben die Chemo-Probanden zum U1 einen höheren normosmischen SDI-Wert, der sich zum U2 verbessert.

4.4.2 Patientenkohorte B

Geruchsveränderung der Gesamtkohorte B

6 von 11 (54 %) Teilnehmer haben mit einem SDI-Wert von $\leq 30,3$ eine Hyposmie.

1 Proband (Nr. 25) (9 %) leidet mit einem Score von 8 Punkten an einer funktionellen Anosmie. Der mittlere SDI-Score der gesamten Kohorte zeigt mit 26,43 eine Hyposmie. Der MIN liegt bei 8 Punkten, der Maximalwert bei 42 Punkten.

Geruchsveränderung bezogen auf das Geschlecht

	Männer (n = 7)	Frauen (n = 4)
Anzahl Hyposmie	3 (43 %)	3 (75 %)
Anzahl Anosmie	1 (14 %)	0 (0 %)
SDI Score MW	25,5	28,06
SDI-Score MIN	8	25,5
SDI-Score MAX	42	32,25

Tabelle 23: Gegenüberstellung der Geruchsleistung zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte B. Anzahl hyposmischer Probanden mit Anteil in %. MW, MIN und MAX des SDI-Scores. Eigene Darstellung.

In diesem Kollektiv sind anteilig mehr Frauen an einer Hyposmie betroffen als Männer. Dafür weisen die weiblichen Probanden im mittleren SDI-Score sowie im MIN höhere Punktzahlen auf.

Der MIN bei den Männern bildet die einzig anomische Person in der Kohorte ab (s. oberer Abschnitt).

Geruchsveränderung bei TBI- und Chemotherapie-konditionierten Probanden

Beim Riechtest schneiden die TBI-Patienten besser ab als die mit Chemotherapie konditionierten Patienten.

Insgesamt 2 von 6 (33,3 %) TBI-Nachsorgeprobanden legen mit $\leq 30,3$ Punkten Hyposmie an den Tag. In der anderen Konditionierungsgruppe sind alle (100 %) von einer Dysosmie betroffen. Dabei haben 4 von 5 (80 %) eine Hyposmie und 1 Person eine Anosmie (20 %).

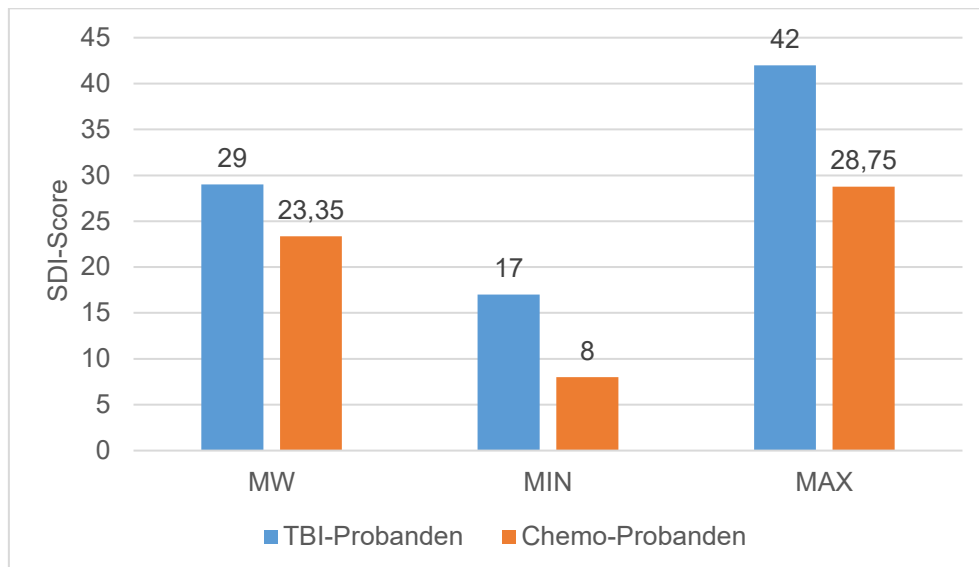


Abbildung 42: Gegenüberstellung der Geruchsleistung zwischen TBI- und Chemo-Probanden in der Kohorte B. MW, MIN und MAX der SDI-Scores. Eigene Darstellung.

In Abbildung 42 ist erkennbar, dass die TBI-Probanden bei jedem Parameter besser als die andere Konditionierungsgruppe abschneidet. Während der mittlere SDI-Wert bei beiden Konditionierungsgruppen im Bereich der Hyposmie zu finden ist, sind die MAX beider Gruppen unterschiedlich lokalisiert. Mit 42 Punkten weist die TBI-Gruppe eine Normosmie, während die Chemo-Gruppe mit einem MAX von 28,75 Punkten eine Hyposmie hat.

4.4.3 Patientenkohorte C

Geruchswahrnehmung der Gesamtkohorte C

Im gesunden Kollektiv hat jeder Proband eine Normosmie. Der MW des SDI-Scores beträgt 37,4. Minimal wurden 34,75 Punkte und maximal 41,75 Punkte ermittelt.

Geruchswahrnehmung bezogen auf das Geschlecht

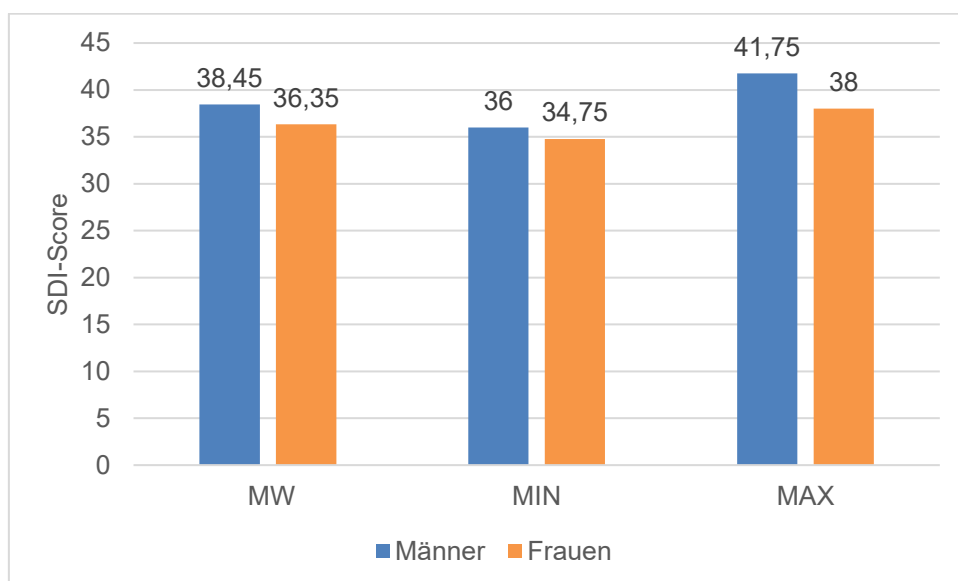


Abbildung 43: Gegenüberstellung der Geruchsleistung zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte C. MW, MIN und MAX des SDI-Scores. Eigene Darstellung.

Aus Abbildung 43 geht hervor, dass die weiblichen Probanden in jedem Wert schlechter abschneiden als die männlichen Teilnehmer. Insbesondere im mittleren SDI-Score sowie im MAX sind die Frauen mit mehr als 2 Punkten Differenz den Männern unterlegen.

4.5 Auswertung Speichel

4.5.1 Patientenkohorte A

Speichelfließrate der Gesamtkohorte A

Die Gesamtanzahl der an der Sialometrie teilnehmenden Probanden verändert sich im Verlauf (s. Tabellen 24 + 25).

	U1 (n = 13)	U2 (n = 11)	U3 (n = 7)	U4 (n = 8)
Anzahl Hyposalivation, uSFR	0	1	1	1
	(0 %)	(9 %)	(14 %)	(12,5 %)

Tabelle 24: Anzahl hyposaliver Probanden bei uSFR in der Kohorte A. Anteile in %. Eigene Darstellung.

	U1 (n = 12)	U2 (n = 10)	U3 (n = 7)	U4 (n = 7)
Anzahl Hyposalivation, sSFR	0 (0 %)	3 (30 %)	2 (29 %)	2 (29 %)

Tabelle 25: Anzahl hyposaliver Probanden bei sSFR in der Kohorte A. Anteile in %. Eigene Darstellung.

Sowohl bei der uSFR als auch bei der sSFR erfahren die Probanden nach HSZT eine Hyposalivation. In beiden Tests verhalten sich die Veränderungen im Verlauf gleich: Vor Konditionierung sind alle Probanden normosaliv. Von U2 bis U4 bleibt die totale Anzahl der an Hyposalivation leidenden Probanden gleich. Auffällig ist, dass der Anteil hyposaliver Probanden in der sSFR höher ist.

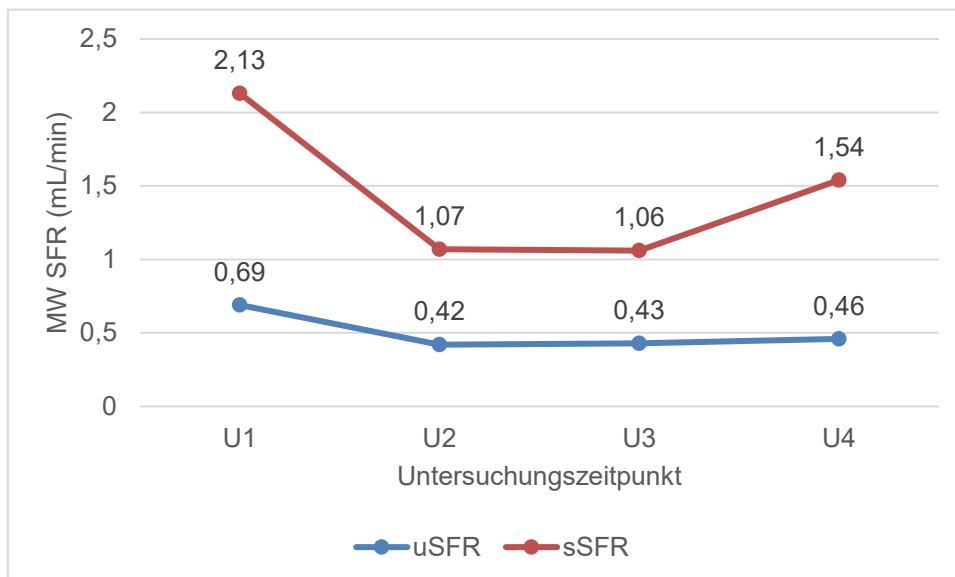


Abbildung 44: Gegenüberstellung der mittleren uSFR und sSFR in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

In Abbildung 44 ist erkennbar, dass der MW der uSFR nach HSZT abfällt und sich im Verlauf nicht erholt. Die MW zeigen zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine Normosalivation. Der MIN liegt in der Kohorte bei 0mL/min und MAX bei 1,3 mL/min.

Die mittlere sSFR nimmt zum U2 deutlich ab und bleibt bis zum U3 unverändert. Erst zum U4 steigt die sSFR wieder an. Die MW bilden zu keinem Zeitpunkt eine Hyposalivation ab. Der MIN liegt in der Kohorte bei 0,15 mL/min und MAX bei 5 mL/min.

Speichelfließrate bezogen auf das Geschlecht und das Alter

	uSFR			
	Männer		Frauen	
	U1 (n = 8)	U2 (n = 7)	U1 (n = 5)	U2 (n = 4)
Hyposalivation	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (25 %)
MW (mL/min)	0,81	0,45	0,5	0,38
MIN (mL/min)	0,4	0,15	0,2	0
MAX (mL/min)	1,3	0,7	0,8	0,6

Tabelle 26: Gegenüberstellung der uSFR zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte A. Anzahl hyposaliver Probanden mit Anteil in %. MW, MIN und MAX der uSFR. Eigene Darstellung.

	sSFR			
	Männer		Frauen	
	U1 (n = 7)	U2 (n = 6)	U1 (n = 5)	U2 (n = 4)
Hyposalivation	0 (0 %)	2 (33,3 %)	0 (0 %)	1 (25 %)
MW (mL/min)	2,48	1,11	1,63	1
MIN (mL/min)	1	0,25	1,1	0,15
MAX (mL/min)	5	2,4	2,35	1,4

Tabelle 27: Gegenüberstellung der sSFR zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte A. Anzahl hyposaliver Probanden mit Anteil in %. MW, MIN und MAX der sSFR. Eigene Darstellung.

Zum U1 leidet kein Proband (0 %) weder bei der sSFR noch bei der uSFR an einer Hyposalivation. Zum U2 leidet unter den Teilnehmerinnen 1 Probandin von 4 (25 %) bei beiden Tests an einer Hyposalivation. Zum U2 zeigt jeder männliche Proband eine normale uSFR. Dafür ist zum U2 der Anteil hyposaliver Männer bei der sSFR höher als bei den Frauen.

In beiden Tests erzielten Männer, mit Ausnahme des stimulierten MIN, in allen Werten bessere Ergebnisse als Frauen. Zwischen den Geschlechtern ist auf die Altersdiskrepanz hinzuweisen (medianes Alter Männer: 41 Jahre vs. Frauen: 60 Jahre).

U1 uSFR (mL/min)				U1 sSFR (mL/min)		
Alter	MW	MIN	MAX	MW	MIN	MAX
< 45	0,88	0,5	1,30	2,83	1	5
45 - 65	0,68	0,4	1,1	2	1,3	2,6

Tabelle 28: Gegenüberstellung der uSFR und sSFR zwischen < 45-jährigen und 45 bis 65-jährigen Probanden in der Kohorte A. Anzahl hyposaliver Probanden mit Anteil in %. MW, MIN und MAX der uSFR und sSFR. Eigene Darstellung.

Im Vergleich zur älteren Probandengruppe erzielt die jüngere in beiden Tests, ausgenommen im MIN der sSFR, höhere Werte. Bei beiden Tests sind die ermittelten Speichelmengen beider Gruppen als normosaliv zu betrachten.

Vergleich Speichelfließrate der TBI- und Chemotherapie-konditionierten Patienten

Im gesamten Verlauf zeigt kein TBI-Proband (0 %) bei der uSFR eine Hyposalivation. Dies deckt sich mit dem mittleren Verlauf der uSFR der Gesamtkohorte A (s. Abbildung 45). Stimuliert sind unter den TBI-Probanden zum U2 2 Probanden (50 %), zum U3 1 Proband (25 %) und zum U4 wiederum 2 (50 %) Probanden hyposaliv.

Bei der uSFR hat unter den Chemo-Patienten 1 Person (Nr. 9) (33,3 %) von U2 bis U4 mit jeweils 0 mL/min eine Hyposalivation. Bei sSFR hat dieselbe Probandin ab U2 eine Hyposalivation, wobei die sSFR zum U4 nicht ermittelt werden konnte.

In folgenden Abbildungen wird die Gegenüberstellung der Patienten nach TBI- und Chemotherapie-Konditionierung in Bezug auf die mittlere uSFR sowie sSFR dargelegt.

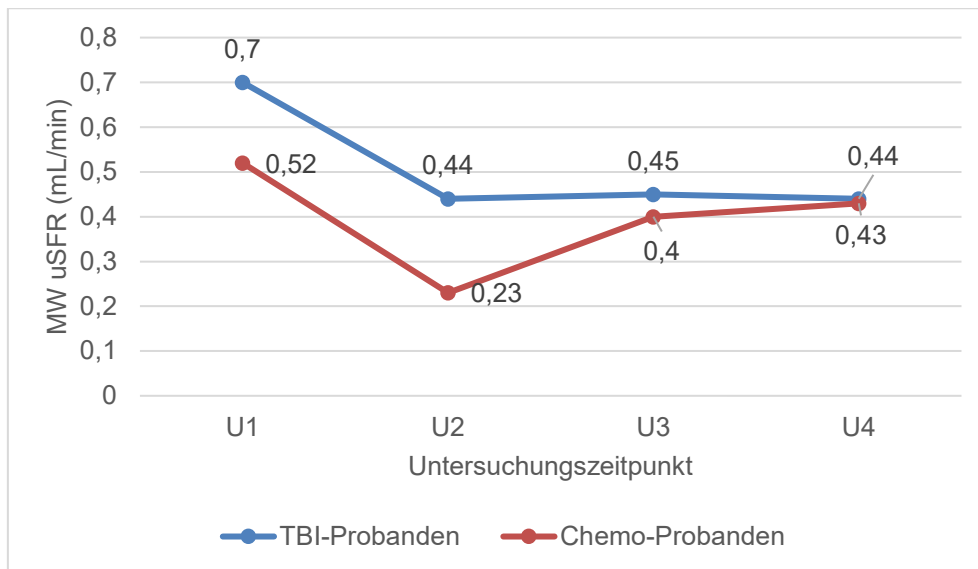


Abbildung 45: Gegenüberstellung der mittleren uSFR zwischen TBI- und Chemo-Probanden in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Von U1 bis U4 schneiden beide Konditionierungsgruppen im Durchschnitt mit einer Normosalivation von $\geq 0,1$ mL/min ab.

Es ist erkennbar, dass bei beiden Konditionierungsgruppen die mittlere uSFR vom U1 auf U2 abfällt. Dabei ist der Einbruch von U1 auf U2 bei den Chemo-Patienten höher als bei den TBI-Probanden. In der Chemo-Gruppe steigt ab U3 die mittlere uSFR stark an, während die MW in der anderen Konditionierungsgruppe konstant bleiben.

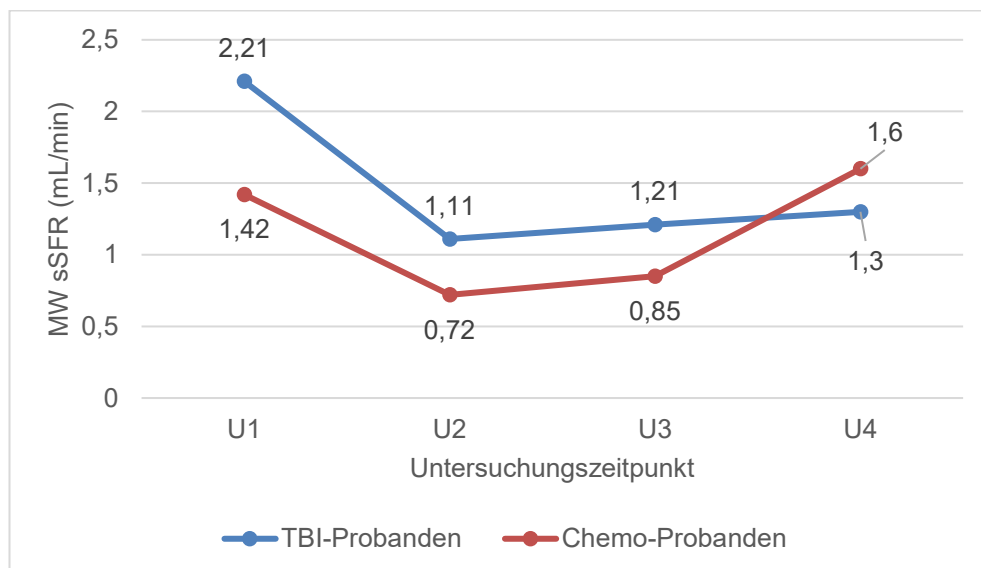


Abbildung 46: Gegenüberstellung der mittleren sSFR zwischen TBI- und Chemo-Probanden in der Kohorte A. Eigene Darstellung.

Zu keinem Zeitpunkt haben die Konditionierungsgruppen eine Hyposalivation.

Der Abfall von U1 auf U2 ist bei beiden Konditionierungsgruppen gleich hoch (ca. 50 %). Ab U2 ist unter den TBI-Probanden keine Verbesserung in der Speichelsekretion zu vermerken und bleibt nahezu konstant. Bei den Chemo-Patienten steigt die mittlere sSFR ab U3 wieder an und scheint sich wieder zu erholen.

4.5.2 Patientenkohorte B

Speichelfließrate der Gesamtkohorte B

	uSFR (n = 12)	sSFR (n = 11)
Anzahl Hyposalivation	6 (50 %)	3 (27 %)
MW (mL/min)	0,27	1,4
MIN (mL/min)	0	0,35
MAX (mL/min)	1	3

Tabelle 29: Gegenüberstellung der uSFR und sSFR in der Kohorte B. Anzahl hyposaliver Probanden mit Anteil in %. MW, MIN und MAX der uSFR und sSFR. Eigene Darstellung.

Es fällt auf, dass bei der Untersuchung der uSFR die Hälfte der Probanden mit einer Speichelsekretion $\leq 0,1$ mL/min eine Hyposalivation an den Tag legt. Der MW und MAX der uSFR dieser Kohorte zeigen eine Normosalivation, während der MIN von 0 mL/min eine schwere Hyposalivation erkennen lässt.

Im Vergleich zur uSFR leiden bei der sSFR etwa halb so viele Probanden an einer Hyposalivation. Die mittlere sSFR beträgt mit 1,4 mL/min und liegt somit im Bereich der Normosalivation. Der MIN beim stimulierten Test zeigt eine Hyposalivation, der MAX hingegen stellt eine Normosalivation dar.

Speichelfließrate bezogen auf das Geschlecht

	uSFR		sSFR	
	Männer (n = 7)	Frauen (n = 5)	Männer (n = 7)	Frauen (n = 4)
Anzahl Hyposalivation	2 (28,5 %)	4 (80 %)	2 (28,5 %)	1 (25 %)
MW (mL/min)	0,39	0,11	1,59	1,05
MIN (mL/min)	0,1	0	0,35	0,5
MAX (mL/min)	1	0,35	3	1,7

Tabelle 30: Gegenüberstellung der uSFR und sSFR zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte B. Anzahl hyposaliver Probanden mit Anteil in %. MW, MIN und MAX der uSFR und sSFR. Eigene Darstellung.

In beiden Tests haben weibliche Probanden, ausgenommen im MIN der sSFR, im Vergleich zu männlichen Probanden schlechtere Werte.

In der uSFR sind Frauen fast 3-mal häufiger von einer Hyposalivation betroffen als Männer. Auch der MW der uSFR ist bei den Männern mit 0,39 mL/min 3,5-mal höher als bei den Frauen. Der MIN der Patientinnen zeigt im uSFR-Test eine starke Hyposalivation, der MAX fällt fast 3-mal geringer aus als bei den Männern aus.

Bei Untersuchung der sSFR leiden anteilig Frauen und Männer etwa gleich an einer Hyposalivation. Der MW sowie MIN weichen unter den Geschlechtern wenig voneinander ab. Der MAX ist bei Männern hingegen fast doppelt so hoch wie bei den Frauen.

Veränderung der Speichelfießrate bei TBI- und Chemotherapie-konditionierten Probanden

In beiden Speicheltests schneiden die Chemo-Probanden im Mittel schlechter ab als die TBI-Patienten.

Insgesamt 2 von 6 (33,3 %) TBI-Nachsorgepatienten legen mit einer uSFR von $\leq 0,1$ mL/min eine Hyposalivation an den Tag. Anteilig sind 4 von 6 (66,6 %) mit Chemotherapie konditionierten Probanden von einer Hyposalivation im unstimulierten Zustand betroffen. Bei der Ermittlung der sSFR werden 2 von 6 (33,3 %) TBI-Patienten mit einer Hyposalivation erfasst, in der anderen Konditionierungsgruppe hat nur 1 Person von 5 (20%) eine Hyposalivation.

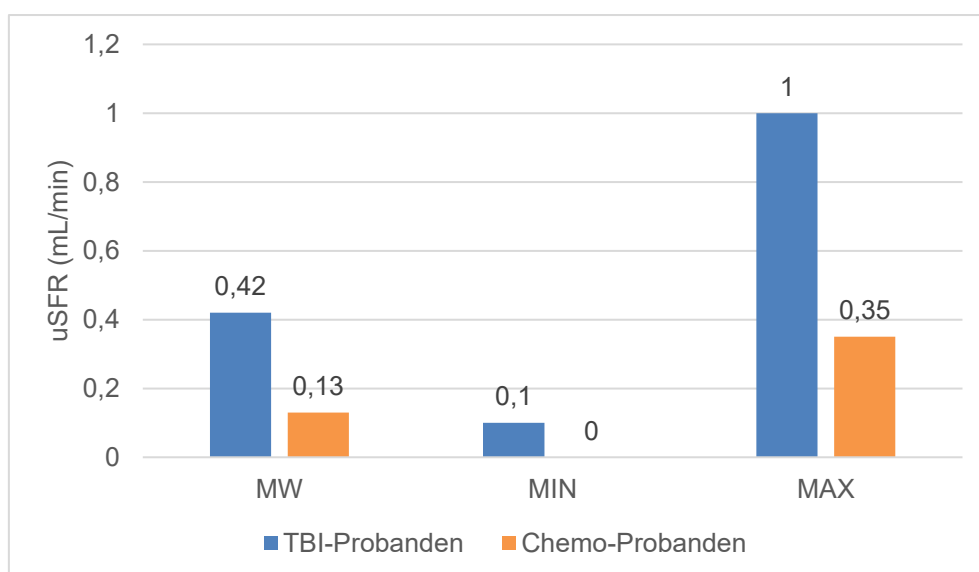


Abbildung 47: Gegenüberstellung der uSFR zwischen TBI- und Chemo-Patienten in der Kohorte B. MW, MIN und MAX der uSFR. Eigene Darstellung.

Im uSFR- Test schneiden die TBI-Patienten in jedem Wert besser ab als die Chemo-Patienten. Die mittlere uSFR ist bei den TBI-Patienten 3-mal höher als bei den Chemo-Patienten. Mit dem MW von 0,13 mL/min liegen die Chemo-Probanden knapp über dem für die Hyposalivation definierten Wert von $\leq 0,1$ mL/min. Die TBI-Probanden produzieren im MAX fast 3-mal so viel Speichel wie die Chemo-Probanden.

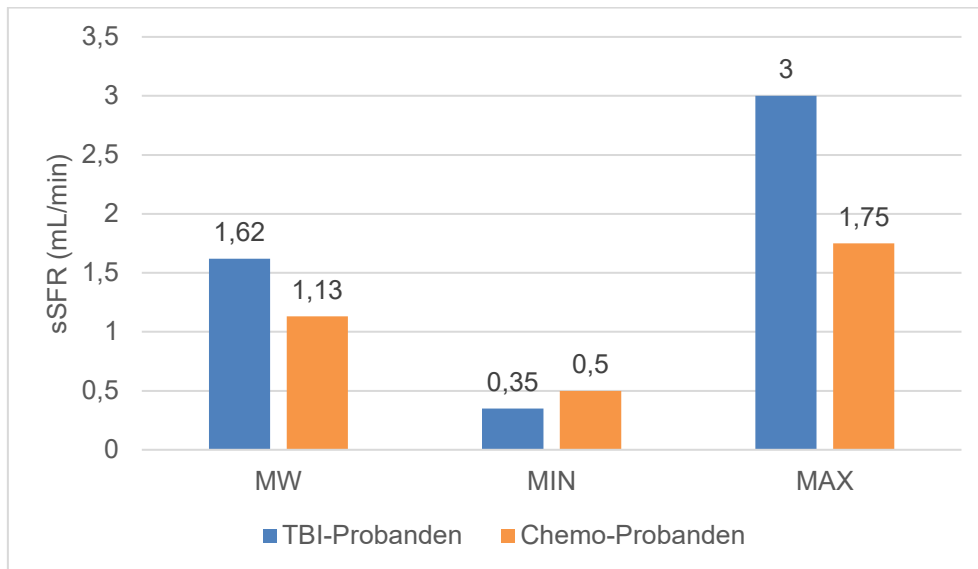


Abbildung 48: Gegenüberstellung der sSFR zwischen TBI- und Chemo-Patienten in der Kohorte B. MW, MIN und MAX der uSFR. Eigene Darstellung.

Auch bei der Ermittlung der sSFR erzielen die TBI Patienten, mit Ausnahme des MIN, bessere Ergebnisse als die andere Konditionierungsgruppe. Signifikant ist hier die maximal erreichte Sekretion von 3 mL/min im Gegensatz zu 1,75 mL/min.

4.5.3 Patientenkohorte C

Speichelfließrate der Gesamtkohorte C

Im gesunden Kollektiv konnte bei jedem Probanden bei der Ermittlung beider Speicheltests eine Normosalivation festgestellt werden.

Der MW der uSFR liegt bei 0,60 mL/min. Der MIN liegt bei 0,2 mL/min und der MAX bei 1,1 mL/min.

Die mittlere sSFR erreicht mit 1,9 mL/min eine Normosalivation. Der MIN in der sSFR liegt bei 0,9 mL/min und der MAX bei 3,4 mL/min.

Speichelfließrate bezogen auf das Geschlecht

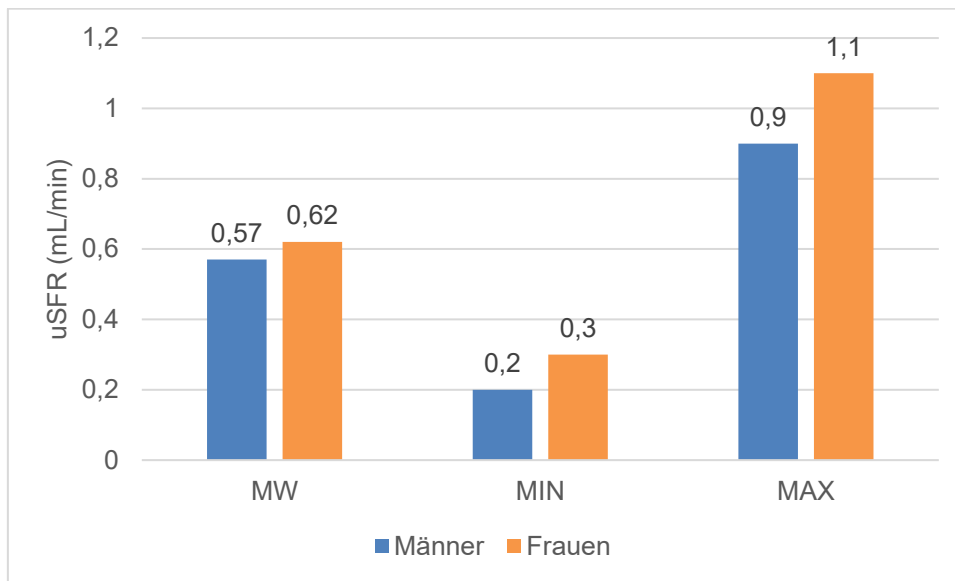


Abbildung 49: Gegenüberstellung uSFR zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte C. MW, MIN und MAX der uSFR. Eigene Darstellung.

Aus der Abbildung 49 geht hervor, dass die Teilnehmerinnen in jedem Wert besser abschneiden als die männlichen Teilnehmer. Dabei ist die mittlere uSFR der Frauen nicht signifikant höher. Besonders im MAX der uSFR zeigen Frauen ein besseres Ergebnis. Alle Werte beider Geschlechter weisen eine Normosalivation auf.

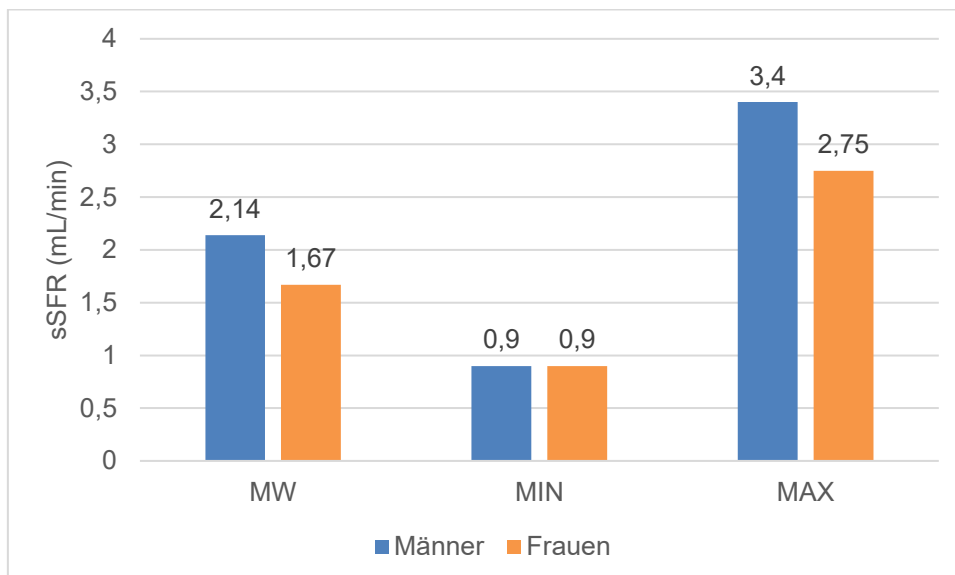


Abbildung 50: Gegenüberstellung sSFR zwischen männlichen und weiblichen Probanden in der Kohorte C. MW, MIN und MAX der sSFR. Eigene Darstellung.

In der Untersuchung der sSFR erbringen die männlichen Probanden, mit Ausnahme des MIN, zum anderen Geschlecht höhere Werte. Der MIN ist bei beiden Geschlech-

tern gleich hoch. Alle Werte beider Geschlechter zeigen im sSFR- Test eine Normosalivation.

4.6 Erfahrungsberichte der Probanden

Unabhängig von den Untersuchungen werden exemplarisch Erfahrungsberichte von Patienten mit dem Zustand der veränderten SFR, Geruchs- und Geschmackswahrnehmung beschrieben.

Patientenkohorte A

Geschmack

Nach HSZT gab Teilnehmerin Nr. 4 an, dass sich die Wahrnehmung der Qualität süß verändert hat. Probandin Nr. 6 gab an, dass sie nach HSZT geschmacklich kein Essen ertragen konnte. Durch die Veränderung der gustatorischen Wahrnehmung schmeckt dem Probanden (Nr.10) nichts außer süßem Grießbrei.

Geruch

Probandin Nr. 6 erzählte, dass sie durch eine Gehirnerschütterung im Jahre 2012 bereits olfaktorisch beeinträchtigt wurde. Sie erklärte, dass sie nur noch zwischen extremen Gerüchen unterscheiden kann, z.B. Parfum, was sie als angenehm oder Bratfett, was sie als unangenehm empfindet. Sie berichtete, dass sie entweder einen Geruch direkt wahrnimmt oder gar nicht.

Speichel

Zum U4 berichten 2 Probanden, dass sich der Speichel im Mundraum zäh anfühlte.

Patientenkohorte B

Geschmack

Proband Nr. 16 fiel es bereits vor HSZT schwer, sauer und salzig auseinanderzuhalten. Kurz nach der HSZT hatte dieser Patient einen metallischen Geschmack. Zudem berichtet er, dass er das Süße nicht wie vor der Transplantation schmeckt, aber er kann die Qualität süß identifizieren, weil er weiß, wie sich die Qualität verändert hat. Er hat sich an die Veränderung der gustatorischen Wahrnehmung angepasst.

Proband Nr. 21 sagte, dass er die Geschmacksqualität salzig beim Essen von bspw. Salzkartoffeln nicht herausschmeckt. Diese Selbstwahrnehmung hat nicht mit dem Geschmackstest übereingestimmt, da er alle 4 salzigen Taste Strips richtig erkannt hat.

Proband Nr. 22 hingegen schmeckte nach HSZT bestimmte Lebensmittel intensiver als vor HSZT. Als Beispiel wird die Süße eines Schokokekses sowie die Frische von Metholbonbons als intensiver wahrgenommen.

Teilnehmer Nr. 24 gibt an, dass er nach HSZT nichts geschmeckt hat.

Scharfe und stark gewürzte Gerichte hat Teilnehmer Nr. 25 vor seiner HSZT gerne gegessen, was danach nicht mehr der Fall war. Zudem empfindet er die Wahrnehmung der Würze bzw. die Schärfe des Essens als zu schwach.

Proband Nr. 26 nimmt den Geschmack von Fleisch verändert wahr, wodurch er keine größere Fleischmengen mehr verzehren kann. Sobald seine Mahlzeit stark gesalzen wird, schmeckt er es sehr stark heraus. Während Proband Nr. 26 scharfes Essen problemlos vertragen konnte, verspürte Patient Nr. 27 bei würzigem Essen Reizungen, die sich wie „kleine Pickelchen am Gaumen anfühlen“.

Geschmacksintensive Lebensmittel wie z.B. Erdnüsse wurden von Patienten Nr. 27 als stumpf bezeichnet.

Speichel

Mehrere Teilnehmer (Nr. 16, 23 und 27) klagen über Xerostomie.

Probandin Nr. 23 hat Schwierigkeiten beim Einspeicheln ihres Essens, sodass bspw. das Verzehren von Keksen einen trockenen Mund bereitete. Nachts musste sie zeitweise viel trinken, um ihrer Mundtrockenheit entgegenzuwirken. Bei Proband Nr. 27 fühlt sich der Mund so trocken an, dass die Seitenzähne an der Wange wie angeheftet sind, solange er nicht mit seiner Zunge über die Zähne fährt.

Im Folgenden werden exemplarisch Erfahrungen der Probanden beschrieben, die sie während der Untersuchungen gemacht haben:

Patientenkohorte A

Geschmack

Proband Nr.11 musste sich bei der Unterscheidung zwischen den bitteren und salzigen Taste Strips stärker konzentrieren.

Schwellentest

Proband Nr.11 hatte das Gefühl, dass die Intensität der Riechstifte des Schwellentests zum U1 und U2 intensiver gerochen zu haben, was mit den ermittelten Scores übereinstimmt. Zum U1 erreichte er einen Schwellenwert von 6,5 und zum U2 von 12,5.

Patientenkohorte B

Diskriminationstest

Der Diskriminationstest erforderte für Teilnehmer Nr. 25 sehr viel Konzentration 5 von 16 Triplets richtig zu erkennen.

Identifikationstest

Beim Identifikationstest erklärt Nachsorgepatient Nr. 24, dass er strenge Gerüche wie Benzine, Kaffee, Dünger und Zigarettenrauch direkt erkennt. Dabei hat dieser Proband den für Zigarettenrauch gehaltenen Riechstift mit Kaffee verwechselt. Hier stimmt die Selbsteinschätzung mit der objektiven Messung nicht überein. Allgemein empfindet der Naschsorgepatient Nr. 24 Zigarettenrauch abstoßender als vor HSZT.

Proband Nr. 25 empfindet die Düfte der Sniffn' Sticks als so schwach, dass er meint, „nur einen Hauch“ zu riechen. Das Ergebnis dieses Tests ist dementsprechend mit 3 von 16 richtigen Sniffn' Sticks ausgegangen.

Patientenkohorte C

Geschmack

Proband Nr. 33 empfand die ersten beiden Konzentrationen aller Qualitäten als schwierig identifizierbar. Die Identifikation der Schmeckqualität bitter empfand er ab der zweitgeringsten Konzentration leicht.

Dadurch, dass Proband Nr. 34 bitterem Geschmack abgeneigt ist, hat er alle Taste Strips erkannt. Dagegen salzt er das Essen recht häufig, was in eine schlechtere Erkennung salziger Taste Strips resultierte. Er konnte nur die letzten beiden höheren Konzentrationen der Qualität salzig erkennen.

Proband 37 gab an, bei der Identifikation salziger Taste Strips länger überlegen zu müssen.

Proband Nr. 35 nimmt Geschmacksunterschiede beim Absetzen und Wiederaufnehmen des Rauchens wahr. Als Beispiel wird ein Käsesandwich genannt, dessen Käse nach einer Rauchabstinenz besonders intensiv schmeckt.

5. Diskussion

5.1 Kritische Wertung der Methodik

Im folgenden Kapitel werden unterschiedliche Gesichtspunkte betrachtet, die grundsätzlich mit methodischen Schwierigkeiten verbunden sind. Dabei werden Schwierigkeiten hervorgehoben, die am Patientenkollektiv, am Untersuchungsablauf und an den Tests an sich liegen.

Patientenkollektiv

Die Probanden sollten 1 Stunde vor Durchführung aller Untersuchungen nichts essen, trinken, nicht rauchen und keine Mundhygiene betreiben. Es ist möglich, dass die Probanden die genannten Voraussetzungen nicht vollständig eingehalten haben, was nicht überprüfbar war.

Untersuchungsablauf

Besonders für die Durchführung der Sialometrie sind standardisierte Bedingungen wichtig. Die Speichelsekretion unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, weshalb die Ermittlung der SFR bei allen Probanden möglichst früh am Tag und zur selben Uhrzeit erfolgen sollte (128). Dies konnte aufgrund von verschiedenen stationären Aufenthalten, festgelegten ambulanten Terminen und Arbeitstätigkeit der jeweiligen Probanden nicht umgesetzt werden. Zudem sollten 5 Minuten vor Testbeginn orofaziale Bewegungen weitestgehend unterlassen werden (116), was häufig nicht überprüfbar ist und seitens des Probanden unwillkürlich passiert. Für einen besseren Vergleich der Sekretionsraten sind für nächste Studien standardisierte Rahmenbedingungen sinnvoll. Der sSFR-Test wurde am Ende der Testreihe durchgeführt, wobei die standardisierten Bedingungen vor Beginn nicht erfüllt werden konnten. Sowohl der Schmecktest als auch der Riechtest konnten die Speichelproduktion anregen, wodurch die Ermittlung der sSFR Ungenauigkeiten unterliegt. Ein separater Termin für die Messung der sSFR war schwer umsetzbar, besonders bei den Verlaufspatienten (Kohorte A).

Für die Ermittlung der sSFR war die Anwendbarkeit der „Wattestäbchen-Methode“ praktischer als das Kauen eines Paraffinwachsstückes. Insbesondere ältere Verlaufs- und Nachsorgepatienten hätten aufgrund von vorhandener Hyposalivation und herausnehmbarem Zahnersatz Schwierigkeiten beim Kauen des Paraffinstückes gehabt.

Die Bedingungen vor Beginn der Geruchstests konnten nicht umgesetzt werden (s. Kapitel 3.6), da zuvor der Geschmackstest durchgeführt wurde.

Tests

Während die Durchführung der Sialometrie und des Geschmackstest schnell und einfach umsetzbar war, gestaltete sich der Geruchstest als sehr zeitintensiv (ca. 60 min) und beanspruchend. Besonders der Schwellentest hat den größten zeitlichen Anteil der Studie in Anspruch genommen.

5.2 Methodische Einschränkungen in der Auswertung

In diesem Kapitel werden Einschränkungen in der Auswertung hinsichtlich der Geruchs-, Geschmacksstörungen und Mundtrockenheit dargestellt, die durch die einzelnen Patientenkollektive entstehen. Zudem werden bestimmte Aspekte in der Sialometrie und im Geschmackstest nicht ausgewertet.

Sialometrie

In allen Kohorten wurden die serösen bzw. muzinösen Anteile des Speichels ermittelt, sie wurden jedoch nicht betrachtet.

Geschmackstest

In allen Kohorten wurde die funktionelle Ageusie nicht analysiert. Die Differenzierung zwischen falsch und nicht wahrgenommenen Taste Strips wurde nicht vorgenommen, sondern mit 0 bewertet.

In der Kohorte B wurde eine Subgruppenanalyse vorgenommen, bei welcher die einzelnen Schmeckqualitäten auf eine Hypogeusie untersucht wurden (s. Kapitel 4.3.2). An dieser Stelle wird deutlich, dass Informationen darüber fehlen, in welchen Konzentrationen die einzelnen Schmeckqualitäten nicht erkannt oder mit anderen Qualitäten verwechselt wurden.

Patientenkollektive

Die einzelnen Patientenkollektive sind in allen Kohorten zu klein, um sichere Aussagen aufgestellter Hypothesen bezüglich Veränderungen von Geruchs- Geschmacksstörungen und Mundtrockenheit zu erbringen. Zusätzlich trägt der hohe Studienabbruch in

Kohorte A dazu bei, dass sich die Teilnehmerzahl im Verlauf reduziert. Anteilig beenden nur noch 54% der Probanden die Tests vollständig (s. Kapitel 4.1.1 Abbildung 15). Die kleinen Probandenzahlen führen zu ungleichmäßigen Alters- und Geschlechterverteilung und deren Gegenüberstellung innerhalb der Kohorten:

In Kohorte A sind zum U1 8 (62 %) männliche und 5 (38 %) weibliche Probanden eingeschlossen. Zum U4 beenden von den 13 Teilnehmern nur 5 (38 %) Männer und 2 (15 %) Frauen die Studie vollständig. Durch die hohe Abbruchquote seitens der weiblichen Probanden in Kohorte A können geschlechterspezifische Veränderungen des Schmeck- und Riechsinn sowie zur SFR nur zum U1 und U2 analysiert werden. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass eine große Altersdiskrepanz zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern besteht. Die männlichen Teilnehmer sind zwischen 23 und 56 Jahre alt, mit einem medianen Alter von 41 Jahren. Die Teilnehmerinnen sind zwischen 51 und 68 Jahre alt, mit einem medianen Alter von 60 Jahren.

In Kohorten B und C war eine geschlechterspezifische Betrachtung möglich. Dabei muss erwähnt werden, dass in Kohorte B die männlichen Probanden mit 7 von 12 Teilnehmern (58 %) etwas stärker vertreten sind als die weiblichen Probanden (42 %). In Kohorte C hingegen sind die Probanden gleichmäßig auf Männer (50 %) und Frauen (50 %) verteilt.

Das Alter zeigt große Diskrepanzen innerhalb der Patientenkollektive auf, sodass nur in Kohorte A zum U1 die Altersgruppen < 45 Jahren und 45 bis 65 Jahren analysiert werden konnten. Über 65-jährige Probanden waren nur durch 2 (15 %) Probanden vertreten. In Kohorte B verteilten sich 66,6 % der Probanden auf 45- bis 65-Jährige, sowie jeweils 16,6 % auf < 45-jährige und > 65-jährige. In der gesunden Kohorte waren 80 % < 45 Jahre alt. Somit war es nicht sinnvoll, das Alter in Kohorten B und C im Hinblick auf gustatorische, olfaktorische sowie orale Veränderungen zu betrachten.

Der geringen Probandenzahlen geschuldet war in keiner Kohorte ein Vergleich von aktiven Rauchern und Nichtrauchern umsetzbar.

Zudem wurden 3 Probanden in der gesamten Studie vorbestrahlt, wodurch aussagekräftige Veränderungen der gustatorischen sowie olfaktorischen Wahrnehmung im Vergleich zu nicht-vorbestrahlten Teilnehmern nicht getätigt werden können.

Dennoch konnten in dieser Studie Zusammenhänge dargestellt sowie Annahmen getroffen werden (s. Kapitel 4.2 - 4.5). Im Folgenden werden die Ergebnisse diskutiert.

5.3 Diskussion Ergebnisse

5.3.1 Fragebogen

Vergleich subjektiver und objektiver Veränderungen der Geschmacks-, Geruchswahrnehmung und der Mundtrockenheit

Der Vergleich subjektiver und objektiver Schmeckstörungen vor HSZT und zu verschiedenen Zeitpunkten nach HSZT wird im Review Dequae et al. (135) dargestellt.

Die subjektiv empfundene Dysgeusie vor der HSZT wurde mit 11 % bis 31 % deutlich (136-138) häufiger wahrgenommen als objektiv mit 2,4 % gemessen wurde (139). In der vorliegenden Studie sind die Ergebnisse in Kohorte A umgekehrt ausgefallen, d.h., dass sich die Probanden zum U1 gustatorisch besser einschätzten als tatsächlich ermittelt wurde (s. Kapitel 4.2.1.1). Dass Probanden bereits vor HSZT eine Dysgeusie aufweisen, wird besonders durch die Polypharmazie z.B. GvHD-Prophylaxe, Antibiotika (s. Kapitel 5.3.3) beeinflusst (135, 138).

Dequae et al. beschreiben d+ 30 nach HSZT, dass die selbstberichteten Dysgeusien zunehmen, wobei keine Artikel mit objektiver Schmeckleistung vergleichend aufgeführt werden. In dieser Studie verschlechtert sich zum U2 die gustatorische Selbstwahrnehmung und deckt sich mit den objektiven Messwerten. Zum U4 fällt die objektiv gemessene Dysgeusie höher aus als subjektiv durch die Kohorte eingeschätzt (s. Kapitel 4.2.1.1). Diese Diskrepanz spiegelt sich in der Studie von Boor et al. (140) wider (objektiv: 68,9 % vs. subjektiv: 51,1 %). Die Abweichung zeigt, dass sich viele Patienten ihrer verminderten Schmeckleistung nicht bewusst sind (140). Im Vergleich dazu berichten Dequae et al. d+ 80 nach HSZT eine Besserung der Schmeckwahrnehmung, die zum d+ 100 nach HSZT durch objektive Messungen bestätigt werden konnte (135). Die Besserung der Schmeckleistung konnte in dieser Studie im Patientenkollektiv B nachgewiesen werden. Es waren weniger Probanden von einer Dysgeusie betroffen als subjektiv angegeben (s. Kapitel 4.2.2.1). Das heißt jedoch, dass sich die Patienten dem verbesserten Schmeckvermögen nicht bewusst sind. Dequae et al. zeigen, dass nach 6 bis 12 Monaten die subjektiven Beschwerden über die verminderte Schmeckleistung geringer ausfallen als vor HSZT (135).

In Kohorte A weicht zum U1 und U2 die subjektive Wahrnehmung einer Riechstörung von einer objektiv gemessenen Dysosmie am stärksten voneinander ab. Zu diesen Zeitpunkten sind die objektiven Messungen hinsichtlich einer Dysosmie besser ausgefallen als die Selbsteinschätzungen. Diese Beobachtung konnte in der Studie von Boor

et al. (140) mithilfe von Sniffn' Sticks an d + 100 nach allogener HSZT gemacht werden. 53,4 % der Probanden haben ihre olfaktorische Leistung schlechter eingeschätzt als bei 40 % tatsächlich festgestellt wurde. Das Ergebnis von Boor et al. (140) zeigt zusätzlich, dass fast alle Probanden, die eine Riechstörung empfinden tatsächlich auch eine haben. Dies wird in dieser Studie in der Kohorte A zu U3 und U4 deutlich (s. Kapitel 4.2.1.1)

Für den Vergleich der objektiven und subjektiven Riechstörung bei Allo-Patienten wurde neben der Studie von Boor et al. (140) (d+ 100 Tage nach HSZT) keine weitere Literatur gefunden, sodass eine Gegenüberstellung zu anderen Untersuchungszeitpunkten mit dieser Studie nicht möglich ist.

Bei der Geruchstestung deckt sich im Kollektiv B die subjektive Selbsteinschätzung nahezu mit den objektiven Ergebnissen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten der Kohorte B, die an einer Dysosmie leiden auch über vermindertes Schmeckvermögen klagen. Den meisten Menschen ist jedoch nicht klar, dass die Wahrnehmung von Speisen und Getränken auf das retronasale Riechen zurückzuführen ist (54). Um eine Verwechslung der olfaktorischen oder gustatorischen Wahrnehmungsstörungen zu vermeiden, ist es sinnvoll sowohl die Riech- als auch die Schmeckleistung zu überprüfen (72).

Sowohl in dieser als auch in anderen Studien (138, 141) klagen Patienten bereits vor allogener HSZT über Xerostomie. Bei keinem Probanden der Kohorte A wurde in der Überprüfung der uSFR und sSFR vor HSZT (U1) eine Hyposalivation festgestellt, während in der Studie von Laakson et al. bei ca. 40 % der Probanden vor HSZT objektiv eine verminderte sSFR nachgewiesen werden konnte (2). Die Hyposalivation vor HSZT wird vor allem durch die Einnahme verschiedener Medikamente (s. Kapitel 5.3.3), die zugrundeliegende Erkrankung und die Konditionierung verursacht (2, 138, 141).

In den Kohorten A und B weichen die Xerostomie und die Hyposalivation in beiden Speichelsekretionstests voneinander ab. In der Kohorte A sind die Abweichungen von U2 bis U4 deutlich erkennbar, wobei diese zum U2 am stärksten bestehen. In der Ermittlung der uSFR ist von U2 bis U4 nur 1 Proband von einer Hyposalivation betroffen, im sSFR-Test haben von U2 bis U4 jeweils 30 % der Probanden eine Hyposalivation. In der Kohorte B stimmt die Xerostomie in der uSFR anteilig 55 % und in der sSFR anteilig nur 30 % mit einer Hyposalivation überein (s. Kapitel 4.2.1.1 + 4.2.2.1). Diese starken Differenzen werden in verschiedenen Studien dargestellt: Bulthuis et al. weist

in der sSFR d+ 90 nach HSZT bei 74 % der Probanden eine Normosalivation nach, dabei haben ca. 64 % eine Xerostomie angegeben (141). Ähnlich dazu verhält sich die Studie von Boor et al. mit einer gemessenen Normosalivation von 85 % und einer Xerostomie von 75 % der Probanden (140).

Je weiter die HSZT zurückliegt, desto mehr nimmt die Xerostomie und die Hyposalivation ab. Boor et al. beschreibt, dass 6 Monate nach HSZT nur 15 % und nach 12 Monaten nur 11 % objektiv gemessen eine Hyposalivation aufweisen (140).

Eine Hyposalivation wird unstimuliert mit $\leq 0,1$ mL/min und stimuliert mit $\leq 0,7$ mL/min diagnostiziert (2, 12). Jeder Wert, der gleich oder höher ausfällt, wird als normosaliv betrachtet. Dabei liegt die mittlere Normosalivation in der uSFR bei 0,3 - 0,4 mL/min und in der sSFR bei 1,5 - 2,0 mL/min (12). Es kann die Vermutung angestellt werden, dass die Probanden eine Mundtrockenheit empfunden haben, da sie die normal durchschnittlichen Speichelmengen nicht erreichten. Dies kann zur Folge haben, dass die subjektive Wahrnehmung schlechter ausfiel als objektiv ermittelt wurde.

Wird die Hyposalivation durch verschiedene SFR in verschiedene Grade eingeteilt, können differenzierte Aussagen getroffen werden. In der Publikation Osailan et al. (142) wird die uSFR mit 0 - 0,1 mL/min in eine schwere Hyposalivation, mit $> 0,1 - 0,2$ mL/min in eine moderate und mit $> 0,2 - 0,3$ mL/min in eine milde Hyposalivation eingeteilt. Laakson et al. (2) teilen die sSFR wie folgt ein: Normosalivation mit $> 0,7$ mL/min, eine moderate Hyposalivation mit 0,3 mL/min bis $\leq 0,7$ mL/min und eine schwere Hyposalivation mit $\leq 0,3$ mL/min.

Nicht nur die objektiven Messungen, sondern die subjektiven Veränderungen der Mundtrockenheit, Riech- und Schmeckwahrnehmungen können in eine milde, moderate und schwere Form eingeteilt werden (138, 140).

In der gesunden Kohorte decken sich in beiden Speicheltests die Selbsteinschätzungen mit den objektiven Ermittlungen. Während 3 Probanden fälschlicherweise eine Dysosmie wahrnehmen, hat 1 Proband entgegen seiner subjektiven Einschätzung eine Dysgeusie. Es sei hier genannt, dass der dysgeusische Proband ein starker Raucher ist. In zahlreichen Studien wird belegt, dass das Rauchen das Riech- und Schmeckvermögen vermindert (63, 143).

Abhängigkeit der Geschmackswahrnehmung und Mundtrockenheit von einer oralen cGvHD

Aufgrund der Tatsache, dass in dieser Studie in Kohorte A zu keinem Testzeitpunkt und $\frac{1}{3}$ der Nachsorgepatienten eine orale cGvHD entwickelt haben, kann kein Zusammenhang zwischen der Geschmackswahrnehmung und Mundtrockenheit mit einer oralen cGvHD hergestellt werden.

In der Literatur wird der Zusammenhang kontrovers diskutiert:

In den Veröffentlichungen Boer et al. und Boor et al. aus den Jahren 2010 bzw. 2022 wird beschrieben, dass bei Patienten nach allogener HSZT keine signifikante Korrelation zwischen oraler cGvHD und Dysgeusie besteht (1, 140). Im Artikel von Fall-Dickson et al. wird die orale cGvHD in Korrelation mit einer Dysgeusie dargelegt (144). Während Boer et al. (1) feststellen, dass die Hyposalivation im direkten Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer oralen cGvHD steht, wird durch Boor et al. (140) keine nennenswerte Abhängigkeit der Mundtrockenheit mit dem Auftreten einer oralen cGvHD gefunden. Dabei ist bekannt, dass die orale cGvHD unter anderem Schädigungen des Speicheldrüsengewebes verursachen kann (1, 14). Die daraus resultierende verminderte SFR kann eine Dysgeusie begünstigen (14, 145, 146).

Korrelation Mundtrockenheit mit Geschmackswahrnehmung und oralen Schmerzen

Der Zusammenhang zwischen der SFR und dem Schmeckvermögen wird kontrovers diskutiert: In verschiedenen Studien wird verdeutlicht, dass sich ein trockener Mund bzw. eine Hyposalivation negativ auf das Schmeckvermögen auswirken kann (14, 145, 146). Im Vergleich dazu zeigen Kang et al. (147) und Carvalho et al. (148), dass die SFR bei jungen, gesunden Probanden unter 45 Jahren nicht mit der Geschmackswahrnehmung zusammenhängt.

In dieser Studie konnte nicht gezeigt werden, dass stammzelltransplantierte Probanden mit Hyposalivation Schmerzen beim Essen, Sprechen und der Mundpflege haben. Dabei wird in vielen Publikationen berichtet, dass Patienten nach HSZT über Schmerzen beim Kauen und Schlucken von Nahrung sowie beim Sprechen klagen (1, 11, 12). Schmerzen im Mundraum führen zu einer Mangelernährung und Gewichtsabnahme (1).

Abhängigkeit SFR von Verwendung einer MSL

Ein Zusammenhang zwischen einer positiven Veränderung der SFR und Verwendung einer MSL konnte in dieser Studie nicht gefunden werden.

In Kapitel 2.6.7 wird deutlich beschreiben, dass durch die Anwendung von Speichelstimulantien die SFR erhöht werden kann. MSL fallen jedoch in die Kategorie der Speichelersatzmittel. Mit Alkohol versetzte MSL können die orale Mukosa reizen (48). Als Speichelstimulantien werden Lutschtabletten mit Zusätzen wie Xylitol, Sorbitol und Chlorhexidin empfohlen (126, 127). Zahnpasten und Gele mit hohem Fluoridgehalt wirken sich ebenfalls positiv auf die SFR aus (126).

5.3.2 Allgemeine Einflussfaktoren auf Geschmack, Geruch und Mundtrockenheit

Faktoren: Geschlecht, Alter, Rauchen

Mit zunehmendem Alter verschlechtern sich sowohl der Schmeck- als auch der Geruchssinn (145, 149, 150). Die Verschlechterung der Schmeckwahrnehmung im höheren Alter (149-151) hängt wahrscheinlich mit einer Funktionsänderung von Rezeptoren und Ionenkanälen der Geschmackszellen zusammen (145, 149). Geschmacksstörungen betreffen weniger den gesamten Mundraum, sondern viel häufiger regionale Bereiche der Zunge (149). Obwohl regionale Wahrnehmungsausfälle der Zunge bei älteren Menschen häufiger vorkommen als bei jungen Menschen, werden diese nicht von ihnen bemerkt (149). Die Verschlechterung der Gesamtschmeckleistung im zunehmenden Alter wird in Kohorte A deutlich (s. Kapitel 4.3.1)

In vielen Studien wird bestätigt, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine bessere Geschmackswahrnehmung haben (145, 150, 151). Mithilfe der Taste Strips zeigen Landis et al. (151) in seiner Publikation, dass Frauen in der Gesamtschmeckleistung besser abschneiden als Männer. Eine mögliche Erklärung für die bessere Geschmackswahrnehmung von Frauen kann an hormonellen Veränderungen während der Schwangerschaft liegen (151).

In der vorliegenden Studie konnte in den Kohorten B und C, nicht jedoch in Kohorte A, gezeigt werden, dass Frauen eine bessere Schmeckleistung haben als Männer (s. Kapitel 4.3.2 + 4.3.3). Im Patientenkollektiv A lässt sich die schlechtere gustatorische Leistung der Frauen auf die Altersdiskrepanz zum anderen Geschlecht erklären.

Interessant ist, dass die weiblichen Probanden der Kohorte B in der Erkennung jeder einzelnen Schmeckqualität besser waren als die männlichen Probanden. In den anderen beiden Kohorten sind die Ergebnisse bzgl. der einzelnen Qualitäten heterogen.

Bis dato ist der genaue Pathomechanismus der epithelialen Dysgeusie nicht klar. Es ist möglich, mit in-vivo Methoden, wie der konfokalen Mikroskopie die Zunge als Schmeckorgan hochauflösend darzustellen (77). Es ist ungewiss, ob die konfokale Mikroskopie oder neuere Methoden den Pathomechanismus epithelialer Schmeckstörungen aufklären können (77).

Abgesehen von den Faktoren wie Alter und Geschlecht, verschlechtert das Rauchen sowohl den Geruchs- als auch den Geschmackssinn (63, 143). Auf den Pathomechanismus des Rauchens wird nicht eingegangen, da dieses in der Studie nicht betrachtet werden konnte.

Neben den genannten Faktoren muss erwähnt werden, dass der Geruchs- und Geschmackssinn von vielen weiteren Variablen beeinflusst wird. Es seien nur wenige genannt: Umwelteinflüsse, Ethnie, Genetik, Gesundheitszustand (150). Es ist nahezu unmöglich mehrere Variablen in Tests einzubeziehen.

Häufig wird eine Schmeckstörung mit einer Beeinträchtigung des Riechsinn verwechselt, da die Wahrnehmung von Aromen hauptsächlich retronasal erfolgt (54, 149)

Mit zunehmendem Alter nimmt nicht nur die Riechleistung ab, sondern auch die Fähigkeit zwischen Düften differenzieren zu können (149). Eine deutliche Verschlechterung des Geruchssinns tritt bei Personen im Alter von über 60 bzw. 65 Jahren auf (51, 152). Dies wird in Kohorte A zum U1 deutlich. Das jüngere Patientenkollektiv von < 45 Jahren weist eine bessere Gesamtriechleistung auf als das ältere Kollektiv von 45 bis 65 Jahren (s. Kapitel 4.4.1 Tabelle 22). Mehr als 75 % der über 80-Jährigen leiden unter erheblichen Geruchsstörungen (149, 152). Es ist bekannt, dass Geruchsstörungen häufiger vorkommen als Geschmacksstörungen (95).

Die Neuronen der Riechrezeptoren sind primäre Neurone (s. Kapitel 2.4.1.3). Sie haben eine Regenerationsfähigkeit, die im zunehmenden Alter jedoch nachlässt (149). Die Anzahl der olfaktorischen Neurone verringert sich, was zum einen zu einer Verkleinerung der Oberfläche des Riechepithels und zum anderen zu einer geringen Weiterleitung der Geruchsinformationen über den Bulbus olfactorius an das Gehirn führt (149). Die Verarbeitung der Geruchsinformationen im Gehirn ist folglich eingeschränkt. Trotz Geruchsreizung findet bei älteren Menschen nachweislich eine reduzierte Aktivierung der olfaktorischen Hirnregionen (limbisches System und orbitofrontaler Kortex der Großhirnrinde) statt (58, 149).

In den Publikationen Hummel et al. 2007 (52) und Oleszkiewicz et al. 2018 (51) werden mithilfe des Sniffn' Sticks Test SDI-Scores mehrerer Perzentile innerhalb verschiede-

ner Altersgruppen auch geschlechterspezifisch ermittelt. Dadurch können für jede Altersgruppe und jedes Geschlecht die passenden SDI-Scores und Perzentilen angewendet werden. Ein älterer Proband kann in seiner Altersgruppe je nach Perzentile normosmisch sein. Absolut gesehen ist er mit seiner Geruchsleistung < 30,3 Punkten hyposmisch. Die Grenzen zwischen einer Norm-, Hyp- und Normosmie wurden in der 10. Perzentile der Probandengruppe von 16- bis 35-Jährigen bestimmt, da sie die beste Riechleistung haben (52, 66).

Innerhalb der Geschlechter schneiden Frauen besser ab als Männer (51, 150, 151). Oleszkiewicz et al. beschreiben Unstimmigkeiten innerhalb verschiedener Studien bezüglich dieser These (51). Absolut gesehen ist die Differenz von 1,3 Punkten im SDI-Score kein großer Unterschied zwischen den Geschlechtern. Durch die untersuchte Probandenzahl von über 9000 erweist sich diese Differenz als signifikant und ist somit beweiskräftig genug, dass Frauen besser riechen als Männer (51).

Eine wissenschaftliche Erklärung für das bessere Riechvermögen von Frauen ist bisher nicht bekannt. Es wird vermutet, dass bereits in der Erziehung im Mädchenalter ein stärkerer Fokus gelegt wird, bewusster zu riechen als bei Jungen. Sicher ist der Fakt jedoch, dass Frauen ein ausgeprägteres Geruchsempfinden haben als Männer. Frauen haben die Fähigkeit, Düfte besser zu identifizieren und zu differenzieren. Die Ursache hierfür könnte in der höheren Anzahl olfaktorischer Neurone bei Frauen im Vergleich zu Männern liegen (153).

Die Behauptung, dass Frauen eine bessere Riechleistung haben als Männer, kann in dieser Studie nicht gestützt werden. In allen Kohorten, bis auf Kohorte B, schneiden die weiblichen Probanden schlechter ab. Besonders im Patientenkollektiv A fällt die mittlere olfaktorische Leistung der Frauen zum U1 deutlich schlechter aus. Dieses Ergebnis ist der großen Altersdiskrepanz zwischen beiden Geschlechtern geschuldet. In den Kohorten B und C ist die Abweichung der Geruchswahrnehmung zwischen den Geschlechtern nicht groß. Dieses Ergebnis, welches sich nicht mit der derzeitigen Literatur deckt, liegt höchstwahrscheinlich an der geringen Probandenzahl.

Die SFR korreliert mit dem Alter. Mehrere Studien zeigen, dass Probanden im Alter von 60 Jahren und älter eine verminderte uSFR und sSFR haben (146, 154, 155). In der vorliegenden Studie wird in Kohorte A die höhere Speichelproduktion im jüngerem Patientenkollektiv bestätigt.

In den Publikationen von Affoo et al., Huang et al. und Smith et al. (146, 154, 155) ergeben sich innerhalb der jüngeren Probandengruppen keine Differenzen in der SFR.

Es wird vermutet, dass die verminderte Salivasekretion auf histologische Veränderungen des Speicheldrüsengewebes im zunehmenden Alter zurückzuführen ist (146, 156). In den Speicheldrüsen nimmt das Volumen des Fett- und fibrovaskulären Gewebes zu. Während die Anzahl der Speicheldrüsenausgänge dennoch gleichbleibt, reduziert sich das proportionale Volumen der sezernierten Speichelmenge bei älteren Menschen (156).

Neben histologischen Veränderungen nehmen physiologische Prozesse im zunehmenden Alter ab: Eine Reduzierung von Rezeptoren (darunter Geschmacks- und Riechrezeptoren), die eine Stimulierung der Speicheldrüsen bewirken können. Eine schlechtere neuronale Übertragung, schlechtere Durchblutung des Speicheldrüsengewebes sowie die Einnahme verschiedener Medikamente seien als weitere Ursachen genannt (157).

Die derzeitige Datenlage weist kontroverse Aussagen bzgl. der SFR innerhalb der Geschlechter auf. In der Publikation von Huang et al. kann kein Zusammenhang zwischen Speichelproduktion und dem Geschlecht festgestellt werden (146, 155). Hingegen wird in der Studie Bergdahl et al. berichtet, dass sowohl die uSFR als auch die sSFR bei Männern höher ausfällt als bei Frauen (158, 159). Frauen > 55 Jahren zeigen eine verminderte uSFR im Vergleich zu jüngeren Probandinnen. Es ergeben sich keine Unterschiede in der sSFR innerhalb verschiedener Altersgruppen desselben Geschlechts (158). Während Bergdahl feststellt, dass Nichtraucher eine höhere uSFR haben als Raucher (158), werden in der Publikation Fenoll-Palomares et al. keine negativen Auswirkungen des Rauchens auf die uSFR beobachtet (159).

In der vorliegenden Studie erzielen in allen Kohorten, bis auf Kohorte C im uSFR-Test, bei beiden Speicheltests Männer bessere Ergebnisse als Frauen. Im Probandenkollektiv B haben Frauen in der Untersuchung der uSFR fast 3-mal häufiger eine Hyposalivation im Vergleich zu Männern.

5.3.3 Medikamenteninduzierte Geschmacks-, Geruchsstörungen und Mundtrockenheit

In der vorliegenden Studie konnten sowohl im Verlaufs- als auch im Nachsorgekollektiv keine aussagekräftigen Zusammenhänge zwischen der Medikation und der sensorischen Störungen sowie Mundtrockenheit hergestellt werden. In der Kohorte A werden zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten verschiedene Medikamente eingenom-

men, sodass eine isolierte Betrachtung einzelner Medikamente bei Patienten mit HSZT nicht möglich ist. Sinnvoller ist es zu einem bestimmten Untersuchungszeitpunkt alle Probanden zu analysieren, die alle dieselbe relevante Medikation erhalten (z.B. U1 Antihistaminika und Antidepressiva, U2 Immunsuppressiva und Antibiotika). Desgleichen gilt für die Nachsorgegruppe. Es sei erwähnt, dass sich die Rekrutierung der Patienten mit identischer relevanter Medikation als schwierig herausstellen kann.

Im Review Schiffman et al. wird berichtet, dass über 350 Medikamente mit Veränderungen der Schmeckfunktion und über 70 Medikamente mit Veränderungen des Riechsinns assoziiert sind (87). Eine Übersicht über die wichtigsten Medikamente, die Riech- und Schmeckstörungen verursachen sind dem Anhang aus Abbildung 52 zu entnehmen. Weder die Prävalenz und Inzidenz medikamenteninduzierter Veränderungen von Riech- und Schmeckwahrnehmungen noch die biochemischen Prozesse sind genau bekannt (86, 87).

Im Vergleich zu jüngeren Menschen leiden ältere Personen häufiger an medikamenteninduzierten chemosensorischen Veränderungen, da sie eine höhere Anzahl an Medikamenten zu sich nehmen (87). Patienten, die ein Alter von ≥ 65 Jahren aufwiesen, sind 4,4-mal häufiger von Geschmacksstörungen betroffen als Patienten im Alter von ≤ 35 Jahren (87). Es wird auch vermutet, dass ältere Menschen aufgrund von geringeren funktionsfähigen Schmeckrezeptoren sensibler auf Medikamentenauswirkungen reagieren (86).

Durch die Medikamente ausgelöste Veränderungen des Geruchs- und Geschmacks sinns können individuell ausfallen. Dies liegt daran, dass neben verschiedenen Wechselwirkungen durch Polypharmazien und Dosierungen auch Faktoren wie das Alter, Geschlecht, genetische Faktoren und Begleiterkrankungen eine Rolle spielen (86, 87). Medikamente, die oral in flüssiger Form oder durch Kauen eingenommen werden, stimulieren dabei die Geschmacksrezeptoren auf der Zunge, am Gaumen und im ersten Drittel der Speiseröhre (87). Es handelt sich bei den meisten Medikamenten um einen bitteren Geschmack, manche haben einen metallischen oder sauren Geschmack (87). Nach Aufnahme der Arzneimittel gelangen diese über den Darm in den Blutkreislauf. Über den Speichel werden die Schmeckstoffe in die Mundhöhle transportiert und stimulieren die Geschmacksrezeptoren (86, 87). Darunter fallen folgende Medikamente: Antibiotika, Virostatika, Psychopharmaka, Analgetika, Antihistaminika, Sedativa, kardiovaskuläre Medikamente und Entzündungshemmer.

Metronidazol verursacht über die Speichelsekretion einen metallischen Geschmack (86). Es wird vermutet, dass Antibiotika über die Blutzirkulation in das Nasen- und

Speichelsekret übergehen (160). Dabei werden z.B. Konzentrationen von Fluorchinolonen, die sowohl Riech- als auch Schmeckstörungen verursachen, 1,5-mal höher im Nasensekret als im Plasma vorgefunden (160). Interessant zu erwähnen ist, dass Antibiotika durch das Medium beeinflusst werden können, in dem sie verdaut werden. Werden Antibiotika mit sauren Lebensmitteln eingenommen, so wird der bittere Geschmack stärker wahrgenommen (161).

Antihistaminika wie Loratidin und Chlorphenamin gehören zu den H1-Antihistaminika (162, 163). Die Sekretion der Arzneimittel über den Speichel wird als bitterer Geschmack wahrgenommen (87). In dieser Studie aufgenommene Patienten haben Cetirizin am häufigsten eingenommen, was zu einem trockenen Mund beiträgt (164) und somit eine geringere Schmeckwahrnehmung zur Folge hat (14, 145).

Das am stärksten untersuchte Antimykotikum, welches Schmeckstörungen auslöst, ist Terbinafin (86). Im Rahmen der HSZT werden für die Prophylaxe invasiver Mykosen am häufigsten Fluconazol, Voriconazol und Posaconazol eingesetzt (17, 46). Terbinafin wird bei der Behandlung von Haut- und Nagelpilzen als 2. Wahl eingesetzt, da dieses über einen Zeitraum von über 48 Wochen mit einer Dosis 250 mg pro Tag verabreicht werden müsste (165). Die Studie von Doty et al. aus dem Jahr 2008 zeigt, dass Terbinafin die Wahrnehmung von sauer und bitter stärker beeinträchtigt als süß und salzig (86).

In der Nachsorgegruppe haben 5 (42 %) von 12 Probanden Corticosteroide eingenommen. Durch die kombinierte Einnahme verschiedener Arzneimittel konnte nicht ermittelt werden, ob Corticosteroide Riech-, Schmeckstörungen oder Mundtrockenheit verursachen (s. Kapitel 4.2.2.2). Im gesunden Kollektiv nimmt 1 Probandin langjährig oral Cortison ein und erreicht im Schmecktest mit 10 Punkten eine Normogeusie, jedoch ist dieser Wert unter dem Durchschnitt von 12,4 Punkten. Hier kann vermutet werden, dass Cortison den Schmecksinn dieser Probandin beeinträchtigt. In dieser Studie wird die systemische bzw. orale Gabe von Corticosteroiden betrachtet.

Einerseits supprimiert die systemische Gabe von Corticosteroiden das Immunsystem des Menschen, wodurch unter anderem orale Candidiasis und Zahnfleischerkrankungen entstehen und somit Schmeckstörungen verursacht werden können (86). Andererseits bewirken Corticosteroide, unabhängig von ihrer Immunsuppression, nach langer systemischer Einnahme Veränderungen in der Geschmackswahrnehmung (86).

Dexamethason, ein Medikament für Behandlung von entzündlichen und allergischen Atemwegserkrankungen (166), beeinträchtigt den Riechsinn (durch systemische Indolverbindungen) (86).

In der Studie Bachert und El-Akkad werden 3 verschiedene nasale Corticosteroidpräparate für die Behandlung allergischer Rhinitis eingesetzt (167). Im Vergleich zu Mometason und Fluticason trägt Triamcinolon zu einem geringeren Eigengeruch sowie -geschmack und Nachgeschmack bei (167).

Patienten der Kohorte A und B haben systemische Corticosteroide nicht nur im Rahmen entzündlicher oder allergischer Atemwegserkrankungen angewendet, sondern auch zur immunsuppressiven Therapie der cGvHD. Im Rahmen dieser Studie werden Corticosteroide getrennt von den restlichen Immunsuppressiva betrachtet. Zudem wird in dieser Arbeit nicht im Allgemeinen die Therapie der cGvHD, sondern die klinische Relevanz der oralen cGvHD betrachtet (s. Kapitel 2.3.2). Deshalb wird in dieser Studie die Differenzierung in der Anwendung der Corticosteroide nicht vorgenommen.

Sowohl in der Verlaufsgruppe als auch in der Nachsorgegruppe haben die Patienten nach HSZT Immunsuppressiva eingenommen, um das Auftreten einer GvHD zu verhindern (35, 43). Standardmäßig werden als Calcineurin-Inhibitoren CsA oder Tacrolimus in Kombination mit MTX oder MMF eingesetzt. Diese Präparate verursachen eine erhöhte orale Infektanfälligkeit insbesondere für orale Mykosen (s. Kapitel 2.3.1). Auch die topische Anwendung von Steroiden begünstigen orale Pilz- und Virusinfektionen (41, 86). Neben oralen Infektionen, die zu verminderter Geschmackswahrnehmung führen (86), verursacht die cGvHD durch den Befall des Speicheldrüsengewebes einen verminderten Speichelfluss. Die verminderte SFR trägt zusätzlich zu einer schlechteren Schmeckwahrnehmung bei (14, 145).

Auch wenn in dieser Studie in den stammzelltransplantierten Kohorten kein Zusammenhang zwischen Einnahme von Antidepressiva und Veränderungen des Riech- und Schmeckvermögens sowie der SFR gefunden werden kann, ist bekannt, dass trizyklische Antidepressiva Veränderungen in der SFR hervorrufen können. Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Clomipramin und Doxepin haben bei der Einnahme nicht nur einen Eigengeschmack, sondern lösen durch ihre anticholinerge Wirkung eine verminderte Speichelproduktion aus, wodurch das Schmeckvermögen beeinträchtigt wird (86, 87) (s. Kapitel 2.6.5).

Es wird beschrieben, dass Antidepressiva die Intensität der einzelnen Schmeckqualitäten verändern können. In der Publikation von Schiffman et al. aus dem Jahr 1999 (168) werden trizyklische Antidepressiva direkt auf die Zunge der Probanden appliziert. Die Schmeckwahrnehmung aller 4 Qualitäten hat sich verschlechtert. Bei direkter Ap-

plikation auf der Zunge wurde eine Auslöschung für die Qualität salzig beobachtet (168).

Im Rahmen dieser Studie lassen sich die Annahmen in Kohorte A und B hinsichtlich der Einnahme von Antidepressiva und veränderter Qualitäten damit bestätigen. In der Verlaufsgruppe werden die Qualitäten süß und salzig beeinträchtigt, in der Nachsorgegruppe verschlechtert sich die Wahrnehmung für salzig (s. Kapitel 4.2.1.2 + 4.2.2.2). Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Citalopram und Sertralin werden gustatorischen Veränderungen bis hin zur Ageusie zugeschrieben (86). In Untersuchungen hat Sertralin gezeigt, dass es sich in den (Phospholipid-) Membranen der Geschmackszellen anreichert. Folge dessen sind Veränderungen der Zelleigenschaften und in der Geschmackswahrnehmung (169).

Wie bereits zuvor beschrieben, verursachen Antidepressiva, Corticosteroide und Antihistaminika eine verminderte SFR. Die Schwere der Hyposalivation wird durch die Anzahl eingenommener Medikamente potenziert. Mehr als $\frac{1}{3}$ der Patienten nehmen 5 oder mehr Arzneimittel ein (10). Wie in Kapitel 2.6.5 erläutert, hemmen anticholinerg wirkende Arzneimittel die Speicheldrüsenfunktion und verhindern somit die Speichelsekretion (10, 86, 87, 124).

Als weitere übliche xerogene Arzneimittel seien Seditativa, Antiparkinsonmedikamente und Antihypertensiva genannt (10, 124) (s. Anhang Abbildung 52). Auf die biochemischen Prozesse, die zu Veränderungen der quantitativen Speichelmenge führt, wird nicht eingegangen, da dies den Rahmen der Arbeit sprengen würde.

5.3.4 Radio- und Chemotherapie nach allogener Stammzelltransplantation als Einflussfaktoren auf Geschmack, Geruch und Mundtrockenheit

Während die Lebensqualität nach allogener HSZT in vielen Studien beschrieben wurde, ist die Literaturlage zur Erhebung oraler Veränderungen (wie z.B. Schmerzen beim Essen, Kauen und Sprechen) sowie zu Dysgeusien und Dysosmien relativ gering (1, 139, 170-172). Die Datenlage über das Auftreten einer Hyposalivation nach HSZT ist als deutlich höher zu verzeichnen (1, 2, 11, 140, 141, 173).

In den Studien Ferreira et al. und Mattson et al. werden die Veränderung der Schmeckleistung in der aplastischen Phase nach HSZT analysiert. Die Patienten erfahren in allen 4 Qualitäten eine Hypogeusie (139, 172). Dies lässt auf eine direkte Schädigung des Schmecksinns durch die Konditionierung schließen (135). Ferreira et al. zeigten

zudem, dass die Patienten, die eine Konditionierung mit Melphalan erhalten haben, stärker in der Wahrnehmung von bitter beeinträchtigt waren (139). Mattsson et al. beobachteten besonders eine Verschlechterung der Schmeckqualität salzig (172). Nach einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten nach HSZT leiden noch viele Probanden an Dysgeusien, wobei die Qualität salzig am stärksten betroffen ist. Nach 1 Jahr Post-HSZT erholt sich bei ca. 80 % der Probanden der Schmecksinn wieder (172).

Die vorliegende Studie spiegelt bei den Verlaufspatienten ähnliche Ergebnisse wider (s. Kapitel 4.3.1 Abbildung 31): Nach HSZT nimmt die mittlere Schmeckleistung ab und fällt in eine Hypogeusie. Zum U2 (d+ 25 bis d+ 35 nach HSZT) erfahren alle Qualitäten eine Verschlechterung, wobei die Qualitäten salzig und bitter am stärksten betroffen waren. Dabei ist zu erwähnen, dass U2 zwar nicht die aplastische Phase, sondern die Engraft-Phase darstellt. Ab U3 (d+ 50 bis d+ 65 nach HSZT) beginnt sich die Schmeckwahrnehmung zu erholen und erreicht zum U4 (d+ 90 bis d+ 120) den Ausgangswert (Normogeusie). Die Erholung des Schmecksinns deutet auf die Beendigung der toxischen Wirkung der Konditionierung hin (135).

In der Nachsorgegruppe haben $\frac{2}{3}$ der Probanden eine Hypogeusie, auch die mittlere Schmeckleistung der Gesamtkohorte B präsentiert deutlich einen hypogeusischen Wert (s. Kapitel 4.3.2). Boer et al. und Marinone et al. beschreiben, dass Langzeitnachsorgepatienten von 5 Monaten bis über 4 Jahre Post-HSZT an Geschmacksstörungen leiden (1, 171). Interessant ist, dass die Nachsorgepatienten genau wie die Verlaufspatienten zum U2 die Qualitäten salzig und bitter am schlechtesten wahrnehmen. Boer et al. zeigen in, dass keiner der Probanden in den 3 verschiedenen Gruppen (mit unterschiedlichen Untersuchungszeiträumen nach HSZT) die Qualität bitter in der geringsten Konzentration identifizieren konnte (1). Zusätzlich haben Probanden, insbesondere diejenigen mit Einnahme xerogener Arzneimittel, Schwierigkeiten die Qualität süß in hoher und niedriger Konzentration zu identifizieren (1).

In der Studie Boer et al. wird berichtet, dass bei 40 % der Probanden mindestens d+ 100 nach Allo-HSZT eine Verschlechterung der Riechleistung vorhanden ist (140). Dies zeigt, dass der Großteil der Probanden nach HSZT eine Erholung des Riechvermögens erfährt, die weder in Kohorte A noch B festgestellt werden konnte. In Kohorte A sind kaum Schwankungen des mittleren SDI-Scores (bis auf U2) vorzufinden (s. Kapitel 4.4.1 Abbildung 40). In Kohorte B sind 54 % der Patienten von einer Dysosmie betroffen, worunter 1 Person (9 %) anosmisch ist (s. Kapitel 4.4.2 Tabelle 23). Das

Auftreten von Dysosmien zu weiteren Zeitpunkten vor bzw. nach allogener HSZT wurde in der derzeitigen Literaturlage nicht gefunden.

In der Studie von Bulthuis et al. (174) wurde zu 4 verschiedenen Zeitpunkten die uSFR und sSFR nach allogener HSZT ermittelt. Dabei wurde festgestellt, dass der Anteil der Hyposalivation bis d+ 28 nach HSZT in der uSFR auf 54 % und in der sSFR auf 67 % gestiegen ist. Dies ist eine Steigerung um 20 % bzw. 38 % vor HSZT. Auch die Studie von Ferreira et al. sowie das Review von van Leeuwen et al. machen deutlich, dass in der frühen Post-HSZT-Phase eine Minderung beider Speichelarten eintritt (139, 175). Im Verlauf verringert sich der Anteil hyposaliver Patienten. Bulthuis et al. beobachten 12 Monate nach HSZT einen Anteil von 26 % hyposaliver Patienten bei der uSFR und 25 % bei der sSFR (174).

In der vorliegenden Studie haben Probanden in der Kohorte A in beiden Speicheltests ab U2 eine Hyposalivation. Dabei fällt der Anteil hyposaliver Patienten bei der sSFR höher aus. Entgegen der Annahme, dass der hyposalive Probandenanteil im Verlauf abnimmt, bleibt dieser in beiden Tests nahezu konstant (s. Kapitel 4.5.1 Tabellen 24 + 25).

In Kohorte B leiden 50 % der Probanden bei der uSFR an einer Hyposalivation. Weniger als $\frac{1}{3}$ der Probanden sind im sSFR-Test von einer Hyposalivation betroffen.

Wenige Studien untersuchen Geschmacks- und Geruchsveränderungen bei Allo-Patienten getrennt nach Radio- und Hochdosischemotherapie (170, 176). Vielmehr finden Untersuchungen an Patienten mit dem Vergleich zwischen verschiedener Konditionierungsregimen MAC und RIC statt (138, 141, 177).

Chemotherapeutika haben die Eigenschaft die Proliferation gesunder Zellen, darunter Zellen der oralen Mundschleimhaut, Geschmackszellen und olfaktorische Rezeptorzellen, zu hemmen (86, 87, 178). Die Erneuerung der Geschmackszellen dauert ca. 10 Tage, die olfaktorischen Rezeptorzellen benötigen ca. 30 Tage. Chemotherapeutika wie Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Mel, TT, 5-fluorouracil, Levamisol und MTX haben einen direkten Einfluss auf die Geschmackswahrnehmung (86, 178).

Wickham et al. beobachten eine Geschmacksveränderung während der Behandlung mit Chemotherapeutika (178). Bei der Behandlung mit Cisplatin klagen mehr als 70 % der Patienten über einen metallischen Geschmack, der von mehreren Stunden bis zu 3 Wochen andauern kann (178).

Chemotherapeutika können über die Blutbahn in die Speichelsekretion übergehen. Die Schmeckstoffe können somit die Geschmacksrezeptoren im Mund (86, 87, 130, 178) und retronasal die Riechrezeptoren stimulieren (178).

Eine Strahlentherapie kann starke Einschränkungen der Schmeckwahrnehmung verursachen, insbesondere wenn die Zunge der Patienten im direkten Bestrahlungsfeld liegt (90). Folgen sind Desquamation der Oberflächenepithelien und Verlegung der Geschmacksporen (7). Nach Radiotherapie kann durch Regeneration der Geschmacksknospen eine vollständige Erholung des Schmecksinns erfolgen (6) oder eine dauerhafte Schädigung des Schmecksinns bleibt bestehen (170). (s. Kapitel 2.5.4). In der Studie von Brand et al. klagen Langzeitnachsorgepatienten, die mit TBI behandelt wurden, stärker über ein schlechteres Schmeckvermögen als die, die mit Chemotherapie behandelt wurden (11).

In Kohorte A lässt sich somit die schlechtere Schmeckleistung der TBI-Probanden im Vergleich zu Chemo-Probanden erklären (s. Kapitel 4.3.1 Abbildungen 32 + 35). Die Schmeckwahrnehmung bei den Chemotherapie-konditionierten Patienten scheint sich ab U2 bis U4 „zu erholen“. Von den TBI-Patienten werden nach HSZT die Qualitäten salzig und sauer am schlechtesten wahrgenommen.

In der Nachsorgegruppe sind in der mittleren Schmeckleistung zwischen beiden Konditionierungsgruppen keine Unterschiede festzustellen, was wahrscheinlich an der geringen Probandenzahl liegen könnte. In der Kohorte B wird die Qualität salzig sowohl bei TBI-Patienten als auch bei Chemo-Probanden am schlechtesten identifiziert. TBI-Patienten haben zusätzlich Schwierigkeiten die Qualität süß zu erkennen (s. Kapitel 4.3.2). Genau wie Mattsson et al. feststellen, liegt die Häufung der am schlechtesten wahrgenommenen Qualität salzig in den Konditionierungsgruppen der Kohorten A und B (172).

Letztlich zeigen die Verläufe einzelner Probanden beider Konditionierungsgruppen in Kohorte A, dass die Veränderungen der Geschmackswahrnehmung individuell ausfallen können (s. Kapitel 4.3.1 Abbildungen 33, 34, 36 + 37). Trotz der Therapie mit Chemotherapeutika oder Bestrahlung können Verbesserungen in der sensorischen Wahrnehmung eintreten. Genaue Erklärungen sind bisher nicht bekannt (170). Es kann auch keine klare Aussage darüber getätigt werden, welche Qualität von einer Dysgeusie betroffen ist. Durch klinische Studien können Häufungen festgestellt werden.

Chemotherapeutika können über die Blutbahn nicht nur den Mundraum erreichen, sondern auch in die Blutkapillaren des Nasenraums diffundieren und direkt an den olfaktorischen Rezeptorzellen oder über orthonasales Riechen eine schlechte Geruchswahrnehmung verursachen (178).

Die Zellen der Riechrezeptoren können direkt beschädigt werden, sofern der Nasenbereich im direkten Bestrahlungsfeld liegt (170). Für eine vollständige Remission der Rezeptorzellen können mehr als 6 Monate notwendig sein (170). Es kann jedoch vorkommen, dass nach der Bestrahlungstherapie dauerhafte Schäden bestehen bleiben (55, 179).

Bei Betrachtung beider Konditionierungsgruppen der Kohorte A, haben TBI-Probanden zum U2 und U3 knapp unter dem Normwert liegend eine Hyposmie. Die leichte Minderung der Geruchswahrnehmung kann durch direkte Bestrahlung erklärt werden. Die Non-TBI-Probanden hingegen zeigen entgegen der Annahme, dass die Chemotherapie die Riechleistung beeinträchtigen könnte, eine Besserung der mittleren Riechleistung zum U2. Der mittlere SDI-Score zeigt eine Hyposmie zum U3, zum U4 normalisiert sich die Geruchswahrnehmung (s. Kapitel 4.4.1 Abbildung 41).

In der Nachsorgegruppe haben die TBI-Probanden eine bessere Geruchswahrnehmung als die Chemo-Probanden (s. Kapitel 4.4.2 Abbildung 42).

Es kann keine definitive Aussage gemacht werden darüber, ob allein eine Ganzkörperbestrahlung oder die Hochdosischemotherapie Störungen des Geschmacks- und Geruchssinns ausmachen. Vielmehr basieren die Störungen auf multifaktoriellen Ursachen (170, 176).

Die Schädigungen durch RCT im Mund- und Nasenraum sind von verschiedenen Faktoren wie dem Alter, dem Allgemeinzustand sowie von Art und Dosis der Therapie abhängig (82). Die Einnahme verschiedener Medikamente sowie das Auftreten einer Hyposalivation während der Behandlung potenzieren die Schwere der Dysgeusie und Dysosmie (1, 87, 135, 176). Eine verminderte SFR verändert die Mundflora, wodurch Infektionen viralen, bakteriellen oder fungalen Ursprungs entstehen und somit den Geschmacksinn beeinträchtigen können (170).

In der Studie Laakson et al. zeigten HSZT-Patienten, die im Rahmen einer Konditionierung nur mit reiner Chemotherapie behandelt wurden im Vergleich mit zusätzlicher TBI, eine geringere Beeinträchtigung der SFR (2). Die chemotherapie-induzierte Hyposalivation erholte sich 2 bis 5 Monate nach Engraftment vollständig, während TBI-

Patienten bis zu 6 Monate nach Transplantation an Hyposalivation litten (2). Nach 6 Monaten wurden in der SFR keine Unterschiede zwischen beiden Konditionierungsgruppen gemessen (2). In Publikationen von van Leeuwen et al. und Vistoso et al. werden hingegen mehrere Jahre nach Konditionierung mit TBI von einer verminderten SFR berichtet (122, 175).

Die direkte Bestrahlung des Speicheldrüsengewebes kann im Vergleich zur chemotherapeutischen Behandlung irreversible Schäden verursachen, wodurch eine dauerhafte Hyposalivation bestehen kann (6, 10, 122) (s. Kapitel 2.6.5). Somit lässt sich in der Kohorte A in beiden Speichelsekretionstests erklären, dass die mittlere SFR bei den TBI-Probanden ab U2 im Vergleich zur anderen Konditionierungsgruppe unverändert bleibt. Bei den Chemo-Probanden tritt eine Erholung der mittleren uSFR und sSFR ab U3 ein (s. Kapitel 4.5.1 Abbildung 45 + 46).

Andere Studien wie die von Bulthuis et al. stellen keinen Zusammenhang zwischen TBI und Hyposalivation fest (174). Dies kann an der Dosis der TBI liegen, die für eine dauerhafte Speicheldrüsenschädigung zu gering ist. Während Turner et al. Speicheldrüsenschäden ab 60 Gy beobachtet, werden diese von Vistoso et al. ab einer kumulativen Dosis von > 30 Gy beschrieben (10, 122).

Kohorte B lässt ebenfalls keinen klaren Zusammenhang zwischen TBI und verminderter SFR erkennen. In der Nachsorgegruppe schneiden TBI-Probanden im Mittel mit höheren SFR-Werten ab. Im uSFR-Test weisen Chemo-Probanden einen höheren hyposaliven Anteil auf als die TBI-Probanden (66,6 % vs. 33,3 %). Dafür fällt der Anteil hyposaliver TBI-Probanden im sSFR etwas höher (12 %) aus als bei den Chemo-Patienten (s. Kapitel 4.5.2).

Die Widersprüchlichkeit der derzeitigen Literaturlage zeigt, dass das Auftreten der Hyposalivation nach HSZT weiterhin untersucht werden muss.

5.3.5 Therapie quantitativer Geruchs-, Geschmacksstörungen und Mundtrockenheit nach allogener Stammzelltransplantation

Die Therapie für Allo-Patienten erfolgt meist symptomatisch und nicht vorbeugend, da der Zustand von vielen Faktoren wie dem Alter, dem Geschlecht und der Konditionierungstherapie abhängig ist.

Die Therapie für Riech- und Schmeckstörungen richtet sich nach deren Ursache (4, 74, 78) (s. Kapitel 2.4.5 + 2.5.7).

Bei toxisch- bzw. medikamenteninduzierten Dysgeusien wird empfohlen, Karenz- oder Umstellungsmaßnahmen durchzuführen (4, 78), was im Rahmen der Behandlung von stammzelltransplantierten Patienten nicht möglich ist. Einfache Möglichkeiten das veränderte Schmeckvermögen zu verbessern können durch die Pflege der oralen Mundschleimhaut und durch die Anregung der Schmeckrezeptoren durch stärkeres Würzen der Mahlzeiten erfolgen (4).

Entsteht ein Zinkmangel durch Medikamente wie Penicillamin (aufgrund der Sulfhydrylgruppe), dann kann eine Substitution mit Zink sowie Selen das Schmeckvermögen verbessern (4).

Die präventive und therapeutische Zinkeinnahme bei Dysgeusien, die durch die Behandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich entstehen können, ist stark umstritten (170, 180) (s. Kapitel 2.5.7).

Wie in Kapitel 5.3.4 bereits beschrieben, hat das Schmeckvermögen eine hohe Tendenz zur Spontanerholung, was Wochen bis Jahre erfordern kann (4).

Für die Therapie von Schmeckstörungen gibt es kaum gesicherte Behandlungsoptionen (4) (s. Kapitel 2.5.7).

Auch die klinische Datenlage zur Therapie von Dysosmien ist sehr inhomogen (4, 74) (s. Kapitel 2.4.5). Treten nach einer erfolgten HSZT entzündlich bedingte Rhinitiden auf, können Steroide sowie systemische Antibiotika und zu einem kleinen Anteil lokale Antibiotika angewendet werden (65). Es bestehen Unstimmigkeiten im Einsatz lokaler oder systemischer Steroide (65) (s. Kapitel 2.4.5).

Genau wie bei Schmeckstörungen wird bei toxisch bedingten Riechstörungen empfohlen, die Medikation bzw. die Behandlung abzusetzen (55), was bei stammzelltransplantierten Patienten keine Option darstellt. Der olfaktorische Riechsinn kann sich nach Absetzen der Medikation (55, 179) bzw. nach Chemo- und/oder Strahlentherapie nach einem langen Zeitraum erholen (170).

Ein strukturiertes Riechtraining wird besonders bei postinfektiösen Dysosmien empfohlen (4, 65, 76), jedoch kann dieses auch bei Patienten nach HSZT durchgeführt werden. Dafür werden andere, nicht die in der vorliegenden Studie verwendeten, 'Sniffn' Sticks von der Burghart Messtechnik verwendet. Ziel des Riechtrainings ist, die Riechschleimhaut anzuregen und Verarbeitung olfaktorischer Sinneseindrücke im Gehirn zu verbessern. Die 'Sniffn' Sticks bestehen aus 2 Quartetts mit jeweils 4 verschiedenen Düften wie z.B. Zitrone und Eukalyptus (181).

Darüber hinaus sind weitere konservative Ansätze wie z.B. die traditionelle chinesische Akupunktur und lokales Vitamin A umstritten (74, 75).

Bei vorhandener Hyposalivation können intraorale topische Sialogoga eingesetzt werden (12). Diese können Allo-Patienten einfach in ihrem täglichen Leben integrieren. Verschiedene topische Sialogoga werden in Kapitel 2.6.7 ausführlich beschrieben. Dabei ist der kombinierte Einsatz von Speichelersatzmitteln und Speichelstimulantien sinnvoll, um die SFR zu erhöhen und die orale Mukosa feucht zu halten (12). Es muss erwähnt sein, dass die zusätzliche Anregung der Mastikation durch das Kauen von Kaugummis bei schwerer Hyposalivation sowie alten, multimorbiden und Zahnersatz tragenden Patienten nur schwer möglich ist.

Der Einsatz systemischer Sialogoga ist möglich, wenn restliches funktionelles Speicheldrüsengewebe vorhanden ist (10, 12). Dies kann nach einer Bestrahlung im Kopf- und/oder Halsbereich beeinträchtigt sein.

Die gängigen systemischen Sialogoga Pilocarpin und Cevimelin bergen Nebenwirkungen, sodass diese nicht in und vor der Post-Engraftment-Phase (= Tag 30 bis Tag 100 nach HSZT) eingesetzt werden dürfen. Es sollte ein stabiler Allgemeinzustand der Erkrankten in der Spätphase nach HSZT vorherrschen. Allgemein stellt der Einsatz der Präparate bei multimorbiden Patienten ein Problem dar (s. Kapitel 2.6.7).

Alternative Ansätze zur Verbesserung der SFR, wie die elektrische Stimulation der oralen Mukosa, sind oft schwer in den Alltag integrierbar (12, 127). Andere Methoden, wie der Einsatz von Akupunktur oder der hyperbaren Oxygenierung, sind wissenschaftlich unzureichend belegt (12, 122). Patienten, die im Rahmen der HSZT eine Vorbestrahlung oder eine TBI benötigen, könnten von der intensitätsmodulierten Strahlentherapie profitieren (122) (s. Kapitel 2.6.7).

Letztlich können Dysgeusien, Dysosmien und das Auftreten einer Hyposalivation nach allogener HSZT bei Patienten Langzeitkomplikationen darstellen (1, 170). Die beschriebenen Ansätze bieten Möglichkeiten zur Verbesserung der Lebensqualität der Erkrankten und stellen keine optimalen Therapieoptionen dar.

5. 4 Kritische Bewertung der Durchführbarkeit und Ausblick

Bei der Durchführung der Untersuchungen sind Fehler von Seiten des Untersuchers nicht auszuschließen. Ein Vertauschen oder Verwechseln in der Darbietung der Taste

Strips oder Sniffn' Sticks (insbesondere im Diskriminations- und Schwellentest) kann unbemerkt vorkommen. Die Sniffn' Sticks mussten für die Nachsorge- und Verlaufspatienten teilweise so nah wie möglich vor den Nasenlöcher präsentiert werden, damit Duftstoffe überhaupt wahrgenommen werden konnten. Ein Abstand von 2 cm vor den Nasenlöchern konnte somit nicht immer eingehalten werden.

Die gesamte Studie wird sowohl von gesunden als auch von erkrankten Probanden als konzentrationslastig und zeitintensiv empfunden. Die Dauer der Studie betrug ca. 2 Stunden. Die lange Dauer der Tests erschwerte die Durchführbarkeit besonders bei Verlaufspatienten, die am häufigsten zu U3 und U4 aufgrund schlechten Allgemeinzustands oder psychischer Belastung nach HSZT die Studie abgebrochen haben (s. 4.1.1 Abbildung 15). Dass sich der Allgemeinzustand nach HSZT verschlechtert, wird in vielen Studien deutlich beschrieben (170, 177, 182).

In Kohorte A berichtete Patientin Nr. 4 konkret, dass sie sich nach HSZT nur mit großer Anstrengung auf die Tests konzentrieren konnte, weshalb sie nach U2 die Studie abgebrochen hat. Dies lässt sich auf Gedächtnisstörungen und Fatigue nach HSZT zurückführen (182), welche sich in den Tests als Abbruchgrund im Punkt „psychischer Belastung“ (s. Kapitel 4.1.1 Abbildung 15) widerspiegelt.

Aus dem Nachsorgekollektiv gibt 1 Probandin (Nr. 17) an, den Schwellentest als besonders anstrengend zu empfinden. Selbst 2 Probandinnen (Nr. 30 und 32) aus dem gesunden Kollektiv schließen sich dieser Empfindung an.

In der gesamten Untersuchungsreihe nimmt der Schwellentest am meisten Zeit in Anspruch. Für die Bestimmung des Schwellenwertes wird ein Startpunkt ermittelt sowie 7 folgende Wendepunkte (132) (s. Kapitel 3.6.1).

Werden die Untersuchungen des Riech-, Schmecksinns und der SFR zukünftig nicht in einer Studie, sondern in getrennten Studien durchgeführt, so wird die Untersuchungsdauer verkürzt. Folglich besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit eine deutlich größere Probandenzahl zu generieren.

Darüber hinaus kann die Betrachtung von 1 oder 2 Patientengruppen die Möglichkeit für die Rekrutierung einer größeren Probandenzahl erhöhen. Dadurch kann eine intensivere Analyse verschiedener Parameter innerhalb einer Kohorte und im Vergleich zwischen den Kohorten erfolgen:

Die veränderte Riech- und Schmeckleistung sowie SFR können im Hinblick auf eine oder mehrere Entitäten untersucht werden. In dieser Studie leiden ca. 70 % der Probanden aus Kohorte A und B an AML (s. Kapitel 4.1.1 + 4.1.2). Der Vergleich zwischen Entitäten könnte verschiedene Ergebnisse liefern.

Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor sind die unterschiedlichen Konditionierungsregimen. In den Studien Andersson et al. und Wysocka-Słowik et al. wird verdeutlicht, dass sowohl der Geruchs- als auch Geschmackssinn durch die MAC stärker beeinträchtigt wird als die RIC (138, 177). Auch die Hyposalivation tritt bei Patienten durch die MAC häufiger auf als durch die RIC (2, 138, 141).

In dieser Studie war der Vergleich von TBI- und Chemo-Probanden sinnvoller als die Gegenüberstellung von Patienten mit MAC und RIC. In Kohorte A und B waren jeweils 1 Proband (Nr. 2 und Nr. 24, s. Kapitel 3.1 Tabellen 3 + 4) von einer MAC betroffen, die restlichen Probanden haben entweder eine RIC oder ein SR erhalten. Die Tatsache, dass das SR formal unter das RIC fällt (trotz der deutlich erhöhten Intensität des Protokolls) (30) und die bestehende Literaturlage, die sich speziell auf das SR bezieht, gering ist, gibt weiterführenden Studien den Anlass, Patienten mit diesem Regime im Hinblick auf olfaktorischen, gustatorischen Veränderungen und Mundtrockenheit zu untersuchen. Neben alleiniger Analyse des SR, kann ein Vergleich verschiedener Regimen bspw. MAC vs. RIC oder MAC vs. RIC vs. SR erfolgen.

Die Gegenüberstellung von TBI- und Chemo-Probanden kann in weiteren Studien durch größere Probandenzahlen intensiviert und damit stärkere Beweislagen für die Veränderungen der sensorischen Veränderungen und SFR bringen.

Der Aspekt vorbestrahlter Patienten ist nur dann sinnvoll zu berücksichtigen, sofern die Probandenzahlen in jedem Kollektiv groß genug sind.

Die Beeinträchtigung des Riech- Schmeckvermögens und der Speichelsekretion kann sowohl altersspezifisch als auch geschlechterspezifisch untersucht werden. In der vorliegenden Studie herrschten hohe Diskrepanzen (s. Kapitel 5.2), sodass diese Parameter in jeder Kohorte nur teilweise ausgewertet werden konnten.

Speziell beim Geruchstest kann, wie in den Publikationen Hummel et al. 2007 (52) und Oleszkiewicz et al. 2018 (51) dargestellt, in nachfolgenden Studien die Riechleistung derselben Altersgruppe und Geschlecht untersucht werden. Das heißt, dass aus den verschiedenen Altersgruppen hervorgehenden SDI-Scores der 10. Perzentile für die Analyse der jeweiligen Gruppen angewendet werden kann. Eine absolute Betrachtung der Riechleistung kann weiterhin erfolgen. Darüber hinaus können die einzelnen Riechtests (Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest) untersucht und bewertet werden.

Die Grenzen zwischen einer Norm-, Hyp- und Anosmie werden von Studie zu Studie verschärft. Während in der Publikationen Kobal et al 2000 (66) und Hummel et al. 2007

(52) der SDI-Wert zwischen einer Norm- und Hyposmie bei 30,3 liegt, wird dieser in der Publikation von und Oleszkiewicz et al. 2018 (51) bei 30,75 aufgeführt.

Im Rahmen des Geruchstest war bei zwei Probanden (Nr.20 und Nr.25) der Schwellentest nicht durchführbar, da sie den Butanol-Stift mit der höchsten Konzentration nicht erkannt haben. Die Nicht-Durchführbarkeit des Schwellentests stellt eine mit dem DI-Wert wesentliche Aussagen über das Riechvermögen dar.

Da sich der Schwellentest als anspruchsvoll herausstellt, liegt die Überlegung nahe, dass dieser Wert innerhalb der gesamten Riechtests am schlechtesten ausgefallen sein könnte. Ein Vergleich der ermittelten Werte der Schwellentests gibt Auskunft darüber, ab welcher Konzentration ein Duft wahrgenommen wird. Diese Reizschwellen können stark voneinander abweichen.

Die Ermittlung des Riechsinnns kann retronasal und orthonasal erfolgen. Die Testung des retronasalen Riechvermögens ist bei hämatologisch erkrankten Patienten nicht sinnvoll, da die Riechschwellen für retronasale Wahrnehmungen höher sind als für orthonasale Reizungen (4). Zudem gestaltet sich die Identifizierung retronasaler Reize schwieriger (4). Die Riechtestung bei Patienten mit Allo-HSZT würde somit unnötig erschwert, sodass die weitere psychophysische Testung des retronasalen Riechvermögens in nachfolgenden Studien nicht umgesetzt werden sollte.

In der Publikation von Mueller et al. (93) werden die Grenzen zwischen Normo-, Hypo- und Ageusie durch eine Untersuchungsgruppe von 69 Probanden im Alter von 29 bis 75 Jahren festgelegt. Im Gegensatz zur Untersuchung der Geruchsleistung in den Publikationen Kobal et al. (66), Hummel et al. (52) und Oleszkiewicz et al. (51) handelt es sich hierbei um eine kleinere repräsentative Probandengruppe.

Schlussendlich sind alle Untersuchungen in den Patientenkohorten durchführbar, sofern die Tests entweder zu unterschiedlichen Zeitpunkten oder in verschiedenen Studien umgesetzt werden. Wichtig dabei ist, dass die Ermittlung der uSFR vor den Geruchs- und Geschmackstests erfolgt und der sSFR-Test zu einem anderen Zeitpunkt stattfinden sollte. Es ist dabei hinzuweisen, dass es sich bei den SFR-Tests um die quantitative Betrachtung des Gesamtspeichels handelt. Die Beurteilung der Speichelanteile wird durch Anwendung der Zitronensäure verändert, wodurch in nächsten Studien ggf. eine andere Methode herangezogen werden sollte.

Der Vergleich zwischen der subjektiven Wahrnehmung der Patienten und der objektiven Messungen mithilfe validierter Testverfahren könnte in weiteren Studien durch größere Probandengruppen vertieft werden. Dadurch können Patienten bzgl. ihrer Wahr-

nehmung und tatsächlich bestehenden Störungen aufgeklärt sowie therapeutische Maßnahmen gezielt ergriffen werden.

In dieser Studie wurde eine Auswahl an Arzneimitteln analysiert, die Mundtrockenheit, Dysgeusien und Dysosmien verursachen könnten. In zukünftigen Studien können weitere relevante Medikamente untersucht werden wie z.B. Virostatika oder Antihypertensiva. In experimentellen Arbeiten können biochemische Pathomechanismen der Medikamente im Hinblick auf Dysgeusien und Dysosmien untersucht werden.

Die Verlaufspatienten haben zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine orale cGvHD entwickelt, in der Nachsorge bilden es $\frac{1}{3}$ der Probanden ab. Um die klinische Relevanz der oralen cGvHD in Bezug auf Dysgeusien und Hyposalivation besser herausarbeiten zu können, werden in Zukunft mehr Probanden mit oraler cGvHD benötigt.

Es ist sinnvoll, die in Kapitel 5.3.5 zusammengefassten Therapieansätze für Patienten mit HSZT in weiteren Studien einzusetzen und deren Effektivität klinisch zu überprüfen.

6. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, Veränderungen der Geruchs- Geschmackswahrnehmung und SFR bei Patienten nach allogener HSZT zu ermitteln. Dazu wurde die subjektive Wahrnehmung der Patienten mithilfe eines selbstständig erstellten Fragebogens erfasst und mit den Ergebnissen validierter Testverfahren der Firma Burghart Messtechnik GmbH Deutschland verglichen.

Der Geschmackstest wurde mithilfe von Schmeckstreifen („Taste Strips“), die mit den Schmecklösungen süß, sauer, salzig und bitter in 4 unterschiedlichen Konzentrationen imprägniert waren, durchgeführt. Der Geruchstest bestand aus 3 Teilen (Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest) und wurde mit Riechstiften („Sniffn‘ Sticks“) durchgeführt. Die Ermittlung der uSFR und sSFR erfolgte durch das Entleeren des Speichels in ein Messröhrchen (s. Kapitel 3.4 – 3.6).

Für die Studie wurden 3 Patientenkohorten mit insgesamt 37 Probanden untersucht. Patientenkohorte A und B erhielten aufgrund von malignen hämatologischen Erkrankungen eine allogene HSZT mit unterschiedlichen Konditionierungen. Patientengruppe C bildete mit 10 Probanden das gesunde Kontrollkollektiv. Kohorte A aus 13 Probanden wurde 1-mal vor HSZT und zu 3 weiteren Zeitpunkten nach HSZT (U2: d+ 25 bis d+ 35, U3: d+ 50 bis d+ 65 und U4: d+ 90 bis d+ 120) untersucht. Kohorte B umfasste 14 Probanden, die einmalig, jedoch mindestens 100 Tage nach Allo-HSZT, getestet wurden. Bei 2 Probanden dieser Kohorte liegt die HSZT weniger als 100 Tagen zurück, weshalb diese gesondert betrachtet wurden (s. Kapitel 3.1).

In Kohorte A zeigten sich deutliche gustatorische und olfaktorische Abweichungen zwischen Selbstwahrnehmung und objektiver Messung. In Kohorte B bestanden keine gustatorischen und lediglich geringe olfaktorische Abweichungen. In beiden Kohorten traten in den Speicheltests ausgeprägte Diskrepanzen zwischen Selbsteinschätzung und objektiver Erhebung auf (s. Kapitel 4.2.1.1, 4.2.2.1 + 5.3.1).

Das Geschlecht, das Alter der Probanden sowie die Konditionierung mit TBI und Chemotherapie wurden als Einflussfaktoren auf die Veränderungen des Riech-, Schmeckvermögens und des Speichelflusses betrachtet (s. Kapitel 4.3 - 4.5, 5.3.2 + 5.3.4). Darüber hinaus wurden diese Veränderungen mit der Einnahme von Antidepressiva,

Corticosteroide, Immunsuppressiva, Antimykotika, Antibiotika und Antihistaminika in Kapitel 4.2 korreliert und in Kapitel 5.3.3 diskutiert.

Neben der kleinen Probandenzahlen ließen die einzelnen Kollektive durch die ungleichmäßige Alters- und Geschlechterverteilung nur eingeschränkt zu, Hypothesen bzgl. Veränderungen der Geruchs-, Geschmackswahrnehmungen und Mundtrockenheit aufstellen (s. Kapitel 5.2). Dennoch konnten in dieser Studie Zusammenhänge hergestellt und Annahmen getroffen werden:

In Kohorte A zeigte zum U1 das Kollektiv < 45-Jährigen im Vergleich zum Kollektiv von 45 bis 65-Jährigen eine bessere Schmeck- sowie Riechleistung. In Gruppe A haben Frauen sowohl ein schlechteres Schmeck- als auch Riechvermögen als Männer. Dabei wird in vielen Studien belegt, dass Frauen deutlich besser riechen als auch schmecken können als Männer (51, 145, 150, 151). In Kohorte B zeigten anteilig mehr Frauen eine Normogeusie als Männer, jedoch waren sie häufiger von einer Hyposmie betroffen. In der Kohorte C waren die Differenzen in der Riech- und Schmeckleistung zwischen beiden Geschlechtern nicht signifikant.

Die Korrelation der verminderten SFR mit dem Alter von ≥ 60 Jahren (146, 154, 155) wird in der Studie durch Kohorte A bestätigt. Während in der Literatur Kontroversen bzgl. der SFR innerhalb der Geschlechter herrschen, erreichten in allen Patientenkollektiven, bis auf Kohorte C in der sSFR, Männer in beiden Speicheltests bessere Ergebnisse als Frauen.

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Einnahme relevanter Medikamente und Veränderungen des Riech-, Schmeckvermögens und der SFR in den transplantierten Kohorten hergestellt werden, da die Polypharmazie zu jedem Untersuchungszeitpunkt keine isolierte Betrachtung einzelner Medikamente zuließ.

Die Veränderungen des Schmeck-, Riechsinn und der Mundtrockenheit konnten zu verschiedenen Zeitpunkten nach HSZT und durch den Einfluss von RCT gezeigt werden (s. Kapitel 4.3 – 4.5): Gesamtkohorte A zeigte zum U2 eine Hypogeusie sowie eine Verschlechterung aller Schmeckqualitäten. Dabei sind die Qualitäten salzig und bitter am stärksten betroffen. Ab U3 erholt sich die gustatorische Funktion. Durch die direkte Schädigung der Bestrahlung (90) ergab sich bei den TBI-Probanden dieser Kohorte eine schlechtere Schmeckleistung gegenüber den Chemo-Probanden. In Kohorte B wiesen $\frac{2}{3}$ der Probanden eine Hypogeusie auf, salzig und bitter wurden ebenfalls am schlechtesten wahrgenommen. In der Kohorte B ließen sich keine Unterschiede zwischen TBI- und Chemo-Probanden feststellen.

In der Kohorte A war der hyposmische Probandenanteil zum U3 am höchsten. Die Riechleistungen der Konditionierungsgruppen deckten sich ab U3, wobei die Chemo-Probanden zum U2 einen verbesserten mittleren SDI-Score aufwiesen. In Kohorte B waren hingegen über 50 % von einer Hyposmie betroffen, wobei 1 Proband eine funktionelle Anosmie hatte. Die TBI-Probanden erbrachten eine deutlich bessere Riechleistung als Non-TBI-Probanden.

In der Kohorte A waren in beiden SFR-Tests ab U2 hyposalive Probanden vertreten, deren Anteile im Verlauf konstant blieben. Während in beiden SFR-Tests ab U3 bei den Chemo-Probanden eine Erholung eingetreten ist, blieben die SFR der TBI-Probanden unverändert. In Kohorte B betrug der hyposalive Probandenanteil in der uSFR 50 % und in der sSFR 27 %. Die Konditionierungsgruppen der Kohorte B zeigten gegenteilige Ergebnisse zur Kohorte A. Eine Korrelation zwischen TBI und SFR konnte nicht gefunden werden.

Letztlich beruhen die Störungen der SFR, des Riech- und Schmecksinns auf multifaktoriellen Ursachen wie z.B. dem Alter, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Art und Dosis der Konditionierungstherapie, sodass es unmöglich ist, alle Faktoren zu berücksichtigen und die Veränderungen somit individuell ausfallen können.

Es ist sinnvoll in zukünftigen Studien subjektiv empfundene Riech-, Schmeckstörungen und Mundtrockenheit nach Allo-HSZT mit objektiven, validierten Tests durch größere Probandengruppen zu untersuchen.

Somit können aussagekräftigere Hypothesen generiert und Patienten über mögliche Therapieoptionen (s. Kapitel 5.3.5) für die Verbesserung der Lebensqualität nach HSZT aufgeklärt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Boer CC, Correa ME, Miranda EC, de Souza CA. Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. Bone marrow transplantation. 2010;45(4):705-11.
2. Laaksonen M, Ramseier AM, Rovo A, Jensen SB, Raber-Durlacher JE, Zitzmann NU, et al. Longitudinal assessment of hematopoietic stem cell transplantation and hyposalivation. Journal of dental research. 2011;90(10):1177-82.
3. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2009;15(12):1628-33.
4. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. S2k-Leitlinie: Riech- und Schmeckstörungen [Internet]. 2023. [aktualisiert am: 01.08.23; zitiert am 05.09.23]. (AWMF-Leitlinien-Registernummer 017-050). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2023-09.pdf.
5. Landis BN, Just T. Schmeckstörungen. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, editors. Riech- und Schmeckstörungen Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 95-106.
6. Seikaly H, Jha N, Harris JR, Barnaby P, Liu R, Williams D, et al. Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2004;130(8):956-61.
7. Just T, Pau HW, Bombor I, Guthoff RF, Fietkau R, Hummel T. Confocal microscopy of the peripheral gustatory system: comparison between healthy subjects and patients suffering from taste disorders during radiochemotherapy. The Laryngoscope. 2005;115(12):2178-82.
8. Welge-Lüssen A, Gudziol H. [Etiology, diagnostic and therapeutic management of taste disorders]. Therapeutische Umschau Revue therapeutique. 2004;61(5):302-7.
9. Landis BN, Just T. Schmeckstörungen. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, editors. Riech- und Schmeckstörungen- Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze . Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 95-106.
10. Turner MD. Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, Complications, and Medical Management. Dental clinics of North America. 2016;60(2):435-43.
11. Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE. Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with haematopoietic stem cell transplantation. British dental journal. 2009;207(9):E17; discussion 428-9.
12. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. Therapeutics and clinical risk management. 2015;11:45-51.
13. Welge-Lüssen A, Hummel T. Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer, medikamentöser, toxischer, postoperativer und anderer Ätiologien. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, editors. Riech- und Schmeckstörungen Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 77-94.
14. Imanguli MM, Pavletic SZ, Guadagnini JP, Brahim JS, Atkinson JC. Chronic graft versus host disease of oral mucosa: review of available therapies. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006;101(2):175-83.

15. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(8):1037-56.
16. Ottinger H, Müller C, Beelen DW, Ehninger G, Schmitz N, Zander A, et al. Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006;103(37):2381-6.
17. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
18. Hemmati P. Allogene Stammzelltransplantation. *best practice onkologie*. 2018;13(3):128-35. doi: 10.1007/s11654-018-0078-6.
19. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(6):786-92.
20. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)*. 2019;80(1):33-9.
21. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(3):555-62.
22. Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, van Rood JJ, et al. Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation - From First Human Studies to Current Developments. *Frontiers in immunology*. 2016;7:470.
23. Buchholz S, Ganser A. [Hematopoietic stem cell transplantation. Indications, foundations and perspective]. *Der Internist*. 2009;50(5):572-80.
24. Fischer GF, Mayr WR. Das HLA-System. In: Kiefel V, Mueller-Eckhardt C, editors. *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Grundlagen – Therapie – Methodik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 189-203.
25. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2017;10(4):220-7.
26. Kröger N, Burchert A, Niederwieser D, G. W. DAG-HSZT, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. Leitlinie: Konditionierung. Allogene Stammzelltransplantation [Internet]. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.; 2020. [aktualisiert am: Nov 2020; zitiert am 05.06.21]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/konditionierung/@@guideline/html/index.html#ID0EG>.
27. Thomas ED, Clift RA, Hersman J, Sanders JE, Stewart P, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1982;8(5):817-21.
28. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschoner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *The New England journal of medicine*. 1983;309(22):1347-53.
29. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(11):1154-61.

30. Heinicke T, Labopin M, Polge E, Stelljes M, Ganser A, Tischler J, et al. Evaluation of six different types of sequential conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia - a study of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Leukemia & lymphoma*. 2021;62(2):399-409.
31. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2006;108(3):836-46.
32. Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ, Pérez WS, Bishop MR, Bornhauser M, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(2):203-11.
33. Bornhäuser M, Kienast J, Trensche R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):1035-44.
34. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(4):515.e1-18; quiz 33-4.
35. Deeg HJ, Storb R. Acute and chronic graft-versus-host disease: clinical manifestations, prophylaxis, and treatment. *Journal of the National Cancer Institute*. 1986;76(6):1325-8.
36. Hahn T, McCarthy PL, Jr., Zhang MJ, Wang D, Arora M, Frangoul H, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(35):5728-34.
37. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, Biggs JC, Dicke KA, Gluckman E, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *British journal of haematology*. 1987;67(4):397-406.
38. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(3):389-401.e1.
39. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer investigation*. 2014;32(7):349-62.
40. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(12):945-56.
41. Wolff D, Zeiser R, Scheid C, Luft T, Mielke S, Dreger P, et al. DAG-HSZT, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. Leitlinie: Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch [Internet]. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.; 2023. [aktualisiert am: Jan 2023; zitiert am 10.02.2024]. Verfügbar unter:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@guideline/html/index.html#ID0E5>.

42. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295-304.
43. Zeiser R, Wolff D, Scheid C, Luft T, Greinix H, Dreger P, et al. DAG-HSZT, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. Leitlinie: Graft-versus-Host Erkrankung, akut [Internet]. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2024. [aktualisiert am: Juli 2024; zitiert am: 20.12.2024]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@guideline/html/index.html>.
44. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet Haematology*. 2020;7(2):e157-e67.
45. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2016;22(8):505-14.
46. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Annals of hematology*. 2016;95(9):1435-55.
47. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356(4):335-47.
48. Dickinson AM, Norden J, Li S, Hromadnikova I, Schmid C, Schmetzer H, et al. Graft-versus-Leukemia Effect Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukemia. *Frontiers in immunology*. 2017;8:496.
49. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clinical oral investigations*. 2011;15(2):127-39.
50. Treister N, Li S, Kim H, Lerman M, Sultan A, Alyea EP, et al. An Open-Label Phase II Randomized Trial of Topical Dexamethasone and Tacrolimus Solutions for the Treatment of Oral Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(11):2084-91.
51. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hahner A, Hummel T. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2018.
52. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2007;264(3):237-43.

53. Hummel T, Müller A, Landis B. Umfangreiche Informationen zum Thema "Riech- und Schmeckstörungen" [Internet]. [Dresden und Genf]: Universitäts-HNO Kliniken Dresden und Genf; [Datum unbekannt]. [aktualisiert am: Datum unbekannt; zitiert am: 07.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/neuigkeiten/umfangreiche-informationen-zum-thema-riech-und-schmeckstorungen>.
54. Hummel T, Welge-Lüssen A. Erfassung des Riech- und Schmeckvermögens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, editors. Riech- und Schmeckstörungen- Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 43-60.
55. Landis BN, Reden J, Haehner A. Idiopathic phantosmia: outcome and clinical significance. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 2010;72(5):252-5.
56. Albrecht J, Wiesmann M. [The human olfactory system. Anatomy and physiology]. *Der Nervenarzt*. 2006;77(8):931-9.
57. Hüttenbrink K-B, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. Riechstörungen: Häufig im alter und wichtiges frühsymptom neurodegenerativer erkrankungen. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(1–2):1-8.
58. Hatt H. Geruch. In: Schmidt F, Schaible H-G, editors. *Neuro- und Sinnesphysiologie*. 5 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006. p.340-351.
59. Buck L, Axel R. Odorant receptors and the organization of the olfactory system. *Cell*. 1991;65:175-87.
60. Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klusmann JP, et al. [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *Hno*. 2004;52(2):112-20.
61. Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chemical senses*. 2002;27(7):623-8.
62. Doty RL, Philip S, Reddy K, Kerr KL. Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. *Journal of hypertension*. 2003;21(10):1805-13.
63. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of neurology*. 2008;255(8):1121-6.
64. Damm M, Schmitl L, Müller CA, Welge-Lüssen A, Hummel T. [Diagnostics and treatment of olfactory dysfunction]. *Hno*. 2019;67(4):274-81.
65. Gudziol H, Förster G. [Medicolegal screening of olfactory function]. *Laryngo-rhino- otologie*. 2002;81(8):586-90.
66. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, et al. 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 (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2000;257(4):205-11.
67. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & behavior*. 1984;32(3):489-502.

68. Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of olfaction. *American journal of otolaryngology*. 1983;4(4):252-6.
69. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*. 1997;22(1):39-52.
70. Heilmann S, Hummel T. A new method for comparing orthonasal and retronasal olfaction. *Behavioral neuroscience*. 2004;118(2):412-9.
71. Haxel BR, Bertz-Duffy S, Faldum A, Trellakis S, Stein B, Renner B, et al. The Candy Smell Test in clinical routine. *American journal of rhinology & allergy*. 2011;25(4):e145-8.
72. Landis BN, Frasnelli J, Reden J, Lacroix JS, Hummel T. Differences between orthonasal and retronasal olfactory functions in patients with loss of the sense of smell. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2005;131(11):977-81.
73. Speth MM, Speth US, Sedaghat AR, Hummel T. [Olfactory and gustatory disorders]. *Hno*. 2022;70(2):157-66.
74. Hähner A, Hummel T, Stuck BA. [Olfactory disorders and their therapy]. *Hno*. 2014;62(12):860-4, 6.
75. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*. 2017;55(1):17-26.
76. Jiang RS, Twu CW, Liang KL. Medical treatment of traumatic anosmia. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2015;152(5):954-8.
77. Landis BN, Just T. [Taste disorders. An update]. *Hno*. 2010;58(7):650-5.
78. Landis BN, Just T. Was steckt hinter Schmeckstörungen? Leitliniengerechte Diagnostik und Therapieansätze. *CME*. 2011;8:7-14.
79. Berlit P. Geruchs- und Geschmacksstörungen. In: Berlit P, editor. *Klinische Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1-6.
80. Manzini I, Czesnik D. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Schmeckens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, editors. *Riech- und Schmeckstörungen- Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 27-41.
81. Hatt H. Geschmack. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 773-80.
82. Heckmann JG, Stössel C, Lang CJ, Neundörfer B, Tomandl B, Hummel T. Taste disorders in acute stroke: a prospective observational study on taste disorders in 102 stroke patients. *Stroke*. 2005;36(8):1690-4.
83. Landis BN, Beutner D, Frasnelli J, Hüttenbrink KB, Hummel T. Gustatory function in chronic inflammatory middle ear diseases. *The Laryngoscope*. 2005;115(6):1124-7.
84. Eliav E, Kamran B, Schaham R, Czerninski R, Gracely RH, Benoliel R. Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2007;138(5):628-33.
85. Landis BN, Lacroix JS. Taste disorders. *B-ent*. 2009;5 Suppl 13:123-8.
86. Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-induced taste disorders. *Drug safety*. 2008;31(3):199-215.
87. Schiffman SS. Influence of medications on taste and smell. *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*. 2018;4(1):84-91.

88. Stricker BH, Van Riemsdijk MM, Sturkenboom MC, Ottervanger JP. Taste loss to terbinafine: a case-control study of potential risk factors. *British journal of clinical pharmacology*. 1996;42(3):313-8.
89. Mirza N, Machtay M, Devine PA, Troxel A, Abboud SK, Doty RL. Gustatory impairment in patients undergoing head and neck irradiation. *The Laryngoscope*. 2008;118(1):24-31.
90. Braud A, Boucher Y. Taste disorder's management: a systematic review. *Clinical oral investigations*. 2020;24(6):1889-908.
91. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1991;117(5):519-28.
92. Merkonidis C, Grosse F, Ninh T, Hummel C, Haehner A, Hummel T. Characteristics of chemosensory disorders--results from a survey. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2015;272(6):1403-16.
93. Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T, et al. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". *Rhinology*. 2003;41(1):2-6.
94. Burghart Messtechnik GmbH. Gebrauchsanweisung Taste Strips [Produktbeilage]. Wedel: Burghart Messtechnik GmbH; 2016.
95. Bartoshuk L. Clinical evaluation of the sense of taste. *Ear, nose, & throat journal*. 1989;68(4):331-7.
96. Tomita H, Ikeda M. Clinical use of electrogustometry: strengths and limitations. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 2002(546):27-38.
97. Pavlidis P, Schittek GA, Saratziotis A, Ferfeli M, Kekes G, Gouveris H. Electrogustometry: Normative data for stimulus duration, tongue site and age decline. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2021;46(4):767-74.
98. Deems DA, Yen DM, Kreshak A, Doty RL. Spontaneous resolution of dysgeusia. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1996;122(9):961-3.
99. Formaker BK, Mott AE, Frank ME. The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;855:776-80.
100. Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S, Friess W, Wichmann M, Heckmann JG, et al. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia--a randomized clinical trial. *Journal of dental research*. 2005;84(1):35-8.
101. Sakagami M, Ikeda M, Tomita H, Ikui A, Aiba T, Takeda N, et al. A zinc-containing compound, Polaprezinc, is effective for patients with taste disorders: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. *Acta oto-laryngologica*. 2009;129(10):1115-20.
102. Kumbargere Nagraj S, George RP, Shetty N, Levenson D, Ferraiolo DM, Shrestha A. Interventions for managing taste disturbances. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;12(12):Cd010470.
103. Halyard MY, Jatoi A, Sloan JA, Bearden JD, 3rd, Vora SA, Atherton PJ, et al. 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*. 2007;67(5):1318-22.
104. Khan AH, Safdar J, Siddiqui SU. Efficacy of zinc sulfate on concurrent chemoradiotherapy induced taste alterations in oral cancer patients: A double blind randomized controlled trial. *Pakistan journal of medical sciences*. 2019;35(3):624-9.
 105. Stewart-Knox BJ, Simpson EE, Parr H, Rae G, Polito A, Intorre F, et al. Taste acuity in response to zinc supplementation in older Europeans. *The British journal of nutrition*. 2008;99(1):129-36.
 106. Mahajan SK, Prasad AS, Lambujon J, Abbasi AA, Briggs WA, McDonald FD. Improvement of uremic hypogeusia by zinc. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*. 1979;25:443-8.
 107. Yamagata T, Nakamura Y, Yamagata Y, Nakanishi M, Matsunaga K, Nakanishi H, et al. The pilot trial of the prevention of the increase in electrical taste thresholds by zinc containing fluid infusion during chemotherapy to treat primary lung cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2003;22(4):557-63.
 108. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfaro F, Villa S, Balzarini A, et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer*. 1998;82(10):1938-45.
 109. Dahl H, Nørskov K, Peitersen E, Hilden J. Zinc therapy of acetazolamide-induced side-effects. *Acta ophthalmologica*. 1984;62(5):739-45.
 110. Sakai F, Yoshida S, Endo S, Tomita H. Double-blind, placebo-controlled trial of zinc picolinate for taste disorders. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 2002(546):129-33.
 111. Lyckholm L, Hedding SP, Parker G, Coyne PJ, Ramakrishnan V, Smith TJ, et al. A randomized, placebo controlled trial of oral zinc for chemotherapy-related taste and smell disorders. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2012;26(2):111-4.
 112. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. S2k-Leitlinie „Hypersalivation“ [Internet]. [Berlin]: AWMF; 2018. [aktualisiert am 16.09.2018; zitiert am 19.12.20]. (AWMF-Leitlinien-Registriernummer 017-075). Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-075> https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-075l_S2k_Hypersalivation_2018-11.pdf.
 113. Benn AM, Thomson WM. Saliva: an overview. *The New Zealand dental journal*. 2014;110(3):92-6.
 114. Gekle M. Mundhöhle und Mundspeicheldrüsen. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 10., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2023.
 115. Porcheri C, Mitsiadis TA. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. *Cells*. 2019;8(9).
 116. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;694:72-7.
 117. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2014;145(8):867-73.

118. Navazesh M, Christensen CM. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *Journal of dental research*. 1982;61(10):1158-62.
119. Thomson WM. Issues in the epidemiological investigation of dry mouth. *Gerodontology*. 2005;22(2):65-76.
120. Thomson WM. Dry mouth and older people. *Australian dental journal*. 2015;60 Suppl 1:54-63.
121. Smith RG, Burtner AP. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. 1994;14(3):96-102.
122. Vistoso Monreal A, Polonsky G, Shiboski C, Sankar V, Villa A. Salivary Gland Dysfunction Secondary to Cancer Treatment. *Frontiers in oral health*. 2022;3:907778.
123. Kielbassa AM, Meyer-Lueckel H. [Effects of saliva substitutes and mouthwash solutions on dentin]. *Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin = Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie = Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia*. 2001;111(9):1060-6.
124. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farré M. Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *International journal of medical sciences*. 2015;12(10):811-24.
125. Alhejoury HA, Mogharbel LF, Al-Qadhi MA, Shamlan SS, Alturki AF, Babatin WM, et al. Artificial Saliva for Therapeutic Management of Xerostomia: A Narrative Review. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2021;13(Suppl 2):S903-s7.
126. Sweeney MP, Bagg J, Baxter WP, Aitchison TC. Clinical trial of a mucin-containing oral spray for treatment of xerostomia in hospice patients. *Palliative medicine*. 1997;11(3):225-32.
127. Ship JA, McCutcheon JA, Spivakovsky S, Kerr AR. Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth. *Journal of oral rehabilitation*. 2007;34(10):724-32.
128. Hahnel S. Die Betreuung von Patienten mit Mundtrockenheit – ein spezieller Aspekt in der zahnärztlichen Prophylaxe. *ZMK*. 2013 [zitiert am: 10.12.2019]; 29(4):194-200.
129. Sense Trading BV. Burghart Schmeckstreifen [Internet]. [Groningen]: Sense Trading BV; 2022. [zitiert am 09.01.2025]. Verfügbar unter: <https://www.smelltest.eu/de/produkt-kategorie/burghart-schmeckstreifen/>.
130. Majorana A, Amadori F, Bardellini E, Campus G, Conti G, Strohmenger L, et al. Taste dysfunction in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical evaluation in children. *Pediatr Transplant*. 2015;19(5):571-5.
131. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*. 1996;34(4):222-6.
132. Burghart Messtechnik GmbH. Gebrauchsanweisung Extended Test: Schwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest [Produktbeilage]. Wedel: Burghart Messtechnik GmbH; 2017.
133. Hummel T. Sniffin' Sticks Riechstifte-Bedienungsanleitung [Internet/ Power Point Präsentation]. [Dresden]: Hummel T; 2013. [zitiert am 03.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks_deu.pdf.

134. Burghart Messtechnik GmbH. Produktinformationsblatt Sniffin' Sticks [Produktbeilage]. Wedel: Burghart Messtechnik GmbH; 2012.
135. Dequae CGR, Raber-Durlacher JE, Epstein JB, de Vries R, Laheij A. Taste alterations after hematopoietic cell transplantation: a scoping review. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2024;32(10):687.
136. Larsen J, Nordström G, Ljungman P, Gardulf A. Symptom occurrence, symptom intensity, and symptom distress in patients undergoing high-dose chemotherapy with stem-cell transplantation. *Cancer nursing*. 2004;27(1):55-64.
137. Patel SS, Hong S, Rybicki L, Farlow S, Dabney J, Kalaycio M, et al. A Pilot Trial of Patient-Reported Outcomes for Acute Graft-Versus-Host-Disease. *Transplantation and cellular therapy*. 2023;29(7):465.e1-.e7.
138. Wysocka-Słowik A, Gil L, Ślebioda Z, Dorocka-Bobkowska B. Oral complaints in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2021;26(5):e642-e50.
139. Ferreira MH, Mello Bezinelli L, de Paula Eduardo F, Lopes RM, Pereira AZ, Hamerschlack N, et al. Association of oral toxicity and taste changes during hematopoietic stem cell transplantation: a preliminary study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2020;28(3):1277-87.
140. Boor M, Raber-Durlacher JE, Hazenberg MD, Rozema FR, Laheij A. Taste and smell disturbances in patients with chronic oral graft vs. host disease: An observational study. *Frontiers in oral health*. 2022;3:934607.
141. Bulthuis MS, van Leeuwen SJM, Thomas RZ, van Gennip LLA, Whiteside HM, Isom S, et al. Subjective Oral Dryness following Hematopoietic Cell Transplantation: A Report from the Orastem Study. *Transplantation and cellular therapy*. 2024;30(4):446.e1-.e11.
142. Osailan S, Pramanik R, Shirodaria S, Challacombe SJ, Proctor GB. Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness. *Oral diseases*. 2011;17(1):109-14.
143. Da Ré AF, Gurgel LG, Buffon G, Moura WER, Marques Vidor DCG, Maahs MAP. Tobacco Influence on Taste and Smell: Systematic Review of the Literature. *International archives of otorhinolaryngology*. 2018;22(1):81-7.
144. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2019;2019(53).
145. Braun T, Doerr JM, Peters L, Viard M, Reuter I, Prosiegel M, et al. Age-related changes in oral sensitivity, taste and smell. *Scientific reports*. 2022;12(1):1533.
146. Huang X, Guo Y, Wei Y. Gustatory Function and Salivary Flow Rate in Healthy Adults. *The Laryngoscope*. 2022;132(4):844-8.
147. Kang MG, Choi JH, Kho HS. Relationships between gustatory function tests. *Oral diseases*. 2020;26(4):830-7.
148. Carvalho PM, Castelo PM, Carpenter GH, Gavião MB. Masticatory function, taste, and salivary flow in young healthy adults. *Journal of oral science*. 2016;58(3):391-9.
149. Boyce JM, Shone GR. Effects of ageing on smell and taste. *Postgraduate medical journal*. 2006;82(966):239-41.
150. Doty RL. Epidemiology of smell and taste dysfunction. *Handbook of clinical neurology*. 2019;164:3-13.

151. Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A, Bende M, Mueller CA, Nordin S, et al. "Taste Strips" - a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *Journal of neurology*. 2009;256(2):242-8.
152. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in psychology*. 2014;5:20.
153. Oliveira-Pinto AV, Santos RM, Coutinho RA, Oliveira LM, Santos GB, Alho AT, et al. Sexual dimorphism in the human olfactory bulb: females have more neurons and glial cells than males. *PloS one*. 2014;9(11):e111733.
154. Affoo RH, Foley N, Garrick R, Siqueira WL, Martin RE. Meta-Analysis of Salivary Flow Rates in Young and Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(10):2142-51.
155. Smith CH, Boland B, Daureeawoo Y, Donaldson E, Small K, Tuomainen J. Effect of aging on stimulated salivary flow in adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(5):805-8.
156. Xu F, Laguna L, Sarkar A. Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding? *Journal of texture studies*. 2019;50(1):27-35.
157. Ekström J, Khosravani N, Castagnola M, Messana I. Saliva and the control of its secretion. *Dysphagia: Diagnosis and treatment*. 2019:21-57.
158. Bergdahl M. Salivary flow and oral complaints in adult dental patients. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2000;28(1):59-66.
159. Fenoll-Palomares C, Muñoz Montagud JV, Sanchiz V, Herreros B, Hernández V, Mínguez M, et al. Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Revista espanola de enfermedades digestivas*. 2004;96(11):773-83.
160. Schiffman SS, Zervakis J, Westall HL, Graham BG, Metz A, Bennett JL, et al. Effect of antimicrobial and anti-inflammatory medications on the sense of taste. *Physiology & behavior*. 2000;69(4-5):413-24.
161. Ishizaka T, Miyanaga Y, Mukai J, Asaka K, Nakai Y, Tsuji E, et al. Bitterness evaluation of medicines for pediatric use by a taste sensor. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2004;52(8):943-8.
162. Redaktion Gelbe Liste. Chlorphenamin [Internet]. [Langen]: Vidal MMI Germany GmbH; 02.07.2018. [zitiert am: 14.10.24]. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Chlorphenamin_19380
163. Maucher I, Almouri N. Loratadin [Internet]. [Langen]: Vidal MMI Germany GmbH; 25.09.2019. [zitiert am: 14.10.2024]. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Loratadin_1154.
164. Horsthemke S. Cetirizin [Internet]. [Langen]: Vidal MMI Germany GmbH; 24.01.2019. [zitiert am: 14.10.2024]. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Cetirizin_21730.
165. Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMyKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). S1 Leitlinie: Diagnose und Therapie von Candida Infektionen [Internet]. 2020. [aktualisiert am: 31.07.2020; zitiert am: 14.10.24]. (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 082/005). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-005l_S1_Diagnose-Therapie-Candida-Infektionen_2020-09.pdf.
166. Leopoldt D, Alnouri N. Dexamethason [Internet]. [Langen]: Vidal MMI Germany GmbH; 09.04.2024. [zitiert am: 14.10.24]. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Dexamethason_7.

167. Bachert C, El-Akkad T. Patient preferences and sensory comparisons of three intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002;89(3):292-7.
168. Schiffman SS, Zervakis J, Suggs MS, Shaio E, Sattely-Miller EA. Effect of medications on taste: example of amitriptyline HCl. *Physiology & behavior*. 1999;66(2):183-91.
169. Chen J, Korostyshevsky D, Lee S, Perlstein EO. Accumulation of an antidepressant in vesiculogenic membranes of yeast cells triggers autophagy. *PloS one*. 2012;7(4):e34024.
170. Epstein JB, Phillips N, Parry J, Epstein MS, Nevill T, Stevenson-Moore P. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2002;30(11):785-92.
171. Marinone MG, Rizzoni D, Ferremi P, Rossi G, Izzi T, Brusotti C. Late taste disorders in bone marrow transplantation: clinical evaluation with taste solutions in autologous and allogeneic bone marrow recipients. *Haematologica*. 1991;76(6):519-22.
172. Mattsson T, Arvidson K, Heimdahl A, Ljungman P, Dahllof G, Ringdén O. Alterations in taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 1992;21(1):33-7.
173. Hull KM, Kerridge I, Schifter M. Long-term oral complications of allogeneic haematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(2):265-70.
174. Bulthuis MS, van Gennip LLA, Thomas RZ, Bronkhorst EM, Laheij A, Raber-Durlacher JE, et al. The effect of conditioning regimen and prescribed medications on hyposalivation in haematopoietic cell transplantation (HCT) patients: an 18-month prospective longitudinal study. *Clinical oral investigations*. 2023;27(12):7369-81.
175. van Leeuwen SJM, Potting CMJ, Huysmans M, Blijlevens NMA. Salivary Changes before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(6):1055-61.
176. Comeau TB, Epstein JB, 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*. 2001;9(8):575-80.
177. Andersson I, Ahlberg K, Stockelberg D, Brune M, Persson LO. Health-related quality of life in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning versus myeloablative conditioning. *Cancer nursing*. 2009;32(4):325-34.
178. Wickham RS, Rehwaltd M, Kefer C, Shott S, Abbas K, Glynn-Tucker E, et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncology nursing forum*. 1999;26(4):697-706.
179. Abolmaali N, Gudziol V, Hummel T. Pathology of the olfactory nerve. *Neuroimaging clinics of North America*. 2008;18(2):233-42, preceding x.
180. Lamey PJ, Darwazeh AM, Frier BM. Oral disorders associated with diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1992;9(5):410-6.

181. Burghart Messtechnik GmbH. Duft-Quartett [Internet]. [Hamburg]: Burghart Messtechnik GmbH; 2021. [zitiert am 14.01.25]. Verfügbar unter: https://www.burghart-mt.de/medizintechnik/sniffin_sticks_und_taste_strips/duft-quartett/.
182. Danaher EH, Ferrans C, Verlen E, Ravandi F, van Besien K, Gelms J, et al. Fatigue and physical activity in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. Oncology nursing forum. 2006;33(3):614-24.

8. Anhang

Table 1 Drugs from top 100 in the United States in 2017⁸ that elicit taste or smell complaints or disorders in some individuals.²⁻⁶

Drug class	Drugs from top 100 in the US in 2017 ⁸	Taste disorders ²⁻⁵	Smell disorders ⁶
Anti-infectives	Amoxicillin	Yes	Yes
	Azithromycin	Yes	Yes
	Ciprofloxacin	Yes	Yes
Anti-inflammatory anti-pyretic and/or analgesic agents	Aspirin	Yes	
	Diclofenac	Yes	
	Ibuprofen	Yes	
	Acetaminophen	Yes	
	Tramadol	Yes	
Antihistamines and antiallergenic agents	Loratadine	Yes	
	Fluticasone	Yes	Yes
	Prednisone		Yes
Antihypertensives and cardiovascular agents	Amlodipine	Yes	Yes
	Diltiazem	Yes	Yes
	Enalapril	Yes	Yes
	Furosemide	Yes	
	Hydrochlorothiazide	Yes	
	Lisinopril	Yes	
	Losartan	Yes	
	Metoprolol	Yes	
	Propranolol	Yes	
	Spironolactone	Yes	
	Triamterene	Yes	
	Atorvastatin	Yes	Yes
	Lovastatin	Yes	Yes
Antilipidemics	Pravastatin	Yes	Yes
	Simvastatin	Yes	
CNS drugs/Sympathomimetics	Amphetamine	Yes	
	Glipizide	Yes	
Endocrine and diabetes drugs	Insulin	Yes	
	Metformin	Yes	
	Levothyroxine	Yes	Yes
	Omeprazole	Yes	
Gastrointestinal drugs	Ranitidine	Yes	
	Amitriptyline	Yes	
Psychopharmacologic agents	Bupropion	Yes	
	Citalopram	Yes	
	Fluoxetine	Yes	
	Paroxetine	Yes	
	Sertraline	Yes	
	Trazodone	Yes	
	Venlafaxine	Yes	
	Alprazolam	Yes	
	Clonazepam	Yes	
	Diazepam	Yes	
	Zolpidem	Yes	
	Albuterol	Yes	
	Ergocalciferol	Yes	
Nose throat and pulmonary agents	Potassium	Yes	

CNS: central nervous system.

Abbildung 51: Einfluss von Medikamenten auf Geruchs- und Geschmackswahrnehmung, aus Schiffman et al. 2018 „Influence of medications on taste and smell“ (87).

Table 1 Xerogenic medications		
Classification	Category	Medication
Sedative agents	Benzodiazepams	Alprazolam, Diazepam, Lorazepam, Oxazepam, Triazolam
Antihistamines	First generation	Carbinoxamine, Clemastine Dexchlorpheniramine, Dimenhydranate Diphenhydramine, Hydroxyzine Meclizine, Promethazine
	Second generation	Cetirizine, Desloratadine Fexofenadine, Levocetirizine, Loratadine
Anti-Parkinsonian	Various	Amantadine, Benztropine Bromocriptine, Carbidopa Entacapone, Levodopa, Pramipexole, Rasagiline, Ropinirole, Selegiline, Trihexyphenidyl
Antihypertensives	α -agonists	Clonidine, Guanabenz, Guanfacine, Methldopa
	β -blockers	Acebutolol, Atenolol, Bebutolol, Betaxolol, Bisoprolol, Carvedilol, Esmolol, Labetalol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Stalol, Timolol
	Diuretics	Bumetanide, Furosemide, Torsemide
	Calcium channel blockers	Amlodipine, Diltiazem, Felodipine, Isradipine, Nifedipine, Nimodipine, Verapamil
Antidepressants	ACE inhibitors	Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril
	Selective serotonin reuptake inhibitors	Fluoxetine, Escitalopram, Fluvoxamine, Sertraline, Paroxetine, Citalopram
	Atypical antidepressants	Bupropion, Duloxetine, Venlafaxine, Mirtazapine, Trazodone
	Tricyclic antidepressants	Amitriptyline, Clomipramine, Desipramine, Doxepin, Imipramine, Nortriptyline, Protriptyline, Trimipramine

Abbildung 52: Xerogene Medikamente, aus Turner et al. 2016 „Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, Complications, and Medical Management“ (10).

Patientenfragebogen

Liebe Patientinnen, liebe Patienten,

im Rahmen meiner Doktorarbeit erhebe ich Daten zu Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit und Beeinträchtigung des Geruchssinns. Die Ergebnisse dieser Befragung dienen zusätzlich der medizinischen Forschung.

1. Sind Sie Raucher?

- ☐ Ja
☐ Nein

2. Nehmen Sie Medikamente ein?

- ☐ Antidepressiva
☐ Steroide
☐ Cortison
☐ andere
☐ Ich nehme keine Medikamente ein.

3. Haben Sie Schmerzen beim

- ☐ Essen?
☐ Sprechen?
☐ Zähneputzen?
☐ Ich habe keine Schmerzen.

4. Verwenden Sie eine Mundspülung?

- ☐ Alkohol
☐ Bepanthen
☐ Kortison
☐ andere (z.B. Listerine, Oral- B, Odol-med3, Meridol...)
☐ Ich benutze keine Mundspülung.

gar nicht 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr

5. Haben Sie das Gefühl einer Geschmacksstörung?
6. Schmecken Sie süß?
7. Schmecken Sie salzig?
8. Schmecken Sie sauer?
9. Schmecken Sie bitter?
10. Ist Ihr Geruchssinn beeinträchtigt?
11. Haben Sie einen trockenen Mund?
12. Unternehmen Sie etwas gegen Ihre Mundtrockenheit?

☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an der Befragung!

Abbildung 53: Patientenfragebogen, selbstständig erstellt. Eigene Darstellung.

Patient:

Untersuchungsdatum:

Tx- Datum:

Tag nach Tx:

Erkrankung:

☐ Fragebogen

☐ Speichelfließrate

unstimuliert: _____ [mL] → _____ [mL/min]
- serös: _____ [mL]
- mukös: _____ [mL]

→

stimuliert: _____ [mL] → _____ [mL/min]
- serös: _____ [mL]
- mukös: _____ [mL]

→

☐ Geschmack

Streifen	süß	sauer	salzig	bitter	neutral
1					
2					
3					
4					

→ / 16 →

☐ Schwellentest:

☐ Diskriminationstest:

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

→ /16

☐ Identifikationstest:

	R	F
Orange	☐	☐
Schuhleder	☐	☐
Zimt	☐	☐
Pfefferminz	☐	☐
Banane	☐	☐
Zitrone	☐	☐
Lakritz	☐	☐
Terpentin	☐	☐
Knoblauch	☐	☐
Kaffee	☐	☐
Apfel	☐	☐
Gewürznelke	☐	☐
Ananas	☐	☐
Rose	☐	☐
Anis	☐	☐
Fisch	☐	☐

→ /16

→ SDI _____

☐ Raucher

☐ cGvHD

☐ Andere MSH? _____

☐ Medikamente? _____

☐ Schmerzen während:

- ☐ Essen
- ☐ Sprechen
- ☐ Mundhygiene
- ☐ keine

☐ Verwendung Mundspüllösung

Abbildung 54: Case Report Form. Eigene Darstellung.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an all die Menschen aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei ... für die Möglichkeit der Durchführung meiner Dissertation an der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz danken.

Besonders danken möchte ich meiner direkten Betreuerin ... , die mich bei der Planung, Umsetzung sowie der Verschriftlichung der gesamten Arbeit kompetent und mit viel Engagement begleitete. Sie stand mir bei Fragen und Bedenken mit konstruktiven Lösungen stets zur Seite.

Außerdem gilt mein Dank allen Probandinnen und Probanden, die einwilligten, an meiner Studie teilzunehmen. Ohne sie wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen größten Dank richte ich an meine Eltern, in Gedenken an meinen Vater, an meine Geschwister und an meinen Ehemann, die mir durch ihre Unterstützung und Zuversicht mein Zahnmedizinstudium und die Anfertigung meiner Dissertation erst möglich gemacht haben.

Mein besonders herzlicher Dank gilt meiner Mutter und meinem Ehemann für ihre unendliche Geduld, aufbauenden Worte und ihre ermutigenden Zusprüche während der gesamten Arbeit an meiner Dissertation. Für die Durchsicht meiner Arbeit möchte ich meinem Ehemann nochmals von ganzem Herzen danken.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden für die vielen Diskussionen und ihren Beistand bedanken.

10. Lebenslauf

