

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

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

Sabina Marie Fritz

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

Doktors der Zahnmedizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. N. Harbeck
2. Univ.- Prof. Dr. B. Schmalfeldt
3. Univ.- Prof. Dr. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 18.04.2011 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.10.2011
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Überblick	1
1.2	Physiologie des Schmeckens	2
1.2.1	Bedeutung des Schmeckvermögens	2
1.2.2	Verteilung und Anordnung der Schmeckrezeptoren	2
1.2.3	Der Weg vom Schmeckrezeptor zum gustatorischen Cortex	3
1.2.4	Der Aufbau einer Geschmacksknospe	5
1.2.5	Die Schmeckrezeptoren	5
1.2.6	Adaptation des Schmeckvermögens	8
1.2.7	Weitere Einflüsse auf das Schmeckvermögen	8
1.3	Wahrnehmung von Nahrung	9
1.4	Physiologie des Hörens	10
1.4.1	Überblick	10
1.4.2	Die Schallleitung zum Innenohr	10
1.4.3	Schalltransduktion im Innenohr	11
1.4.4	Signaltransformation von der Sinneszelle zum Hörnerven	11
1.4.5	Informationsübertragung und –verarbeitung im ZNS	12
1.5	Ziel der Arbeit	13
1.5.1	Primäres Ziel	13
1.5.2	Sekundäres Ziel	13

2.	Patientinnen und Methodik	14
2.1	Gynäkologische Tumorpatientinnen	14
2.2	Chemotherapieschemata	16
2.3	Schmecktest	18
2.3.1	Ganzmund- versus seitengetrennte Untersuchung des Schmeckvermögens	18
2.3.2	Teststreifen	18
2.3.3	Untersuchungsablauf	18
2.3.4	Angebotene Reihenfolge der Schmeckstreifen im Schema	19
2.4	Hörtest	21
2.5	Studiendesign	23
2.6	Fragebögen	23
2.7	Statistische Auswertung	23
3.	Ergebnisse	24
3.1	Schmeckvermögen bei Mammakarzinompatientinnen vor Chemotherapie	24
3.1.1	Vergleich des Schmeckvermögens mit der Norm	24
3.1.2	Schmeckvermögen vor Chemotherapie in Abhängigkeit der Tumorgröße bei Mammakarzinompatientinnen	24
3.1.3	Schmeckvermögen vor Chemotherapie in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus bei Mammakarzinompatientinnen	25
3.1.4	Schmeckvermögen vor Chemotherapie in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Metastasen bei Mammakarzinompatientinnen	26

3.1.5	Schmeckvermögen vor Chemotherapie in Abhängigkeit vom G-Stadium bei Mammakarzinompatientinnen	26
3.1.6	Zusammenfassung	26
3.2	Schmeckvermögen bei Ovarialkarzinompatientinnen vor Chemotherapie	27
3.2.1	Vergleich des Schmeckvermögens mit der Norm	27
3.2.2	Schmeckvermögen vor Chemotherapie in Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation bei Ovarialkarzinompatientinnen	27
3.2.3	Zusammenfassung	28
3.3	Schmeckvermögen unter/ nach Chemotherapie	28
3.3.1	Subjektive Einschätzung der Patientinnen	28
3.3.2	Veränderung des Gesamtwertes beim Schmeckvermögen	28
3.3.2.1	Gesamtwert der linken Zungenseite	28
3.3.2.2	Gesamtwert der rechten Zungenseite	30
3.3.3	Veränderung der Schmeckqualität „süß“	31
3.3.3.1	Schmeckqualität „süß“ der linken Zungenseite	31
3.3.3.2	Schmeckqualität „süß“ der rechten Zungenseite	32
3.3.4	Veränderung der Schmeckqualität „sauer“	33
3.3.4.1	Schmeckqualität „sauer“ der linken Zungenseite	33
3.3.4.2	Schmeckqualität „sauer“ der rechten Zungenseite	35
3.3.5	Veränderung der Schmeckqualität „salzig“	36
3.3.5.1	Schmeckqualität „salzig“ der linken Zungenseite	36
3.3.5.2	Schmeckqualität „salzig“ der rechten Zungenseite	37
3.3.6	Veränderung der Schmeckqualität „bitter“	39
3.3.6.1	Schmeckqualität „bitter“ der linken Zungenseite	39
3.3.6.2	Schmeckqualität „bitter“ der rechten Zungenseite	40
3.3.7	Auswirkungen des Alters der Patientinnen	41
3.3.7.1	Schmeckvermögen unter Chemotherapie bei Patientinnen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren	42
3.3.7.2	Schmeckvermögen unter Chemotherapie bei Patientinnen	44

im Alter zwischen 46 und 71 Jahren	
3.3.7.3 Vergleich des Schmeckvermögens (Gesamtwert) der beiden Altersgruppen	47
3.3.8 Schmeckvermögen unter Chemotherapie in Abhängigkeit von der Diagnose	48
3.3.9 Schmeckvermögen unter Chemotherapie in Abhängigkeit von einem Zweittumor	50
3.3.10 Schmeckvermögen unter Chemotherapie in Abhängigkeit vom Chemotherapieschema	52
3.3.11 Zusammenfassung	54
3.4 Hörvermögen unter/ nach Chemotherapie	55
3.4.1 Hörvermögen unter/ nach Chemotherapie in Abhängigkeit vom Alter	58
3.4.2 Hörvermögen unter/ nach Chemotherapie in Abhängigkeit von der Diagnose	58
3.4.3 Hörvermögen unter/ nach Chemotherapie in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Zweittumors	59
3.4.4 Zusammenfassung	59
3.5 Riechvermögen unter/ nach Chemotherapie	60
4. Diskussion	63
4.1 Riechen und Schmecken vor Chemotherapie bei Mammakarzinompatientinnen	63
4.2 Riechen und Schmecken vor Chemotherapie bei Ovarialkarzinompatientinnen	64
4.3 Riechen, Schmecken und Hören von gynäkologischen Tumorpatientinnen unter/nach Chemotherapie	67
4.4 Riechen, Schmecken und Hören von Ovarialkarzinompatientinnen unter/nach Chemotherapie	68
4.5 Folgen und Therapieansätze	69

5.	Zusammenfassung	71
6.	Literaturverzeichnis	72
7.	Publikationsverzeichnis	81
8.	Danksagung	82
9.	Lebenslauf	83

1. Einleitung

1.1 Überblick

Maligne Erkrankungen nehmen in der Todesursachenstatistik in Deutschland die zweite Position nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein. Bei etwa jeder zehnten Frau der westlichen Welt wird im Laufe ihres Lebens die Diagnose Mammakarzinom gestellt. Für das Jahr 2006 gab die Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut 58000 Neuerkrankungen in Deutschland an, das entspricht 29% aller weiblichen Krebserkrankungen (Husmann 2010).

Die Chemotherapie ist bei der Behandlung dieses Krankheitsbildes sehr wichtig, wobei diese zahlreiche Nebenwirkungen hat. Neben dem Haarverlust, der Übelkeit, dem Erbrechen, der Stomatitis, dem Absinken der Thrombozyten- und Leukozytenzahl im Blut wird den Schmeck- und Riechstörungen, nur wenig Beachtung geschenkt, obwohl über 75% der Betroffenen darüber berichten (Bernhardson et al. 2008) . Durch die Einschränkung des Schmeckens und Riechens haben die Patientinnen weniger Appetit und Lust am Essen, was wiederum häufig zu einem beachtlichen Gewichtsverlust führen kann. Patientinnen sind nicht mehr in der Lage, Speisen abzuschmecken und sie damit zuzubereiten und der appetitanregende Geruch vieler Speisen kann nicht mehr wahrgenommen werden. Die eingeschränkte Wahrnehmung des eigenen Körpergeruchs als Folge der Riechminderung kann zu Schwierigkeiten bei der Körperhygiene führen (Wahrnehmung von Schweißgeruch, Abschätzen von Parfümmengen, usw.). Zusätzlich kann sich die Riech- und Schmeckeinschränkung negativ auf die Stimmungslage auswirken. Patientinnen können depressiv werden, was den Heilungsverlauf negativ beeinflussen kann.

Ziel dieser prospektiven Studie war es zum ersten Mal das Schmeckvermögen auf quantitative und qualitative Art bei Frauen mit gynäkologisch relevanten Tumorerkrankungen unter Chemotherapie zu untersuchen und zukünftig gegebenenfalls therapeutische Lösungskonzepte für die betroffenen Frauen einleiten zu können, um dadurch die Lebensqualität sowie den Zeitraum während der Chemotherapie zu verbessern.

Da bekannt ist, dass Cisplatin das Hörvermögen verschlechtert, wurde zusätzlich bei allen Patientinnen mit und ohne platinhaltiger Chemotherapie das Hörvermögen getestet.

1.2 Physiologie des Schmeckens

1.2.1 Bedeutung des Schmeckvermögens

Das Schmeckvermögen ist wichtig um potentielle Nahrung auf ihre Essbarkeit zu überprüfen. Die Nahrung verweilt zunächst in der Mundhöhle, wo die Entscheidung getroffen wird, was verdaut und ins Blut aufgenommen wird und was nicht. Wird die Nahrung als essbar eingestuft, folgt eine Kaskade, die die Verdauung erleichtert. So löst ein Schmeckreiz die exokrine Sekretion von Magensäure und die endokrine Sekretion von Insulin aus (Katschinski 2000), (Teff 2000).

Die Akzeptanz süßer und die Zurückweisung bitterer Speisen zählt zu den Hirnstammreflexen und dient der notwendigen Aufnahme von Kalorien und dem Schutz des Individuums vor giftigen Substanzen von Geburt an (Steiner 1973), (Steiner 1974).

Das Schmeckvermögen kann in die Grundqualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami eingeteilt werden. Jede dient der Identifikation eines Nährstoffes oder Giftes und ist mit einer speziellen physiologischen Funktion assoziiert. So garantieren die Geschmacksqualitäten „süß“ und „umami“ Energiereserven; „salzig“ dient dazu, den Elektrolythaushalt aufrecht zu erhalten; „bitter“ und „sauer“ sichern den pH-Wert und „bitter“ vermeidet die Aufnahme von Giften. Somit dient der Schmecksinn primär der Erkennung von Nahrungsbestandteilen, welche die Homöostase fördern oder hemmen. Bei der Wahrnehmung von Nahrung spielen neben dem Schmecksinn auch visuelle, auditorische, taktile und olfaktorische Sinne eine Rolle (Schmidt et al. 2005). Die Intensität des Schmeckvermögens bezieht sich auf die Konzentration und kann von leicht bis stark variieren. Der zeitliche Verlauf der Schmeckempfindung kann unterschiedlich ausfallen: schnell, langsam oder lange nachwirkend.

1.2.2 Verteilung und Anordnung der Schmeckrezeptoren

Die Schmeckrezeptoren finden sich zu zwei Dritteln auf Zungenspitze, -rand und -grund und zu einem Drittel in der Schleimhaut des Gaumens, der Epiglottis und des Pharynx. Die Rezeptoren sind in multizellulären Geschmacksknospen angeordnet, die sich wiederum auf der Zunge in Papillen befinden. Die Papillen der Zunge kann man nach ihrer Form unterteilen: 1. 200-400 Pilzpapillen (papillae fungiformes), welche sich in den vorderen zwei

Dritteln der Zunge befinden und im Durchschnitt 5 Geschmacksknospen beinhalten, 2. 15-20 Blätterpapillen (*papillae foliatae*), die sich im hinteren Drittel der Zunge befinden und durchschnittlich 50 Geschmacksknospen tragen, 3. Wallpapillen (*papillae vallatae*), welche einen Bogen aus etwa 7-12 Papillen anterior des Sulcus terminalis am Zungenrücken bilden und mehr als 100 Geschmacksknospen haben und 4. Fadenpapillen (*papillae filiformes*), die auf dem ganzen Zungenrücken verteilt sind, der mechanischen Beurteilung der aufgenommenen Nahrung dienen und keine Schmecksinneszellen beinhalten (Smith, Margolskee 2001).

1.2.3 Der Weg vom Schmeckrezeptor zum gustatorischen Cortex

Die Rezeptorzellen einer Geschmacksknospe sind sekundäre Sinneszellen und damit spezialisierte Epithelzellen, welche kein Axon besitzen (Smith, Margolskee 2001). Ihre afferenten Impulse geben sie an dendritische Neurone weiter, die ihren Zellkörper in den sensorischen Ganglien der Hirnnerven VII, IX und X haben. Der Nervus facialis (VII) transportiert seine Schmeckimpulse einerseits über die Chorda tympani, welche die vorderen zwei Drittel der Zunge innerviert, und andererseits über den Nervus petrosus major, welcher den weichen Gaumen sensorisch versorgt. Die Zellkörper des Nervus facialis befinden sich im Ganglion geniculi. Der Nervus glossopharyngeus (IX) innerviert das posteriore Drittel der Zunge und hat seine Nervenzellkörper im Ganglion petrosum. Die Geschmacksknospen der Epiglottis und des Pharynx werden vom Nervus vagus (X) innerviert, der seine sensorischen Zellkörper im Ganglion nodosum liegen hat (Spector 2000).

Ein einzelnes afferentes Axon kann eine Vielzahl an Schmeckrezeptorzellen in einer Geschmacksknospe innervieren und manchmal sogar mehrere Geschmacksknospen auf einmal. Diese sensorischen Fasern haben selten Äste, welche die Mittellinie der Zunge überqueren. Dies hat zur Folge, dass die rechte und linke Zungenhälfte unter unabhängiger peripherer Kontrolle stehen. Somit kann ein bilateraler Ausfall des Schmeckvermögens der Zunge auf eine zentrale Läsion hinweisen und ein unilateraler Ausfall auf eine periphere Nervenschädigung. Beispielsweise kann eine periphere Läsion des Nervus facialis der rechten Seite einen Geschmacksverlust der vorderen Zweidrittel der Zunge und des weichen Gaumens der rechten Seite zur Folge haben.

Alle Ganglienzellen projizieren ihre Informationen weiter in den Hirnstamm zum rostralen Anteil des Nucleus tractus solitarii (NTS), wo sie erstmals synaptisch umgeschaltet werden. Viele der Neuronen, die den NTS verlassen, ziehen zu anderen Hirnstammkernen, um Reflexe und Regulationsprozesse zu vermitteln, die mit der Nahrungsaufnahme assoziiert sind, wie z.B. die Speichelbildung. Nur etwa 20 % der aufsteigenden Nervenfasern ziehen weiter über die Pons zum Thalamus, wo sie im parvozellulären Teil des ventroposterioren medialen Kerns (VPMpc) zum zweiten Mal synaptisch umgeschaltet werden. Von hier aus zieht die Schmeckinformation zum einen ipsilateral weiter über die dorsale sensorische Bahn zum primären gustatorischen Kortex, welcher sich im anterioren Inselkortex und dem Operculum befindet, und zum anderen zum angrenzenden kaudolateralen orbitofrontalen Kortex, in dem sich der sekundäre gustatorische Kortex befindet (Schmidt et al. 2005). Weitere Assoziationen des Thalamus bestehen zum lateralen Hypothalamus, der Stria terminalis, dem Corpus mamillaria, der Amygdala, dem Hippocampus und anderen Teilen des limbischen Systems. Die Amygdala erhält zudem Informationen direkt vom Inselkortex, sowie auch vom okzipitofrontalen Kortex (Schmidt et al. 2005). Studien zeigen, dass vor allem die Amygdala eine entscheidende Rolle am unangenehmen Empfinden eines potentiell bedrohenden Geschmacks hat, indem sie die Interaktion zwischen der Intensität, der Vertrautheit und des intrinsischen affektiven Wertes abwägt (Schmidt et al. 2005). Eine bilaterale Repräsentation des Schmeckvermögens wird angenommen, da es bei Läsionen, welche die Ebene des Thalamus und des Inselkortex erreichen, zu kontra- und ipsilateralen Geschmacksdefiziten kommen kann (Schmidt et al. 2005). Unterstützend ist hierzu eine fMRT-Studie, die eine bilaterale Aktivierung des Inselkortex, des superioren Temporallappens, des inferioren Frontallappens und des Gyrus postcentralis nach elektrogustometrischer Stimulation entweder der linken oder der rechten Zungenseite zeigen konnte (Schmidt et al. 2005). Insofern scheint ein kleiner Prozentsatz von Schmecknervenfasern von der Pons aus zum kontralateralen Thalamus und Schmeckkortex zu ziehen (Schmidt et al. 2005). Eventuell kann eine Asymmetrie in der Schmeckverarbeitung bestehen, da die angenehmen Schmecksensationen bevorzugt den rechten okzipitofrontalen Kortex aktivieren. Gegenwärtig gibt es jedoch noch keine hinreichende Erklärung hierfür, da dieses Phänomen für die unangenehmen Geschmackserlebnisse nicht gleichermaßen für die linke Seite beobachtet werden kann (Schmidt et al. 2005).

Über die Kodierung der Schmeckqualitäten im menschlichen Gehirn und über die Verschlüsselung der Intensität und des affektiven Wertes des Schmeckvermögens besteht gegenwärtig weiterhin Forschungsbedarf (Schmidt et al. 2005).

1.2.4 Der Aufbau einer Geschmacksknospe

Geschmacksknospen haben eine zwiebelähnliche Struktur und sind aus 60 bis 120 Zellen aufgebaut (Smith, Margolskee 2001). Diese lassen sich in Rezeptor-, Stütz- und Basalzellen unterteilen. Die Rezeptorzellen tragen Mikrovilli an ihrem apikalen Ende. Durch eine kleine Öffnung der Geschmacksknospe apikal, die Geschmackspore genannt wird, gelangen mit dem Speichel und den darin gelösten Nahrungsbestandteilen Schmeckstoffe zu den Schmeckrezeptorzellen (Jahnke, Baur 1979). Die Rezeptorzellen werden noch einmal in 3 Untertypen eingeteilt. Typ I und Typ II Zellen sind in der Länge ihrer Mikrovilli unterscheidbar, wobei die Typ I Zelle längere Mikrovilli besitzt (Pumplin et al. 1997). Zudem wurde beobachtet, dass Typ II die meisten Komponenten der Transduktion beinhaltet. Typ III hingegen hat die meisten serotonergen Synapsen mit primär afferenten Axonen (Huang et al. 2005), (Kim, Roper 1995), (Kinnamon et al. 1988). Daher wird eine neurochemische Verständigung mit Transmittern unter den Zelltypen angenommen. Die genaue Aufgabe eines jeden Geschmacksknospenzelltyps ist noch ungeklärt.

Die Schmeckrezeptorzellen werden, wie in Tierstudien gezeigt, im Durchschnitt alle 10 Tage von Stammzellen erneuert, die ihren Sitz vermutlich im Stratum germinativum außerhalb der Geschmacksknospe haben (Farbman 1980). Die Fähigkeit der Zellregeneration nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab, was zur Folge hat, dass der Schmecksinn im Alter nachlässt, vor allem bezüglich der Schmeckqualitäten bitter und salzig (Rawson 2006).

1.2.5 Die Schmeckrezeptoren

Jede Schmeckqualität hat einen eigenen Rezeptortypen (Schmidt et al. 2005). Die Schmeckqualität „bitter“ hat z.B. eine Vielzahl von G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCR), den T2Rs, die wie alle GPCR 7 Transmembrandomänen haben und auf den menschlichen Chromosomen 5, 7 und 12 lokalisiert sind. Eine Schmeckrezeptorzelle kann mehrere unterschiedliche T2Rs haben, von denen jeder nur von einer bestimmten bitteren Substanz mit hoher Spezifität und Sensitivität aktiviert werden kann. Somit besitzt die Schmeckrezeptorzelle die Fähigkeit, eine breite Auswahl an bitteren und möglicherweise giftigen Substanzen mit einer hohen Sensitivität zu erkennen. Da diese Zellen nicht auf jede einzelne bittere Substanz hochdifferenziert reagieren, rufen unterschiedliche Bitterstoffe die gleiche Wahrnehmung hervor (Adler et al. 2000), (Pronin et al. 2004).

Für die Schmeckqualitäten „süß“ und „umami“ sind die T1Rs zuständig. Es gibt 3 Rezeptortypen der T1Rs (T1R1 , T1R2 , T1R3), die ebenfalls zu den GPCR gehören und alle auf dem menschlichen Chromosom 1 lokalisiert sind (Pin et al. 2003). Die Subtypen T1R1 und T1R2 sind stets mit dem T1R3 gemeinsam auf einer Schmeckrezeptorzelle lokalisiert. Es gibt jedoch auch einige Zellen, die nur den T1R3 exprimieren. Dies hat zur Folge, dass es 3 Möglichkeiten für eine Sinneszelle gibt, die „süß“- Rezeptoren zu kombinieren (Montmayeur et al. 2001), (Nelson et al. 2001). Das Heterodimer T1R2/T1R3 kann von allen süß schmeckenden Stoffen in physiologischen Konzentrationen aktiviert werden, was auf die multiplen Ligandenbindungsstellen an den besonders langen extrazellulären N-Termini der Monomere zurückzuführen ist (Jiang et al. 2004), (Jiang et al. 2005), (Winnig et al. 2005), (Xu et al. 2004). Zellen, die nur den T1R3 tragen, benötigen höhere Konzentrationen der süßen Substanzen, um eine Reaktion zu zeigen. Zusätzlich zur Funktion als „süß“-Rezeptor fungiert das T1R1/T1R3-Dimer auch als „umami“-Geschmacksrezeptor, indem es in der Lage ist, verschiedene Aminosäuren zu binden. Vor allem haben sie eine hohe Spezifität für die Aminosäuren Glutamin- und Asparaginsäure (Breslin, Huang 2006).

Die Schmeckqualität „salzig“ wird durch Na⁺ und andere Kationen vermittelt, indem Na⁺ und andere Ionen in Schmeckrezeptorzellen eindringen, das Membranpotential depolarisiert wird, was einen Calciumeinstrom und damit die Transmitterfreisetzung zur Folge hat (Schiffman et al. 1983), (Lin et al. 1999), (Kretz et al. 1999), (Li et al. 1994). Gegenwärtig ist der Transduktionsmechanismus, durch den der Mensch salzig schmeckt, nicht geklärt, da die langjährig angenommene These des epithelialen Natriumkanals widerlegt wurde (Ossebaard, Smith 1995), (Breslin, Tharp 2001).

Die Schmeckqualität „sauer“ wird durch Säuren vermittelt und in ihrer Intensität proportional zur Protonenkonzentration wahrgenommen. Bei der Wahrnehmung der Schmeckqualität „sauer“ wird angenommen, dass Ionenkanäle verantwortlich sind (Lindemann 1996). Das Vorhandensein dieser Rezeptorkanäle ist allerdings noch nicht sicher bewiesen. Hypothesen zu möglichen Ionenkanälen sind dagegen bereits mehrere aufgestellt, wobei die Passage von Protonen durch epitheliale Natriumkanäle (Gilbertson et al. 1992), die intrazelluläre Ansäuerung (Lyll et al. 2001) genauso diskutiert werden, wie die Aktivierung säure-sensitiver Ionenkanäle (ASICs) (Ugawa et al. 1998).

Obwohl die Schmeckqualitäten „bitter“, „süß“ und „umami“ von unterschiedlichen Rezeptortypen wahrgenommen werden, durchlaufen sie intrazellulär die gleiche

Signaltransduktionskaskade, da sie alle G-Protein vermittelte Rezeptoren sind. Die heterotrimeren G-Proteine verfügen ihrerseits über eine α -, eine β - und eine γ -Untereinheit, welche sich bei Ligandenbindung an den Rezeptor in eine α - und eine $\beta\gamma$ - Untereinheit spalten. Dabei aktiviert die α - Untereinheit die Phosphodiesterase und unter Umständen auch die Guanylylzyklase, welche den intrazellulären cAMP und cGMP Spiegel durch die Aktivität der Proteinkinase A und der NO-Synthase zu regeln (Rosenzweig et al. 1999). Die Proteinkinase A wiederum moduliert verschiedene spannungsabhängiger Ionenkanäle, welche das Membranpotential ändern. Die $\beta\gamma$ - Untereinheit aktiviert die PLC β 2, welche die second messenger DAG und IP3 aus Phosphatidylinositol-4-5-bisphosphat hydrolysiert. DAG wiederum aktiviert die Proteinkinase C, welche eine Vielzahl intrazellulärer Proteine sowie spannungsabhängige Ionenkanäle phosphoryliert. IP3 dagegen bindet an seinen Rezeptor, welcher Calcium aus intrazellulären Speichern freigibt. Durch den Anstieg des freien Calciums in der Zelle wird ein nichtselektiver monovalenter Kationenkanal (TRPM5) geöffnet (Prawitt et al. 2003), (Liu, Liman 2003), (Hofmann et al. 2003). Über beide Untereinheiten wird somit eine Depolarisierung der Schmeckrezeptorzellmembran herbeigeführt.

Bei der Vermittlung des „salzigen“ und „sauren“ Geschmacks erfolgt die Zellmembrane- bzw. -hyperpolarisierung und damit die Transmitterfreisetzung über Kationenströme bzw. protonenvermittelte Ionenkanalmodulation (Schmidt et al. 2005).

Generell scheint jede Stimulierung der Schmeckrezeptorzellen mit einer der 5 Schmeckqualitäten zu einer Konzentrationsänderung des intrazellulären Calciums zu führen (Breslin, Huang 2006).

Da eine Schmeckrezeptorzelle auf die Bindung eines Schmeckstoffes am Rezeptor relativ unspezifisch reagiert, würde ein großer Teil der Information verloren gehen, wenn eine Zelle Rezeptoren für verschiedene Schmeckqualitäten exprimieren würde. Aus diesem Grund tragen Schmeckrezeptorzellen lediglich Rezeptoren für eine Qualität. In einer Geschmacksknospe wiederum sind meist Rezeptoren aller Schmeckqualitäten vertreten.

Die Rezeptorzelle bildet mit dem ihr zugehörigen afferenten Neuron eine Synapse aus (Finger et al. 2005). Die Tatsache dass jede Schmecknervenfaser in der Peripherie fein verästelt ist, führt dazu, dass sie mehrere Rezeptorzellen in einem kleinen Areal innerviert (Whitehead et al. 1999). Es ist daher auch möglich, dass eine einzelne Geschmacksknospe von Nervenfasern verschiedener neuronaler Ganglienzellen innerviert wird.

1.2.6 Adaptation des Schmeckvermögens

Charakteristisch für das Schmeckvermögen ist die rasche Adaptation an geschmackstragende Präparate mit Ausnahme einiger Säuren und Bitterstoffe. Beispielsweise ist Speichel für den Menschen geschmacksneutral, obwohl er eine Vielzahl an Ionen und anderen wohlschmeckenden Substanzen gelöst hat. Die Adaptation wird definiert als die Abnahme der Intensität und Sensitivität eines Präparates während kontinuierlicher Stimulation mit diesem. Um trotzdem ein erneutes Schmeckerlebnis hervorzurufen, muss die Konzentration des Schmeckstoffs erhöht werden. Die Adaptation hat jedoch auch zur Folge, dass die Fähigkeit, Konzentrationsabweichungen gegenüber der adaptierten Konzentration zu erkennen, stark erhöht ist (McBurney 1976).

Da Schmeckstoffe in den seltensten Fällen isoliert auftreten, sondern häufig einem Gemisch entsprechen, ist es wichtig, sich über Interaktionsformen im Klaren zu sein (Breslin, Beauchamp 1995). Zum einen ist eine Steigerung der Intensität einer Schmeckqualität durch die Vermischung von verschiedenen Schmeckstoffen möglich. Die Maximalvariante der positiven Interaktion wäre die Synergie, welche jedoch relativ selten vorkommt. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass eine Schmeckqualität in Kombination mit einer anderen nahezu aufgehoben wird – dies entspricht der Suppression (Breslin, Beauchamp 1995). So wird beispielsweise in einer Limonade die Säure der Zitrone durch die Süße des Zuckers nahezu aufgehoben beziehungsweise abgeschwächt. Die dritte Möglichkeit der Interaktion von Schmeckstoffen stellt die Maskierung dar, der Gegenpart zum Synergismus. Sie ist eine potentere Form der negativen Interaktion als die oben genannte Suppression und führt zu einer stärkeren Abnahme der Qualität einer Schmeckkomponente (Breslin, Huang 2006).

1.2.7 Weitere Einflüsse auf das Schmeckvermögen

Zudem ist es auch möglich, dass sich das Schmeckvermögen durch pathologische Einflüsse verändert. Toxische Substanzen, wie beispielsweise Antibiotika (vor allem Makrolide und Gyrasehemmer), Antimykotika, ACE-Hemmer, Psychopharmaka, Zytostatika und Chlorhexidin zählen dazu. Ebenso kann eine Veränderung des Schmeckvermögens richtungsweisendes Symptom für eine systemische Erkrankung (z.B. Diabetes mellitus, Refluxösophagitis, Nierenerkrankungen) sein, oder eine Auswirkung einer viralen Infektionskrankheit, wie der Grippe.

Das Alter kann in diesem Zusammenhang auch mit zu den pathologischen Einflüssen gezählt werden, auch wenn der Geschmackssinn nicht so stark wie der Geruchssinn betroffen ist (Steinbach et al. 2009). Betroffen sind vor allem die Qualitäten „bitter“ und „salzig“, für die im Alter die Sensitivität abnimmt (Cowart et al. 1994).

1.3 Wahrnehmung von Nahrung

Die Wahrnehmung von Nahrung an sich ist ein multisensorisches Geschehen und besteht neben dem Schmeckvermögen auch aus Riechen, dem taktilen, visuellen und akustischen Sinn. Die Nahrung wird gesehen, betastet und durch das Beissen und Kauen gehört. Im Mund erfolgt die taktile Strukturprüfung durch den N. trigeminus. Stoffe wie das Capsaicin, das in der Peperoni vorkommt, stimulieren in niedrigen Konzentrationen Rezeptoren der Temperaturerkennung zwischen 35 und 40°C mit Wärmegefühl im Mund. In hohen Konzentrationen werden die Schmerzrezeptoren des Trigemini angeregt und es entsteht je nach Dosis ein Prickeln oder ein Schmerz.

Weil sich die kortikale Repräsentation des Schmeckvermögens im heteromodalen paralimbischen Kortex mit dem orthonasalen Riechsinn, den oralen Informationen des N. trigeminus überlappt, findet die Wahrnehmung des Schmeckens meist gleichzeitig mit einer Riecherfahrung und einer oral somatosensorischen Erfahrung (N. trigeminus) statt (Schmidt et al. 2005).

Nahrung wird transnasal und retronasal gerochen. Das Schmeckvermögen regelt die Grundqualitäten süß, sauer, salzig und bitter. Bei einer Erkältung kann transnasal nicht gerochen werden, die Duftmoleküle aus der Nahrung gelangen zwar retronasal zur Lamina cribrosa, können aber aufgrund von Schleimhautschwellungen oder Entzündungsreaktionen das nasale Riechepithel mit den olfaktorischen Rezeptoren nicht erreichen. Bei Erkältung kann der Riechsinn ausfallen (Schmidt et al. 2005).

1.4 Physiologie des Hörens

1.4.1 Überblick

Das Ohr hat als adäquaten Reiz den Schall, der durch den äußeren Gehörgang zum Trommelfell gelangt. Das Trommelfell ist eine Membran, die den Gehörgang medial begrenzt. Über das Trommelfell und die Gehörknöchelchen (Hammer, Amboß, Steigbügel) wird der Schall auf das Innenohr übertragen, wo die Schallenergie als Wanderwelle weiterläuft. Die Sinneszellen des Innenohres haben nun zur Aufgabe, das mechanische Schallsignal in ein bioelektrisches bzw. biochemisches Signal umzuwandeln. Das Signal wird nach dem Transduktionsprozess mittels des Transmitters Glutamat an den Hörnerv weitergegeben und über den Hirnstamm und die Hörbahn zur Großhirnrinde weitergeleitet.

1.4.2 Die Schalleitung zum Innenohr

Das Ohr besteht anatomisch gesehen aus einem äußeren Ohr, dem Mittel- und dem Innenohr. Über die Luftleitung gelangt der Schall durch den äußeren Gehörgang bis zum Trommelfell, dessen Schwingungen über die Gehörknöchelchen des Mittelohrs die Schallenergie an das ovale Fenster zum Innenohrs fortleiten. Durch die Hebelwirkung der drei Gehörknöchelchen (Hammer, Amboß und Steigbügel), welche gelenkig miteinander verbunden sind, und die Flächendifferenz des ovalen Fensters im Vergleich zum Trommelfell, wird der Schall insgesamt im Verhältnis 22:1 verstärkt und damit eine Impedanzanpassung erreicht, ohne die 98% der Schallenergie durch Reflexion verloren gehen würden. Bei zu hohen Schalldrücken kommt es reflexmäßig zu einer Muskelkontraktion des Musculus stapedius, welcher den Steigbügel fixiert und damit seine Schwingungsfähigkeit einschränkt und so eine Schutzfunktion für das Gehör hat (Schmidt et al. 2005). Zusätzlich können auch Schwingungen, die über den Schädelknochen fortgeleitet werden, über die sogenannte Knochenleitung, im Innenohr verarbeitet werden. Dies spielt für die Hörvorgänge des täglichen Lebens jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

1.4.3 Schalltransduktion im Innenohr

Das Innenohr besteht aus der Kochlea (Schnecke), die für die Schallverarbeitung zuständig ist und aus dem vestibulären Labyrinth, welches dem Gleichgewichtssinn dient. In der Hörschnecke bildet das Schallsignal eine Wanderwelle auf der Basilarmembran entlang dem schlauchförmigen Corti-Organ aus. Im Corti-Organ befinden sich drei Reihen äußerer und eine Reihe innerer Haarzellen. Über ihnen befindet sich die Tektorialmembran, welche die Spitzen der längsten Stereozilien der äußeren Haarzellen berühren. Dadurch existiert zwischen der Tektorialmembran und den Haarzellen ein schmaler, mit Endolymphe gefüllter Spalt. Das Amplitudenmaximum der Wanderwelle entsteht in Abhängigkeit der jeweiligen Reizfrequenz an einem bestimmten Ort entlang des Corti-Organs und führt dort durch Relativbewegungen zwischen Tektorialmembran und Corti-Organ zu einer Auslenkung der Stereozilien der Sinneszellen (Haarzellen). Dabei werden hohe Töne an der Basis der Kochlea nahe dem ovalen Fenster und tiefe Töne nahe an der Spitze der Kochlea abgebildet. Die Deflektion der Stereozilien der inneren Haarzellen führt zur Öffnung von Kalium-Ionenkanälen und über den Kaliumstrom aus der Endolymphe zur Depolarisation der Membran. Jede innere Haarzelle besitzt für sich eine eigene Nervenfasern, welche die Schallinformationen, die im Innenohr von akustisch-mechanisch in elektrische Energie umgewandelt worden sind, weiterleiten. Die Nervenfasern bündeln sich als Nervus cochlearis, der die Impulse bzw. Hörinformationen ans Gehirn weitergibt (Schmidt et al. 2005). Die äußeren Haarzellen haben die Aufgabe das Wanderwellenmaximum an seinem frequenzspezifischen Ort durch ihre aktive Motilität bis zu tausendfach zu verstärken und damit die inneren Haarzellen zu stimulieren (Schmidt et al. 2005). Diese Tatsache wird als cochleärer Verstärkungsprozess bezeichnet und dient der hohen Frequenzselektivität des Gehörs.

1.4.4 Signaltransformation von der Sinneszelle zum Hörnerven

Durch die Potenzialänderung als Folge der Stereozilienabscherung setzen die inneren Haarzellen an ihrem unteren Ende den Neurotransmitter Glutamat frei, welcher durch den synaptischen Spalt diffundiert und AMPA-Rezeptoren der Nervenendigung aktiviert. Dadurch entsteht ein Aktionspotenzial, welches über den Hörnerv zum Hirnstamm

weitergeleitet wird. Die Übertragung des Signals wird als Transformation bezeichnet (Schmidt et al. 2005).

1.4.5 Informationsübertragung und –verarbeitung im ZNS

Die neuronale Erregung der inneren Haarzellen wird über den Hörnerven, den Hirnstamm und die Hörbahn bis zum auditorischen Kortex im Temporallappen weitergeleitet. Beteiligt sind dabei wenigstens fünf bis sechs hintereinander geschaltete Neurone, welche durch Synapsen miteinander verbunden sind. Die afferenten Fasern des Nervus cochlearis, der seine Zellkörper im Hirnstamm hat, ziehen zum Nucleus cochlearis dorsalis bzw. ventralis und werden dort auf das zweite Neuron umgeschaltet. Die Zeitdauer eines Schallreizes wird im Hörnerv durch die Zeitdauer der Aktivierung der Nervenfasern codiert, die Höhe des Schalldruckpegels durch die Entladungsrate des Hörnerven und die Information über die Frequenz ist in der anatomischen Herkunft des Schallereignisses in der Cochlea (Ortsprinzip) enthalten. Die zweiten Neurone des ventralen Nucleus cochlearis ziehen nun teilweise zur oberen Olive der ipsilateralen und teilweise zu jener der kontralateralen Seite. Die Neurone des dorsalen Nucleus cochlearis ziehen zum Nucleus lemniscus lateralis der Gegenseite. Damit kreuzt ein wesentlicher Teil der zentralen Hörbahn auf die kontralaterale Seite. Dies ermöglicht einen binauralen Vergleich akustischer Signale und dient dem Richtungshören. Die weiter zentral gelegenen Neurone verlaufen von der oberen Olive teils kontralateral, teils ipsilateral nach erneuter Umschaltung zum Colliculus inferior und anschließend zum Corpus geniculatum mediale. Schließlich ziehen die Afferenzen zur primären Hörrinde des Temporallappens. Die weiter zentral gelegenen Neurone sind zunehmend auf hochkomplexe Schallmuster spezialisiert und können dadurch bestimmte Eigenschaften des Schallreizes herausarbeiten und für die kortikale Beurteilung vorbereiten (Schmidt et al. 2005).

1.5 Ziel der Arbeit

1.5.1 Primäres Ziel

Das primäre Ziel der Arbeit war es, das Schmeckvermögen von gynäkologischen Tumorpatientinnen vor, während, unmittelbar nach und 3 Monate nach der Chemotherapie qualitativ und quantitativ zu messen. Das Hörvermögen wurde zur gleichen Zeit gemessen, da Chemotherapien z.B. mit Cisplatin / Carboplatin einen Hörschaden zur Folge haben können und quasi als Positivkontrolle für die Schmecktestung unter Chemotherapie diente. Die Messung nach 3 Monaten sollte den Langzeiteffekt der Chemotherapie auf das Schmeck- und Hörvermögen zeigen.

1.5.2 Sekundäres Ziel

Im Falle, dass sich eine Minderung des Geschmacksinnes durch die Intervention mit Chemotherapeutika ergab, sollte weitergehend über ein therapeutisches Konzept nachgedacht werden. Die Beeinträchtigungen durch den Geschmacksverlust sollten bestmöglich reduziert und kompensiert werden und somit zur Verbesserung der Lebensqualität während der Chemotherapie beitragen.

2. Patientinnen und Methodik

2.1 Gynäkologische Tumorpatientinnen

Es wurden gynäkologische Tumorpatientinnen von Januar bis September 2007, welche sich in einer der teilnehmenden ambulanten onkologischen Tageskliniken einer Chemotherapiebehandlung unterzogen, eingeschlossen. An der Studie nahm die onkologische Abteilung der Frauenklinik des Klinikums Rechts der Isar der TU München mit 22 Patientinnen, die Frauenklinik in der Maistraße der LMU mit 29 Patientinnen, die Frauenklinik des Rot-Kreuz-Krankenhauses mit 26 Patientinnen, die gynäkologisch/onkologische Praxis Dr. Prechtl/ Dr. Kowolik mit 8 Patientinnen, die hämato-onkologische Praxis Dr. Schmidt mit 2 Patientinnen und die Frauenklinik im Klinikum Großhadern der LMU mit 1 Patientin teil. Die Teilnahme erfolgte freiwillig nach einer ausführlichen Aufklärung. Eine Einverständniserklärung über die Vorgehensweise der Testung wurde von allen Teilnehmerinnen nach der Aufklärung unterzeichnet. Das Studienprotokoll entsprach den deutschen Richtlinien und wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (Nummer 1677/06) geprüft und genehmigt. Das durchschnittliche Alter aller Patientinnen betrug $53,5 \pm 10,5$ Jahre, wobei die jüngste Frau 32 Jahre und die älteste Patientin 71 Jahre alt war. Unter den Patientinnen befanden sich 39 Frauen die seit $11,2 \pm 6,4$ Jahren in der Postmenopause waren. Jede der 87 Patientinnen war von einer gynäkologischen Tumorerkrankung betroffen: Mammakarzinom (n=69), Ovarialkarzinom (n=12), Zervixkarzinom (n=4), Endometriumkarzinom (n=1) und Vulvakarzinom (n=1). 8 Frauen waren aufgrund eines Tumorrezidivs in Behandlung und 11 hatten in der Vorgeschichte bereits eine maligne Erkrankung (Mammakarzinom (n=4), Ovarialkarzinom (n=1), Endometriumkarzinom (n=1), Vulvakarzinom (n=1), chronische lymphatische Leukämie (n=1) und Morbus Hodgkin (n=2)). Bei 73 Patientinnen wurde ein operativer Eingriff vorgenommen, wobei die durchschnittliche Anzahl an Tagen, die zwischen dem chirurgischen Eingriff und der Geschmackstestung lagen, $34,5 \pm 27,5$ Tage betragen. Bei den übrigen 14 Frauen wurde nur eine Probeexzision durchgeführt, auf die eine neoadjuvante Chemotherapie folgte. 78 Patientinnen bekamen zum ersten Mal eine Chemotherapie, 9 Frauen wurden früher bereits schon einmal mit einer Chemotherapie behandelt. Die durchschnittliche Körpergröße der Untersuchten lag bei $165,4 \pm 5,0$ cm und das Durchschnittsgewicht betrug $67,2 \pm 11,4$ kg. Keine der Patientinnen konnte bei sich eine Beeinträchtigung ihrer Schmeckfunktion feststellen oder hatte ein internistisches

Problem, welches das Schmeckvermögen hätte beeinträchtigen können, wie Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion oder Diabetes mellitus. Unter den Untersuchten befanden sich 72 Nichtraucherinnen und 15 Raucherinnen mit einem durchschnittlichen Konsum von $14,9 \pm 8,4$ Zigaretten pro Tag. 80 Patientinnen verneinten jeglichen Alkoholkonsum und 7 berichteten über den gelegentlichen Konsum von einem Glas Wein pro Woche. Ausschlusskriterien waren zudem: Schwangerschaft, Drogenkonsum, spezielle Riech- bzw. Schmeckstörungen z.B. nach viralem Infekt, nach Trauma, bei neurologischer Erkrankung wie z.B. Alzheimer, Demenz, Parkinson oder Depression, bei Erkrankungen mit Beteiligung des Gehirns oder des Nervensystems, wie z.B. Schlaganfall, zerebrovaskuläre Insuffizienz, Multiple Sklerose oder Schädelhirntrauma und Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus oder Phäochromozytom. Außerdem wurde von den Patientinnen erwartet, dass sie am Untersuchungstag ausgeschlafen erschienen und vor der Messung weder Alkohol noch Kaffee konsumiert hatten. Die Patientinnen wurden zudem gebeten, an den Messtagen kein Parfüm und Make-up zu tragen.

	Patienten, n (%) gesamt n = 87
Alter Durchschnitt: 53.5 ± 10.5 Jahre Altersspanne: 32 – 71 Jahre	
20-45 Jahre	26 (30%)
46-71 Jahre	61 (70%)
Postmenopause (seit 11.2 ± 6.4 Jahren)	39 (45 %)
Histologische Diagnose	
Mammakarzinom	69 (79%)
Ovariakarzinom	12 (14%)
Zervixkarzinom	4 (5%)
Endometriumkarzinom	1 (1%)
Vulvakarzinom	1 (1%)
Tumorrezidiv	8 (9%)

Zweitkarzinom	11 (13%)
Mammakarzinom	4 (6%)
Ovarialkarzinom	1 (1%)
Zervixkarzinom	1 (1%)
Endometriumkarzinom	1 (1%)
Vulvakarzinom	1 (1%)
CLL	1 (1%)
Morbus Hodgkin	2 (2%)
Chemotherapiezusammensetzung	
CMF	4 (5%)
Anthracyclinhaltige Chemotherapie ¹	20 (23%)
Anthracyclin-, und Taxanhaltige Chemotherapie ²	39 (45%)
Platinhaltige Chemotherapie ³	24 (27%)
Nichtraucher	72 (83%)
Raucher (durchschnittlich 14.9 ± 8.4 Zigaretten am Tag)	15 (17%)
Gelegentlich ein Glas Wein	7 (8%)

¹ FEC

² FEC/Docetaxel, Docetaxel mono, TAC, ETC oder EC-T (GAIN Protokoll)

³ Cisplatin, Carboplatin, Carboplatin/Taxol

Tab. 1: Zusammensetzung der gynäkologischen Tumorpatientinnen

2.2 Chemotherapieschemata

10 unterschiedliche Chemotherapieschemata wurden untersucht:

Die Behandlung der Patientinnen mit Mammakarzinom erfolgte, wie aus der Tabelle ersichtlich, mit platinhaltigen und nichtplatinhaltigen Präparaten, wohingegen bei Ovarialkarzinompatientinnen ausschließlich platinhaltige Chemotherapien zum Einsatz kamen.

Chemotherapieschema	Medikamente	Zyklen	Anzahl Tumorpatientinnen
FEC bzw. FAC	Epirubicin 100 mg/m ² Cyclophosphamid (Doxorubicin) 500mg/m ² 5-Fluoruracil 500 mg/m ²	6x alle 3 Wochen	Mamma-Ca, (n=20)
FEC/Docetaxel	Epirubicin 100 mg/m ² Cyclophosphamid 500mg/m ² 5-Fluoruracil 500 mg/m ² Docetaxel 100 mg/m ²	3xFEC 3xDocetaxel	Mamma-Ca, (n=21)
Docetaxel mono	Docetaxel 100 mg/m ²	6x alle 3 Wochen	Mamma-Ca, (n=6)
Docetaxel mono	Docetaxel 100 mg/m ²	3x alle 3 Wochen	Mamma-Ca, (n=2)
TAC	Docetaxel Doxorubicin Cyclophosphamid	6x alle 3 Wochen	Mamma-Ca, (n=8)
EPC dosisdichte, dosisintensive Sequenztherapie	Epirubicin 150 mg/m ² danach Paclitaxel 225 mg/m ² danach Cyclophosphamid 2500 mg/m ²	3x alle 2 Wochen + G-CSF 3x alle 2 Wochen + G-CSF 3x alle 2 Wochen + G-CSF	Mamma-Ca (n=2)
CMF	Cyclophosphamid Methotrexat 5 Fluoruracil	6x alle 4 Wochen	Mamma-Ca, (n=4)
Cisplatin mono	Cisplatin 40mg/m ²	6x	Cervix-Ca, (n=4) Vulva-Ca, (n=1)
Carboplatin mono	Carboplatin AUC5 mono	6x alle 3 Wochen	Ovarial-Ca, (n=3)
Carboplatin/ Taxotere	Carboplatin AUC5 Taxol 175mg/m ² q3w	6x alle 3 Wochen	Mamma-Ca, (n=6) Ovarial-Ca, (n=9) Uterus-Ca, (n=1)

Tab. 2: Mögliche Chemotherapieschemata bei gynäkologischen Tumorpatientinnen mit Auflistung der beteiligten Medikamente, der Anzahl der Zyklen und der Diagnose, bei der sie eingesetzt wurden

2.3 Schmecktest

2.3.1 Ganzmund- versus seitengetrennte Untersuchung des Schmeckvermögens

Es gab die Möglichkeit der Ganzmundtestung versus seitengetrennte Testung. Bei der Überprüfung des Ganzmund-Schmeckvermögens wurde der Schmeckstreifen (Taste Strip) auf die Zunge aufgelegt und die Patientin durfte den Mund schließen und die Zunge bewegen. Zur Überprüfung der seitengetrenten gustatorischen Sensitivität blieb der Mund geöffnet und der Schmeckstreifen wurde links oder rechts auf der Zunge platziert. Dann wurde der Patient nach süß, sauer, salzig oder bitter gefragt und schloss den Mund erst bei der Beantwortung der Frage bzw. deutete auf einen vorgelegten Text. Die Schmeckstreifen wurden in etwa 1,5 cm von der Zungenspitze entfernt platziert.

2.3.2 Schmeckstreifen

Die von uns verwendeten Schmeckstreifen wurden von Mueller et al. 2003 eingeführt. Sie bestehen aus Filterpapier, sind 8 cm lang und an einem Ende auf einer Fläche von 2 x 2cm mit einer Schmecklösung imprägniert. Die Teststreifen sind mit je 4 Konzentrationen „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 Kochsalz) und „bitter“ (0,0004; 0,0009; 0,0024; 0,006 g/ml Chinin-Hydrochlorid) imprägniert.

2.3.3 Untersuchungsablauf

Die zu untersuchende Patientin sollte eine Stunde vor der Testung außer Wasser nichts weiteres getrunken oder gegessen haben. Besonders war auf den Unterlass des Konsums von Kaffee, Zigaretten und Kaugummi hinzuweisen. Bei der Untersuchung wurden den Patientinnen nach einer pseudo-randomisierten Sequenz die 16 Schmeckstreifen nacheinander auf die Zunge gelegt, wobei nach jedem Streifen der Mund mit einem Schluck stillem Wasser gespült wurde. Bei der Durchführung der seitengetrenten Testung wurde jeweils links und rechts abgewechselt.

Die Patientinnen sollten sich nach Auflegen der Schmeckstreifen für eine der folgenden Antwortmöglichkeiten entscheiden: süß, sauer, salzig oder bitter (forced-choice-procedure). Für jede richtige Antwort gab es einen Punkt. Damit betrug der Wert für jede einzelne Schmeckqualität 0-4 Punkte, insgesamt konnte für alle Schmeckstreifen ein Gesamtwert von 0-16 Punkte erreicht werden.

2.3.4 Angebotene Reihenfolge der Schmeckstreifen im Schema

Die Schmeckstreifen waren von 1 (A1) bis 16 (D4) durchnummeriert, wobei die Konzentration der einzelnen Schmeckqualitäten mit steigender Nummer abnahm. Folglich bezifferte 1 die jeweils höchste und 4 die jeweils niedrigste Konzentration. Jede Schmeckqualität war zusätzlich noch mit einem Großbuchstaben versehen, wobei A für süß, B für sauer, C für salzig und D für bitter stand.

Streifen- Nummer	süß	Streifen- Nummer	Sauer	Streifen- Nummer	salzig	Streifen- Nummer	bitter	
1	A1	5	B1	9	C1	13	D1	Höchste Konzentration
2	A2	6	B2	10	C2	14	D2	
3	A3	7	B3	11	C3	15	D3	
4	A4	8	B4	12	C4	16	D4	Niedrigste Konzentration

Tab. 3: Nummerierung der Schmeckstreifen entsprechend ihrer Schmeckqualität und ihrer Konzentration

	1. Streifen	2. Streifen	3. Streifen	4. Streifen	
1. Runde	4	16	12	8	Niedrigste Konzentration
2. Runde	7	3	15	11	
3. Runde	6	2	10	14	
4. Runde	1	5	9	13	Höchste Konzentration

Tab. 4: Abfolge der Schmeckstreifen beim Schmeckstest

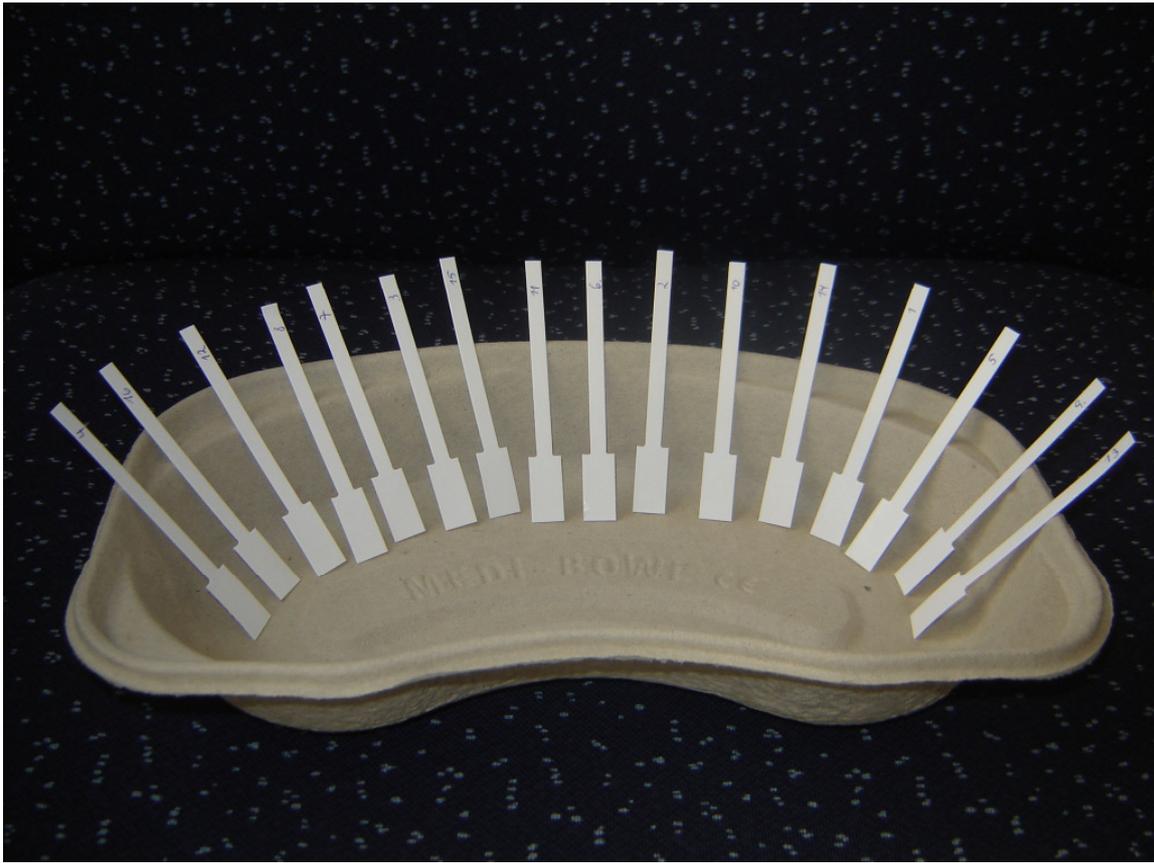


Abb. 1: Ein gesamter Satz Schmeckstreifen (16 Stück)



Abb. 2: Durchführung des seitengetrenten Schmecktests bei einer Patientin

2.4. Hörtest

Mithilfe eines transportablen Audiometers (Ton- Screening Audiometer ST 3 von AUDIO-Med Braunschweig) wurde von den Patientinnen jeweils ein Reintonschwellenaudiogramm links und rechts angefertigt, indem elektronisch erzeugte, gepulste Sinustöne verschiedener Frequenzen über einen Kopfhörer oder Knochenleitungsanker eingespielt wurden (Abb. 3, 4). Dabei war bei jeder Frequenz ein Lautstärkepegelbereich von -10 bis 100 dB in 5 dB Sprüngen verwendbar. Die Lautstärke der angebotenen Frequenz wurde anfangs lauter gestellt, bis die Patientin den Ton wahrgenommen hatte, um danach so lange leiser gestellt zu werden, bis sie den Ton gerade nicht mehr hörte. Die letzte noch wahrgenommene Lautstärke der untersuchten Frequenz wurde im Tonschwellenaudiogramm notiert. Begonnen wurde immer mit dem rechten Ohr bei einer Frequenz von 1000 Hz. Darauf folgten 1500 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz und als höchste Frequenz 8000 Hz, um dann mit den niedrigeren Frequenzen 500 Hz und 250 Hz abzuschließen. Anschließend wurde stets das linke Ohr in der gleichen Art und Weise gemessen. Ein Beispiel für eine Normakusis im Reintonaudiogramm ist in Abb. 5 mit Luftleitungs- und Knochenleitungsergebnis dargestellt.



Abb. 3: tragbares Audiometer



Abb. 4: Durchführung des Hörtest bei einer Patientin

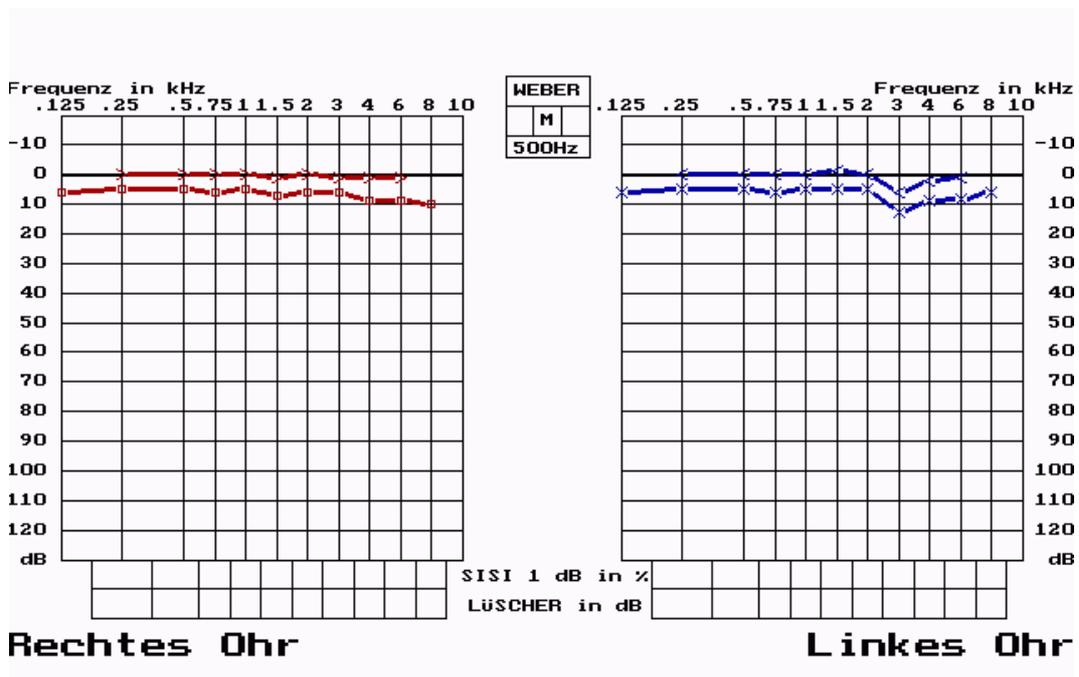


Abb. 5: Normales Tonschwellenaudiogramm des rechten und linken Ohres mit Kurven für Luft- und Knochenleitung

2.5 Studiendesign

Das Schmeck- und Hörvermögen wurde bei den Patientinnen je vier Mal getestet und zwar jeweils vor (0 Wochen), zur Halbzeit (9 Wochen), unmittelbar nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) der Chemotherapie. In der Arbeitsgruppe wurde ebenfalls zur gleichen Zeit durch eine weitere Doktorandin das Riechvermögen der Patientinnen getestet. Vor und nach der Chemotherapie wurde zusätzlich je ein Fragebogen ausgeteilt und von den Patientinnen beantwortet.

2.6 Fragebögen

Um zusätzlich das subjektive Empfinden der Frauen zu erfassen, wurden von ihnen vor und nach der Chemotherapie Fragebögen ausgefüllt mit Fragen zum subjektiven Schmeck,- Riech,- und Hörvermögen. Dabei waren die meisten Fragen so gestellt, dass die Frauen ihren Eindruck auf einer visuellen analogen Skala von 0-100 (%) einschätzen mussten. Die Fragebögen beinhalteten zusätzlich offene Fragen zum Appetit, der Lust am Essen, Alter, Gewicht, Größe, Medikamenteneinnahme, Allergien, Aversionen gegenüber Lebensmitteln, Alkohol- und Zigarettenkonsum, internistische und neurologische Erkrankungen sowie über Erkrankungen des Hals-, Nasen- Ohrenbereiches.

2.7 Statistische Auswertung

Um Veränderungen des Schmeck- und Hörvermögens zu ermitteln, wurden der Friedman Test, der Mann-Whitney Test und der Kruskal-Wallis Test verwendet. Die statistische Analyse wurde mit dem Softwareprogramm SPSS (15,0, Chicago, USA) durchgeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant eingestuft.

3. Ergebnisse

3.1 Schmeckvermögen bei Mammakarzinompatientinnen vor Chemotherapie

3.1.1 Vergleich des Schmeckvermögens mit der Norm

Beim Schmecken zeigte sich beim Vergleich der Normdaten, publiziert von Müller et al., und der Daten bei Mammakarzinompatientinnen auf der rechten Zungenseite kein signifikanter Unterschied bei süß, sauer, salzig und bitter. Auf der linken Zungenseite hatten die Mammakarzinompatientinnen für die Schmeckqualität sauer einen signifikant niedrigeren Wert im Vergleich zu den Normdaten (Tab. 5) (Mueller et al. 2003).

	Mittelwert Norm	Mittelwert Mammakarzinom- patientinnen links	Mittelwert Mammakarzinom- patientinnen rechts	p-Wert links	p-Wert rechts
Süß	3,3	3,26	3,32	0,7	0,8
Sauer	3,0	2,57	2,81	<0,01	0,2
Salzig	3,1	3,06	2,91	0,8	0,2
Bitter	3,0	2,71	2,86	0,1	0,4

Tab. 5: Durchschnittliche gustatorische Mittelwerte der Norm und der Mammakarzinompatientinnen vor Chemotherapie

3.1.2 Schmeckvermögen vor Chemotherapie in Abhängigkeit der Tumorgröße bei Mammakarzinompatientinnen

Die Tumorgröße wurde nach der T-Klassifikation eingestuft (T1 – T4). Die meisten Mammakarzinompatientinnen hatten einen T1 – T3 Tumor und wiesen in der jeweiligen T-Gruppe ein vergleichbares Alter und ein vergleichbares Gewicht auf. Nur 3 Mammakarzinompatientinnen hatten einen T4 Tumor und waren älter und schwerer als die Patientinnen in den übrigen drei T-Gruppen (Tab. 6).

Tumorgröße	Anzahl Patientinnen	Durchschnittliches Alter (Jahre)	Durchschnittliches Gewicht (kg)
T1	24	52.5 ± 8.6	68.0 ± 12.8
T2	34	50.6 ± 10.1	66.7 ± 10.7
T3	8	55.6 ± 15.2	66.8 ± 10.2
T4	3	64.3 ± 4.2	80.6 ± 9.0

Tab. 6: Durchschnittliches Alter und Gewicht der Patientinnen der T-Gruppen mit Mammakarzinom vor Chemotherapie

Bezüglich der Tumorgröße konnte für die linke und rechte Zungenseite kein signifikanter Unterschied im Schmeckvermögen (süß, sauer, salzig, bitter) vor Beginn der Chemotherapie festgestellt werden.

3.1.3 Schmeckvermögen vor Chemotherapie in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus bei Mammakarzinompatientinnen

Bezüglich der Einteilung der Mammakarzinompatientinnen nach ihrem Lymphknotenstatus zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung des durchschnittlichen Alters und Gewichts in den einzelnen N-Gruppen (Tab. 7).

Lymphknotenstatus	Anzahl Patientinnen	Durchschnittliches Alter (Jahre)	Durchschnittliches Gewicht (kg)
N0	27	46.9 ± 10.4	65.4 ± 11.7
N1	23	56.1 ± 10.8	70.0 ± 11.3
N2	13	52.3 ± 13.6	66.1 ± 10.4
N3	6	63.5 ± 23.0	71.6 ± 13.1

Tab. 7: Durchschnittliches Alter und Gewicht der Patientinnen der N-Gruppen mit Mammakarzinom vor Chemotherapie

Der Nodalstatus = Lymphknotenstatus der Patientinnen bezüglich des Schmeckvermögens vor Beginn der Chemotherapie ergab für die linke Zungenseite einen signifikanten Unterschied beim Schmecken im Gesamtwert und der Qualität „bitter“. Die Schmeckqualität „süß“ reichte mit einem Wert von $p = 0,052$ sehr nah an den Signifikanzbereich heran, wurde jedoch wie die Qualitäten „sauer“ und „salzig“ nicht als signifikant angesehen. Für die rechte Zungenseite ließ sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Gesamtschmeckwert und in der Qualität „sauer“ im Bezug auf den Nodalstatus erkennen. Die

Qualität „bitter“ reichte mit einem Wert von $p= 0,056$ nah an den Signifikanzbereich heran. Die Schmeckqualitäten „süß“ und „salzig“ wiesen bezüglich des Lymphknotenstatus keine signifikanten Unterschiede auf (Tab. 8).

	p Nodalstatus links	p Nodalstatus rechts
Gesamtwert	0,033	0,038
Süß	0,052	0,275
Sauer	0,560	0,021
Salzig	0,152	0,567
Bitter	0,002	0,056

Tab. 8: Signifikanzniveau des Nodalstatus der durch den Schmecktest ermittelten Werte der linken und rechten Zungenseite vor Chemotherapie

3.1.4 Schmeckvermögen vor Chemotherapie in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Metastasen bei Mammakarzinompatientinnen

Der Zusammenhang zwischen dem Schmeckvermögen und dem Vorhandensein von Metastasen ergab zum Zeitpunkt vor Beginn der Chemotherapie für die Messwerte der linken und rechten Zungenseite keinen signifikanten Unterschied.

3.1.5 Schmeckvermögen vor Chemotherapie in Abhängigkeit vom Grading-Stadium bei Mammakarzinompatientinnen

Das Grading-Stadium des Tumors ergab zum Zeitpunkt vor Beginn der Chemotherapie für die linke und rechte Zungenseite keinen signifikant erkennbaren Unterschied im Bezug auf das Schmeckvermögen.

3.1.6 Zusammenfassung

Bei Mammakarzinompatientinnen vor Chemotherapie zeigte sich beim Schmecken lediglich links eine signifikante Abnahme in der Qualität sauer verglichen zu Normdaten von Mueller et al. 2003. Zudem bestand eine signifikante Korrelation zwischen Lymphknotenstatus und dem Gesamtschmeckwert und der Schmeckqualität bitter.

3.2 Schmeckvermögen bei Ovarialkarzinompatientinnen vor Chemotherapie

3.2.1 Vergleich des Schmeckvermögens mit der Norm

Für die 12 Ovarialkarzinompatientinnen zeigte sich im Vergleich zu den Normwerten beim Schmecken lediglich auf der linken Zungenhälfte bei der Qualität sauer ein signifikant niedrigerer Wert. Bei den Schmeckqualitäten süß, salzig oder bitter ergab sich kein signifikanter Unterschied links und rechts (Tab. 9).

	Mittelwert Norm	Mittelwert Ovarialkarzinompatientinnen
Gesamtwert links	12,4 ± 2,3	11,67 ± 2,2
Gesamtwert rechts	12,4 ± 2,3	12,41 ± 2,4
Süß links	3,3 ± 0,8	3,25 ± 0,9
Süß rechts	3,3 ± 0,8	3,17 ± 0,7
Sauer links	3,0 ± 0,8	2,41 ± 0,8
Sauer rechts	3,0 ± 0,8	2,92 ± 0,9
Salzig links	3,1 ± 0,9	3,0 ± 0,8
Salzig rechts	3,1 ± 0,9	3,33 ± 0,8
Bitter links	3,0 ± 1,1	3,0 ± 0,7
Bitter rechts	3,0 ± 1,1	3,0 ± 0,8

Tab. 9: Durchschnittlicher gustatorischer Mittelwert der Ovarialkarzinompatientinnen vor Chemotherapie

3.2.2 Schmeckvermögen vor Chemotherapie in Abhängigkeit der TNM-Klassifikation bei Ovarialkarzinompatientinnen

Aufgrund der geringen Anzahl von lediglich 12 Ovarialkarzinompatientinnen in den verschiedenen Untergruppen (Figo, T, N, M, R) konnte eine statistische Auswertung nicht sinnvoll erfolgen.

3.2.3 Zusammenfassung

Wie bei den Mammakarzinompatientinnen zeigte sich auch bei den Ovarialkarzinompatientinnen für die Schmeckqualität sauer auf der linken Zungenseite eine signifikante Abnahme im Vergleich zu den Normdaten von Mueller.

3.3 Schmeckvermögen unter und nach Chemotherapie

3.3.1 Subjektive Einschätzung der Patientinnen

Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass die subjektive Einschätzung des Schmeckvermögens vor Beginn der Chemotherapie auf einer Skala von 0 (schlecht) bis 100 (sehr gut) bei $82,9 \pm 19,2$ lag und 3 Monate nach abgeschlossener Therapie bei $81,7 \pm 19,4$. Direkt nach Chemotherapie gaben die Patientinnen auf einer Skala von 0 (keine Abnahme des Schmeckvermögens) bis 100 (starke Abnahme des Schmeckvermögens) einen Wert von $51,6 \pm 34,5$ an. Auch für den verminderten Appetit ergab sich direkt nach Chemotherapie auf einer Skala von 0 (keine Verminderung) bis 100 (starke Verminderung) ein Wert von $36,8 \pm 41,3$, für die Einschränkung der Freude am Essen ergab sich auf einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 100 (starke Einschränkung) ein Wert von $55,6 \pm 39,9$. Aversionen bestanden vor allem gegen Fleisch, fettige Speisen, Bananen, Schokolade, Sahne, Kaffee und Cola.

Die Patientinnen stellten Gewichtsveränderungen von -15 bis $+3$ kg fest. Zudem ergab sich auf einer Skala von 0 (keine Veränderung) bis 100 (starke Veränderung), dass sie mit einem Wert von $12,2 \pm 28,6$ vermehrt süßten, mit einem Wert von $16,3 \pm 30,9$ vermehrt salzten, mit einem Wert von $10,2 \pm 25,4$ fettige oder mit einem Wert von $7,4 \pm 22,2$ bittere Speisen bevorzugten.

3.3.2 Veränderung des Gesamtwerts beim Schmeckvermögen

Der Schmecktest wurde für beide Zungenseiten getrennt durchgeführt und bedarf daher auch einer seitengetrennten Auswertung der Messdaten und deren individuellen Betrachtung.

3.3.2.1 Gesamtwert der linken Zungenseite

Der Gesamtwert aus den addierten Werten der Einzelqualitäten süß, sauer, salzig und bitter

ergab bei einem Maximalwert von 16 Punkten vor Chemotherapie für die linke Zungenseite einen Durchschnittswert von $11,49 \pm 2,49$, zur Hälfte der Chemotherapie einen Wert von $9,45 \pm 2,99$, direkt danach von $8,14 \pm 3,33$ und 3 Monate nach Chemotherapie einen Wert von $11,49 \pm 2,43$ (Tab. 10, Abb. 6).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	11,49	2,493	6	16
Woche 9 (Mitte)	9,45	2,987	2	15
Woche 18 (direkt nach)	8,14	3,329	1	13
Woche 30 (3 Monate nach)	11,49	2,433	6	16

Tab. 10 : Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der addierten Schmeckqualitäten der linken Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten

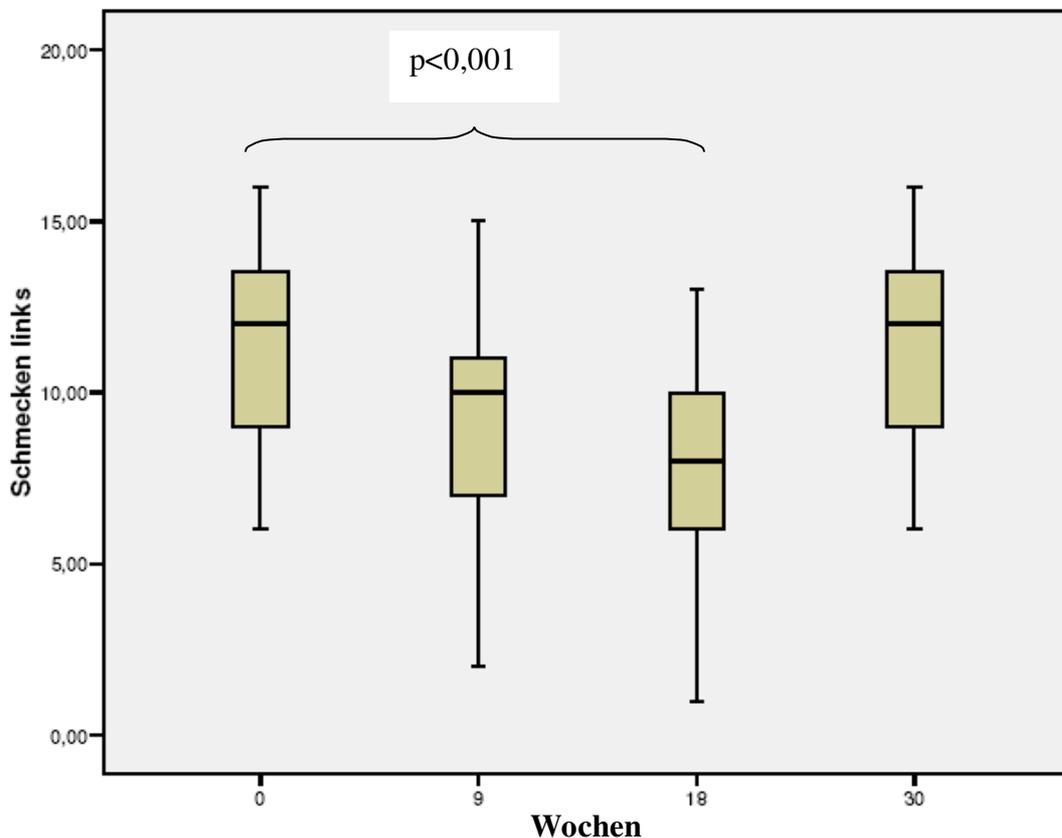


Abb. 6: Gesamtwert des Schmeckens der linken Zungenseite vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie

Es zeigte sich ein signifikanter Einbruch ($p < 0,001$) des Schmeckvermögens im Gesamtwert während und direkt nach der Chemotherapie, der sich 3 Monate nach Chemotherapie komplett erholte (Tab.10, Abb. 6).

3.3.2.2 Gesamtwert der rechten Zungenseite

Der Gesamtwert aus den addierten Werten der Einzelqualitäten süß, sauer, salzig und bitter ergab vor Chemotherapie für die rechte Zungenseite einen Durchschnittswert von $11,94 \pm 2,93$, zur Hälfte der Chemotherapie einen Wert von $9,69 \pm 3,04$, direkt danach von $7,88 \pm 3,23$ und 3 Monate nach Chemotherapie einen Wert von $11,55 \pm 2,52$ (Tab. 11 und Abb. 7).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	11,94	2,926	6	16
Woche 9 (Mitte)	9,69	3,043	4	16
Woche 18 (direkt nach)	7,88	3,232	1	15
Woche 30 (3 Monate nach)	11,55	2,517	5	15

Tab. 11: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualitäten der rechten Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten

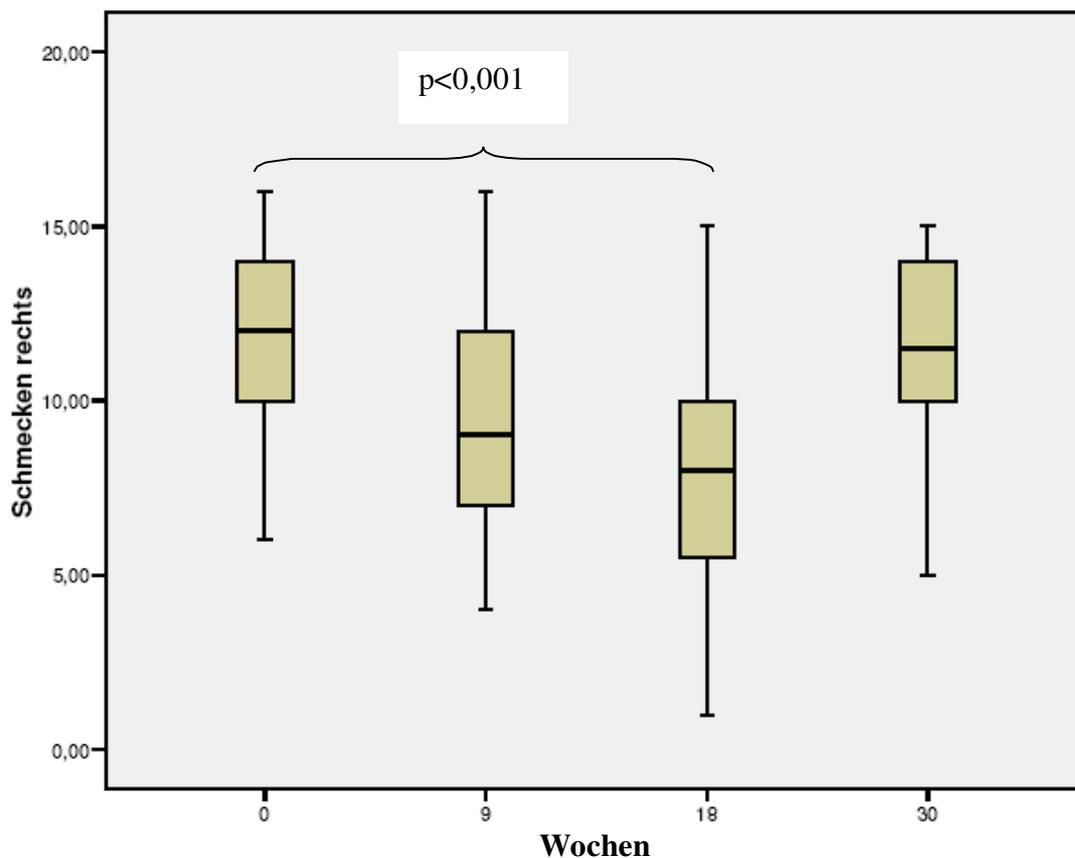


Abb. 7: Gesamtwert des Schmeckens rechts vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie

Es zeigte sich ein signifikanter Einbruch ($p < 0,001$) des Schmeckvermögens im Gesamtwert während und direkt nach der Chemotherapie, der sich 3 Monate nach Chemotherapie beinahe komplett erholte (Tab. 11, Abb. 7).

3.3.3 Veränderung der Schmeckqualität „süß“

3.3.3.1 Schmeckqualität „süß“ der linken Zungenseite

Bei der Schmeckqualität „süß“ zeigte sich auf der linken Zungenseite vor Beginn der Chemotherapie ein durchschnittlicher Wert von $3,18 \pm 0,86$, zur Hälfte von $2,90 \pm 0,90$, unmittelbar nach der Chemotherapie von $2,61 \pm 1,1$ und 3 Monate nach Chemotherapie von $3,27 \pm 0,67$ (Tab. 12, Abb. 8).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standartabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	3.18	0.858	1	4
Woche 9 (Mitte)	2.90	0.895	1	4
Woche 18 (direkt nach)	2.61	1.096	0	4
Woche 30 (3 Monate nach)	3.27	0.670	2	4

Tab. 12: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualität süß der linken Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten

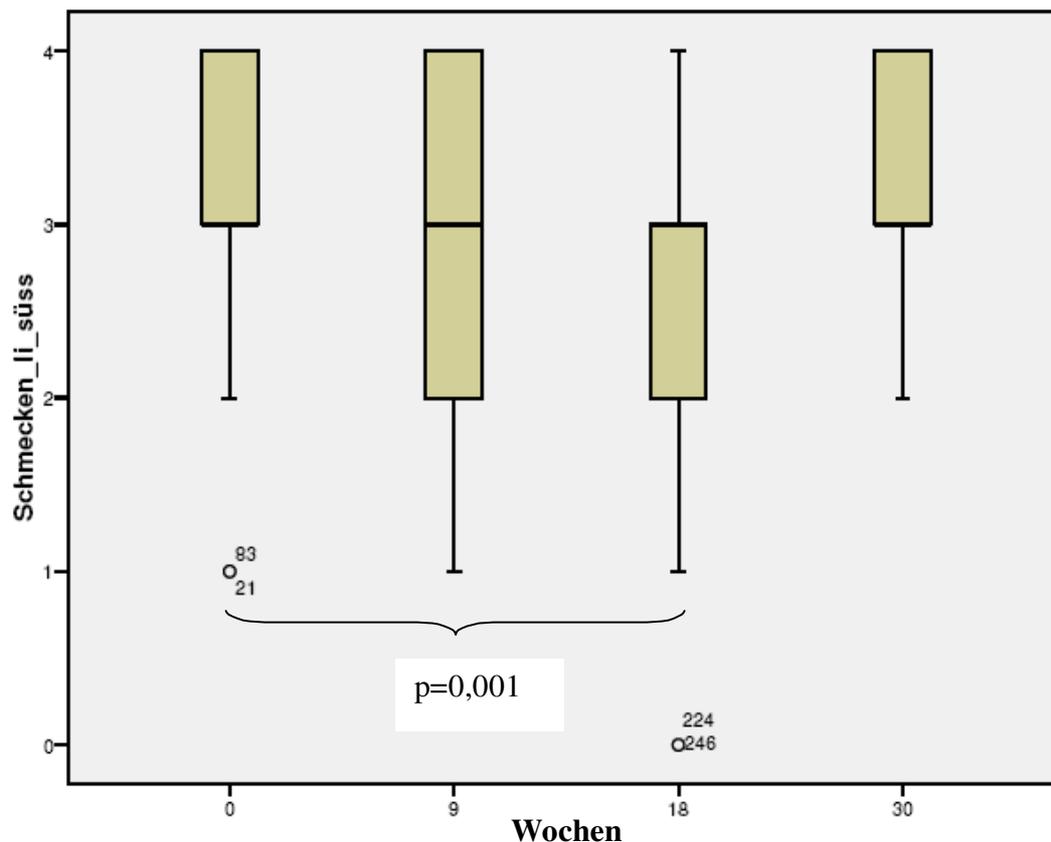


Abb. 8: Werte der Schmeckqualität „süß“ der linken Zungenseite vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie

Der Wert für die Schmeckqualität „süß“ der linken Zungenhälfte änderte sich signifikant ($p=0,001$) während und nach der Chemotherapie und ging nach 3 Monaten auf einen Wert über dem Ausgangswert zurück (Tab. 12, Abb. 8).

3.3.3.2 Schmeckqualität „süß“ der rechten Zungenseite

Bei der Schmeckqualität „süß“ zeigte sich auf der rechten Zungenseite vor Beginn der Chemotherapie ein Wert von $3,33 \pm 0,72$, zur Hälfte von $3,08 \pm 0,81$, unmittelbar nach Ende der Chemotherapie ein Wert von $2,51 \pm 1,14$ und 3 Monate nach Chemotherapie ein Wert von $3,20 \pm 0,82$ (Tab. 13, Abb. 9).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	3.33	0.718	1	4
Woche 9 (Mitte)	3.08	0.812	1	4
Woche 18 (direkt nach)	2.51	1.139	0	4
Woche 30 (3 Monate nach)	3.20	0.816	1	4

Tab. 13: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualität süß der rechten Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten

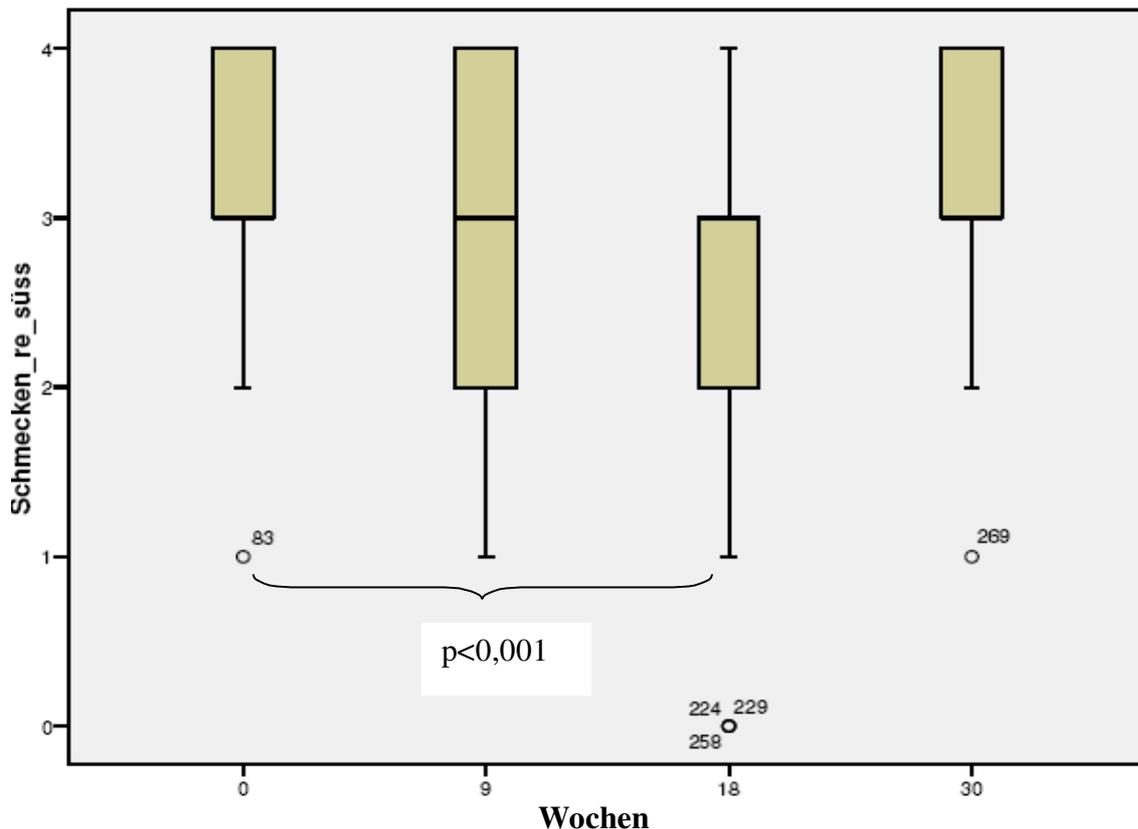


Abb. 9: Werte der Schmeckqualität „süß“ der rechten Zungenseite vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie

Der Wert für die Schmeckqualität „süß“ der rechten Zungenseite änderte sich signifikant ($p < 0,001$) während und nach Chemotherapie und ging nach 3 Monaten auf einen Wert nahe dem Ausgangswert zurück (Tab. 13, Abb. 9).

3.3.4 Veränderung der Schmeckqualität „sauer“

3.3.4.1 Schmeckqualität „sauer“ der linken Zungenseite

Bei der Schmeckqualität „sauer“ zeigte sich auf der linken Zungenseite vor Beginn der Chemotherapie ein Wert von $2,47 \pm 1,00$, zur Hälfte von $2,29 \pm 1,10$, unmittelbar nach der

Chemotherapie ein Wert von $1,96 \pm 1,05$ und 3 Monate nach Chemotherapie ein Wert von $2,61 \pm 0,81$ (Tab. 14, Abb. 10).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	2.47	1.002	0	4
Woche 9 (Mitte)	2.29	1.099	0	4
Woche 18 (direkt nach)	1.96	1.040	0	4
Woche 30 (3 Monate nach)	2.61	0.812	1	4

Tab. 14: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualität sauer der linken Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten

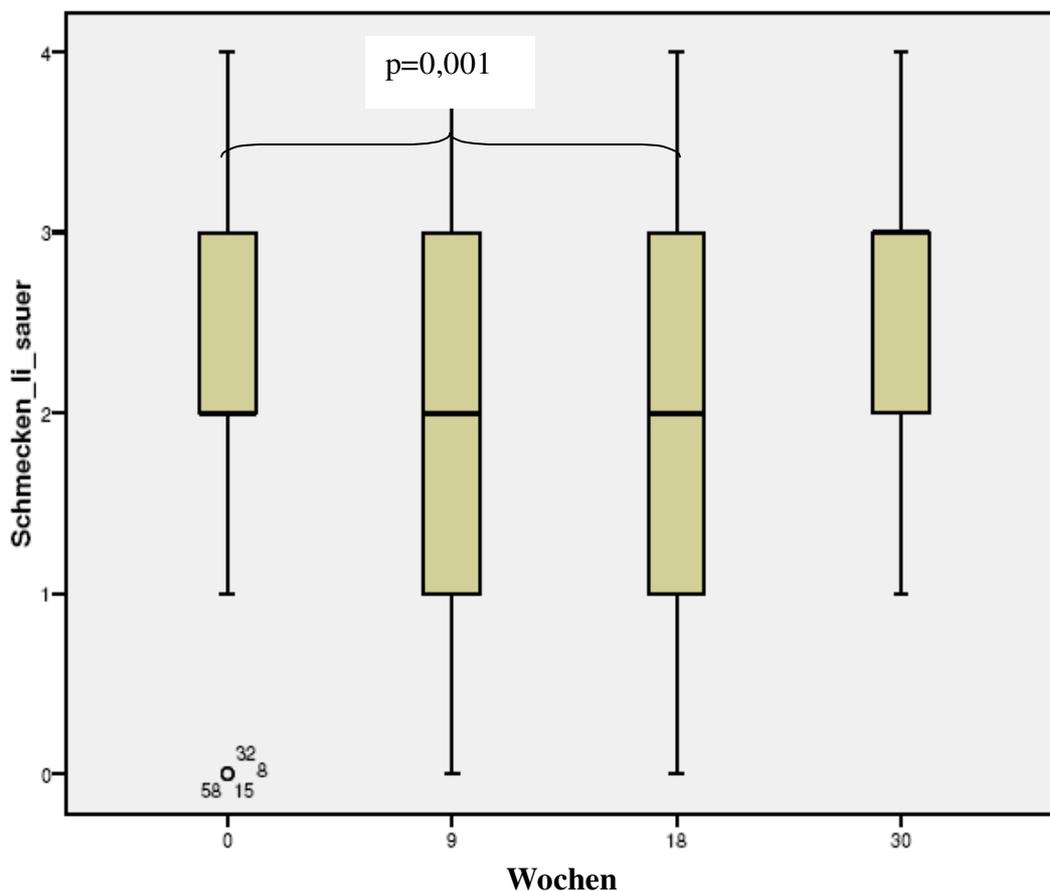


Abb. 10: Werte der Schmeckqualität „sauer“ der linken Zungenseite vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie

Es zeigte sich ein signifikanter Einbruch ($p=0,001$) des Schmeckvermögens für die Schmeckqualität „sauer“ der linken Zungenhälfte während und direkt nach der

Chemotherapie, der sich 3 Monate nach Chemotherapie auf einen Wert über dem Ausgangswert erholte (Tab. 14, Abb. 10).

3.3.4.2 Schmeckqualität „sauer“ der rechten Zungenseite

Bei der Schmeckqualität „sauer“ zeigte sich auf der rechten Zungenseite vor Beginn der Chemotherapie ein Wert von $2,80 \pm 1,08$, zur Hälfte von $2,24 \pm 1,07$, unmittelbar nach Chemotherapie von $1,86 \pm 1,00$ und 3 Monate nach Chemotherapie ein Wert von $2,78 \pm 0,90$ (Tab. 15, Abb. 11).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	2.80	1.080	0	4
Woche 9 (Mitte)	2.24	1.071	0	4
Woche 18 (direkt nach)	1.86	1.000	0	4
Woche 30 (3 Monate nach)	2.78	0.896	1	4

Tab. 15: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualität sauer der rechten Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten

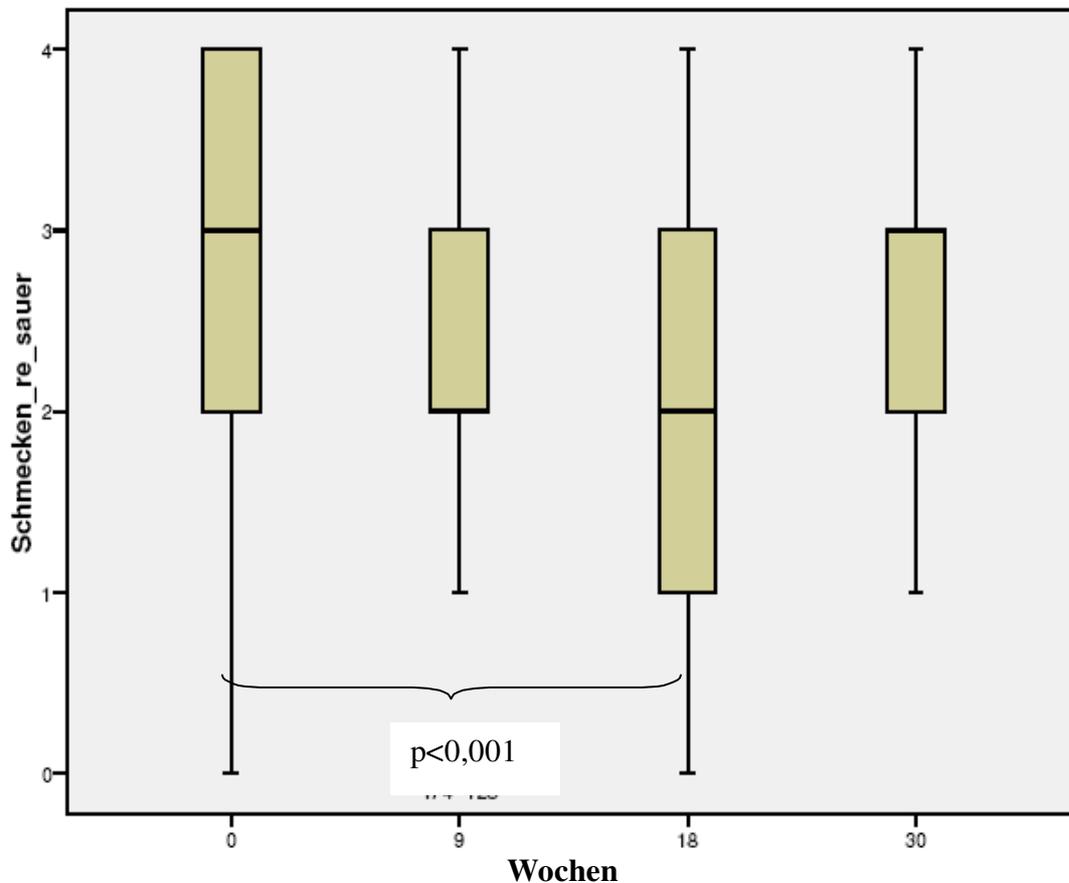


Abb. 11: Werte der Schmeckqualität „sauer“ der rechten Zungenseite vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie

Es zeigte sich ein signifikanter Einbruch ($p < 0,001$) des Schmeckvermögens für die Schmeckqualität „sauer“ der rechten Zungenhälfte während und direkt nach der Chemotherapie, der sich 3 Monate nach Chemotherapie annähernd erholte (Tab. 15, Abb. 11).

3.3.5 Veränderung der Schmeckqualität „salzig“

3.3.5.1 Schmeckqualität „salzig“ der linken Zungenseite

Bei der Schmeckqualität „salzig“ zeigte sich auf der linken Zungenseite vor Beginn der Chemotherapie ein Wert von $3,00 \pm 0,98$, zur Hälfte von $2,08 \pm 1,21$, unmittelbar nach Chemotherapie von $1,67 \pm 1,07$ und 3 Monate nach Chemotherapie von $2,78 \pm 1,01$ (Tab. 16, Abb. 12).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	3.00	0.979	1	4
Woche 9 (Mitte)	2.08	1.205	0	4
Woche 18 (direkt nach)	1.67	1.068	0	4
Woche 30 (3 Monate nach)	2.78	1.006	0	4

Tab. 16: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualität salzig der linken Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten

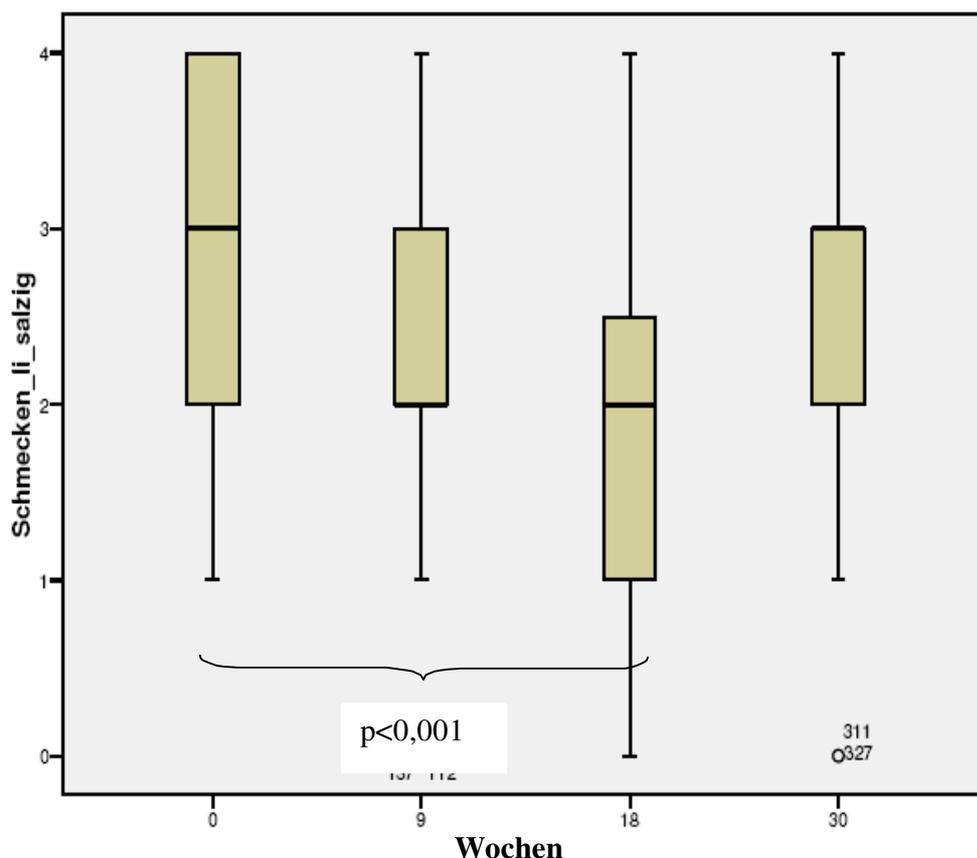


Abb. 12: Werte der Schmeckqualität „salzig“ der linken Zungenseite vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie

Es zeigte sich ein signifikanter Einbruch ($p < 0,001$) des Schmeckvermögens für die Schmeckqualität „salzig“ der linken Zungenhälfte während und direkt nach der Chemotherapie, der sich 3 Monate nach Chemotherapie annähernd erholte (Tab. 16, Abb. 12).

3.3.5.2 Schmeckqualität „salzig“ der rechten Zungenseite

Bei der Schmeckqualität „salzig“ ergab sich auf der rechten Zungenseite vor Beginn der Chemotherapie ein Wert von $2,84 \pm 1,01$, zur Hälfte der Chemotherapie von $2,10 \pm 1,14$,

unmittelbar nach Ende der Therapie ein Wert von $1,55 \pm 1,14$ und 3 Monate nach Chemotherapie ein Wert von $2,84 \pm 1,03$ (Tab. 17, Abb. 13).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	2.84	1.007	1	4
Woche 9 (Mitte)	2.10	1.141	0	4
Woche 18 (direkt nach)	1.55	1.138	0	4
Woche 30 (3 Monate nach)	2.84	1.028	0	4

Tab. 17: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualität salzig der rechten Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten

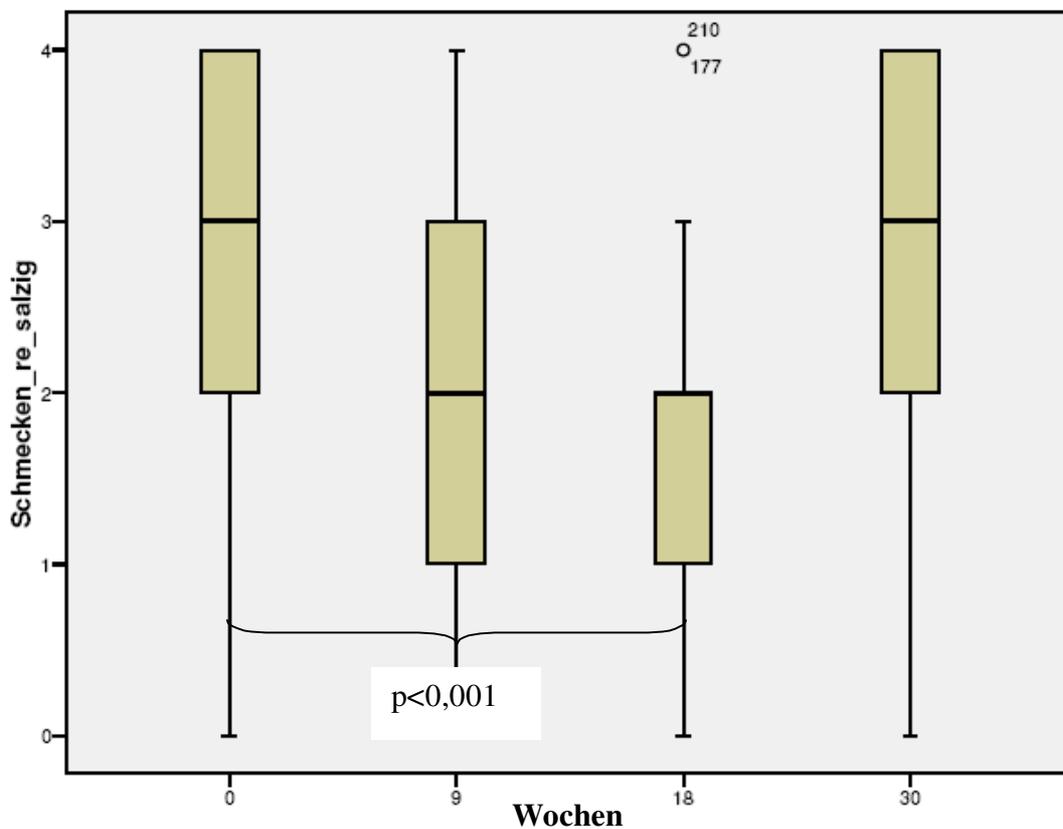


Abb. 13: Werte der Schmeckqualität „salzig“ der rechten Zungenseite vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie

Es zeigte sich ein signifikanter Einbruch ($p < 0,001$) des Schmeckvermögens für die Schmeckqualität „salzig“ der rechten Zungenhälfte während und direkt nach der Chemotherapie, der sich 3 Monate nach Chemotherapie annähernd erholte (Tab. 17, Abb. 13).

3.3.6 Veränderung der Schmeckqualität „bitter“

3.3.6.1 Schmeckqualität „bitter“ der linken Zungenseite

Bei der Schmeckqualität „bitter“ zeigte sich auf der linken Zungenseite vor Beginn der Chemotherapie ein Wert von $2,84 \pm 0,95$, zur Halbzeit von $2,18 \pm 1,19$, unmittelbar nach Ende der Chemotherapie von $1,90 \pm 1,23$ und 3 Monate nach Chemotherapie von $2,84 \pm 1,03$ (Tab. 18, Abb. 14).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	2.84	0.943	0	4
Woche 9 (Mitte)	2.18	1.185	0	4
Woche 18 (direkt nach)	1.90	1.229	0	4
Woche 30 (3 Monate nach)	2.84	1.028	0	4

Tab. 18: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualität bitter der linken Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten

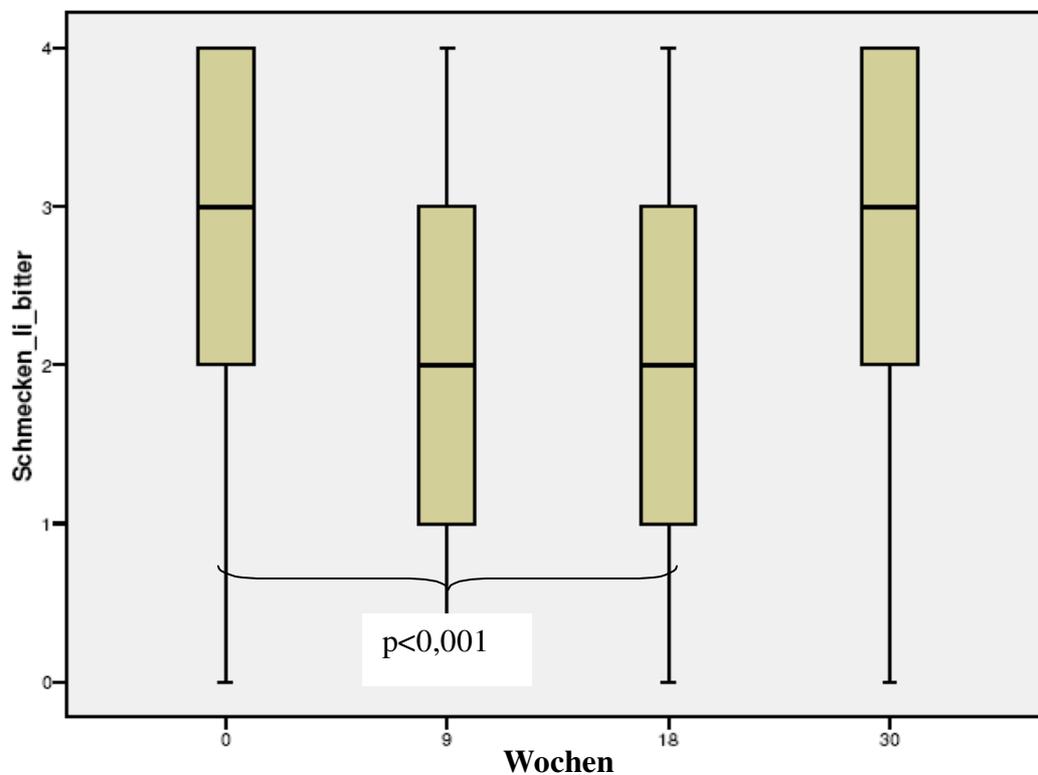


Abb. 14: Werte der Schmeckqualität „bitter“ der linken Zungenseite vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie

Der Wert für die Schmeckqualität „bitter“ der linken Zungenseite änderte sich signifikant ($p < 0,001$) während und nach der Chemotherapie und ging nach 3 Monaten auf den Ausgangswert zurück (Tab. 18, Abb. 14).

3.3.6.2 Schmeckqualität „bitter“ der rechten Zungenseite

Bei der Schmeckqualität „bitter“ zeigte sich auf der rechten Zungenseite vor Beginn der Chemotherapie ein Wert von $2,98 \pm 1,18$, zur Hälfte von $2,22 \pm 1,33$, unmittelbar nach Ende der Chemotherapie von $1,90 \pm 1,16$ und 3 Monate danach ein Wert von $2,73 \pm 1,02$ (Tab. 19, Abb. 15).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	2.98	1.181	0	4
Woche 9 (Mitte)	2.22	1.327	0	4
Woche 18 (direkt nach)	1.90	1.159	0	4
Woche 30 (3 Monate nach)	2.73	1.016	0	4

Tab. 19: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualität bitter der rechten Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten

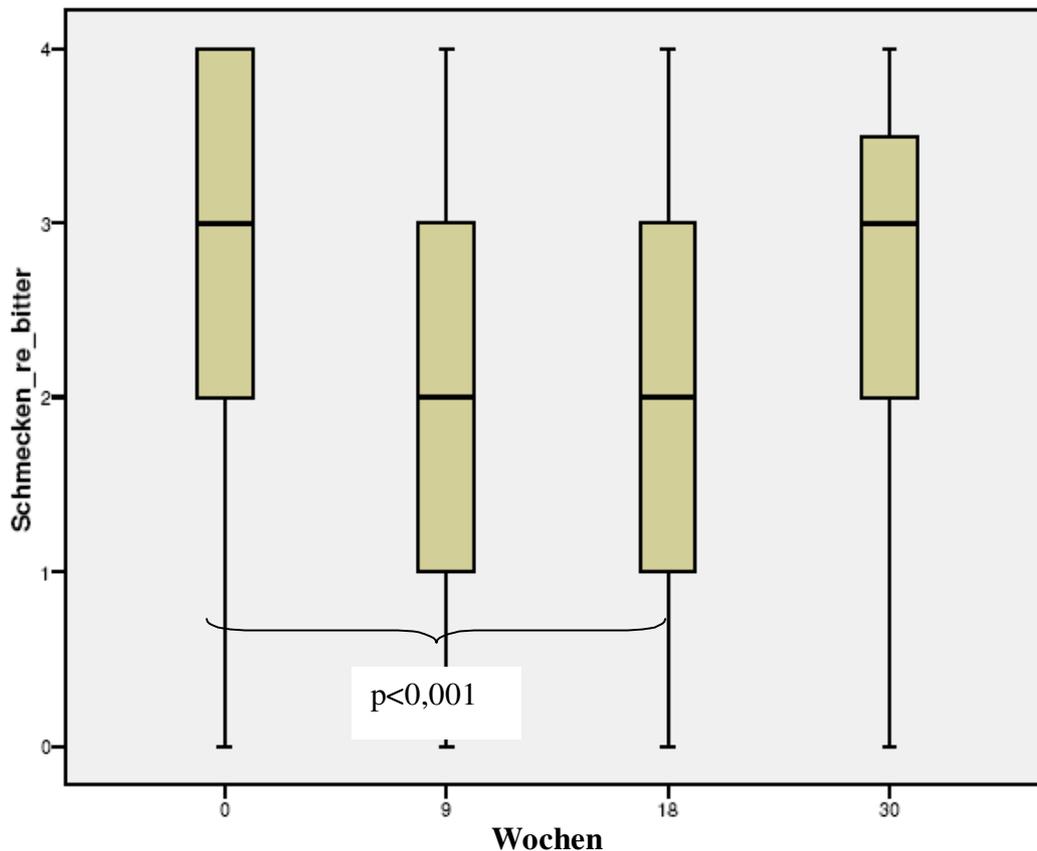


Abb. 15: Werte der Schmeckqualität „bitter“ der rechten Zungenseite vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie

Der Wert für die Schmeckqualität „bitter“ der rechten Zungenhälfte änderte sich signifikant ($p < 0,001$) während und nach Chemotherapie und ging nach 3 Monaten auf einen Wert nahe dem Ausgangswert zurück (Tab. 19, Abb. 15).

3.3.7 Auswirkungen des Alters der Patientinnen

Um den Einfluss des Alters der Patientinnen auf das Schmeckvermögen unter Chemotherapie zu untersuchen, wurden die Patientinnen in 2 Gruppen unterteilt (20-45 Jahre und 46-71 Jahre) und miteinander verglichen. Die Gruppe 20-45 Jahre entsprach 30%, die Gruppe 46-72 Jahre entsprach 70 % des Patientenkollektivs.

3.3.7.1 Schmeckvermögen unter Chemotherapie bei Patientinnen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren

Die Tabellen 25 und 26 geben die Daten der linken und rechten Zungenseite der Patientinnen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren wieder. Der Gesamtwert der Schmeckqualitäten: „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“ vor Chemotherapie für die linke Zungenseite betrug im Durchschnitt $11,82 \pm 2,60$, während der Chemotherapie $9,91 \pm 2,81$, direkt danach $8,45 \pm 3,39$ und 3 Monate nach der Chemotherapie $12,27 \pm 2,72$ (Tab. 20, Abb. 16). Der Gesamtwert für die rechte Zungenhälfte zeigte vergleichbare Ergebnisse: vor Beginn der Chemotherapie betrug der Wert durchschnittlich $12,00 \pm 2,10$, während der Chemotherapie $10,55 \pm 3,17$, direkt danach $8,55 \pm 3,80$ und 3 Monate nach Chemotherapie $12,00 \pm 2,57$ (Tab. 21, Abb. 17).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	11.82	2.601	9	16
Woche 9 (Mitte)	9.91	2.809	6	15
Woche 18 (direkt nach)	8.45	3.387	4	13
Woche 30 (3 Monate nach)	12.27	2.724	8	16

Tab. 20: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualitäten der linken Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten der Patientinnen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren

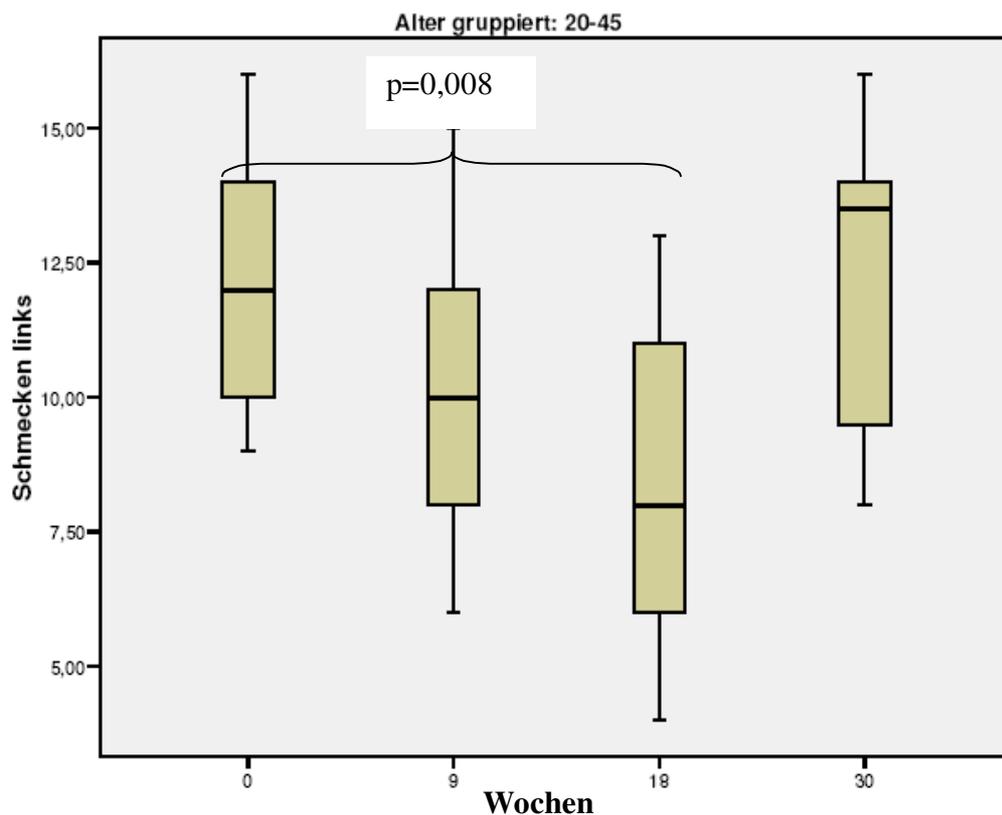


Abb. 16: Gesamtwert des Schmeckens links vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie bei Patientinnen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	12.00	2.098	9	15
Woche 9 (Mitte)	10.55	3.174	6	16
Woche 18 (direkt nach)	8.55	3.804	2	14
Woche 30 (3 Monate nach)	12.00	2.569	8	15

Tab. 21: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualitäten der rechten Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten der Patientinnen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren

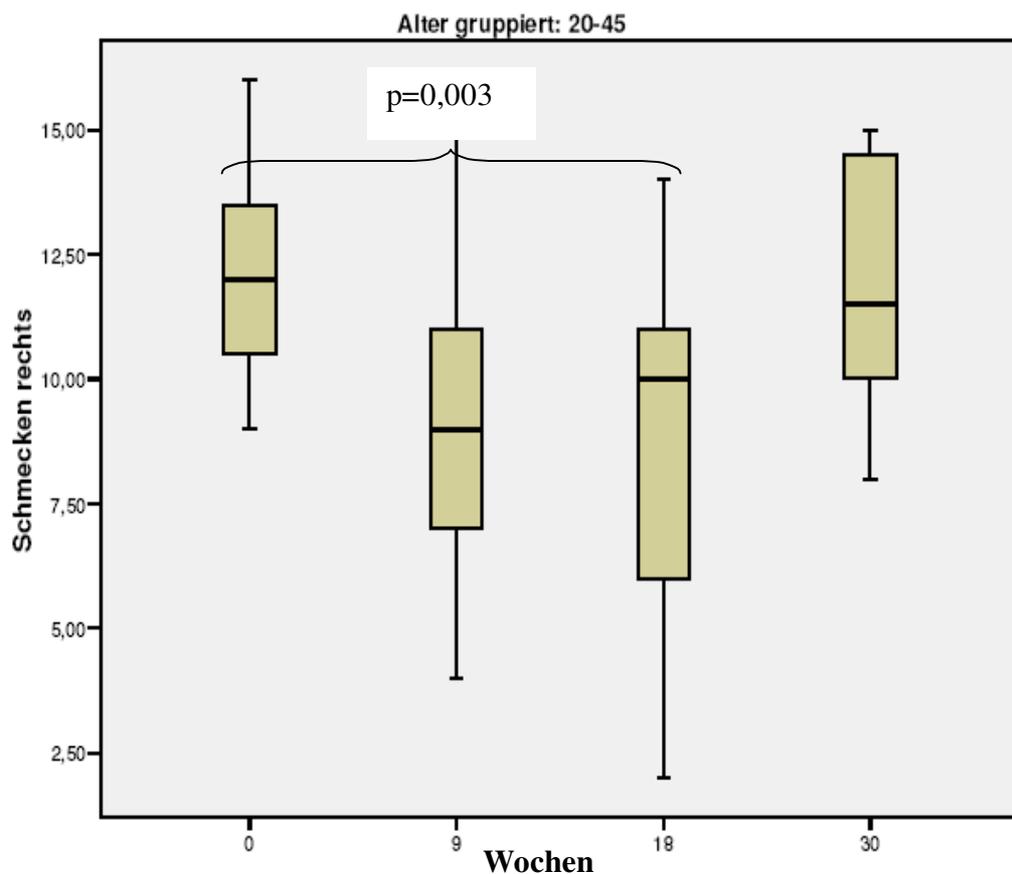


Abb. 17: Gesamtwert des Schmeckens rechts vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie bei Patientinnen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren

Die Werte beider Zungenseiten änderten sich signifikant (links: $p=0,008$ und rechts: $p=0,003$) zur Hälfte und am Ende der Chemotherapie und erholten sich 3 Monate nach Chemotherapie (Tab. 20 und 21, Abb. 16 und 17).

3.3.7.2 Schmeckvermögen unter Chemotherapie bei Patientinnen im Alter zwischen 46 und 71 Jahren

Die Tabellen 27 und 28 geben die Daten der linken und rechten Zungenseite der Patientinnen im Alter zwischen 46 und 71 Jahren wieder. Der Gesamtwert aus den addierten Werten der Einzelqualitäten „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“ ergab vor Chemotherapie für die linke Zungenseite einen Durchschnittswert von $11,48 \pm 2,59$, während Chemotherapie einen Wert von $9,15 \pm 3,12$, direkt danach $7,85 \pm 3,23$ und 3 Monate nach Chemotherapie einen Wert von $11,27 \pm 2,25$ (Tab. 22, Abb. 18). Der Gesamtwert für die rechte Zungenhälfte betrug vor

Beginn der Chemotherapie durchschnittlich $12,15 \pm 3,08$, während Chemotherapie $9,27 \pm 2,93$, direkt danach $7,61 \pm 3,00$ und 3 Monate nach Chemotherapie $11,39 \pm 2,33$ (Tab. 23, Abb. 19)

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	11.48	2.587	6	16
Woche 9 (Mitte)	9.15	3.124	2	15
Woche 18 (direkt nach)	7.85	3.232	1	13
Woche 30 (3 Monate nach)	11.27	2.254	7	16

Tab. 22: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualitäten der linken Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten der Patientinnen im Alter zwischen 46 und 71 Jahren

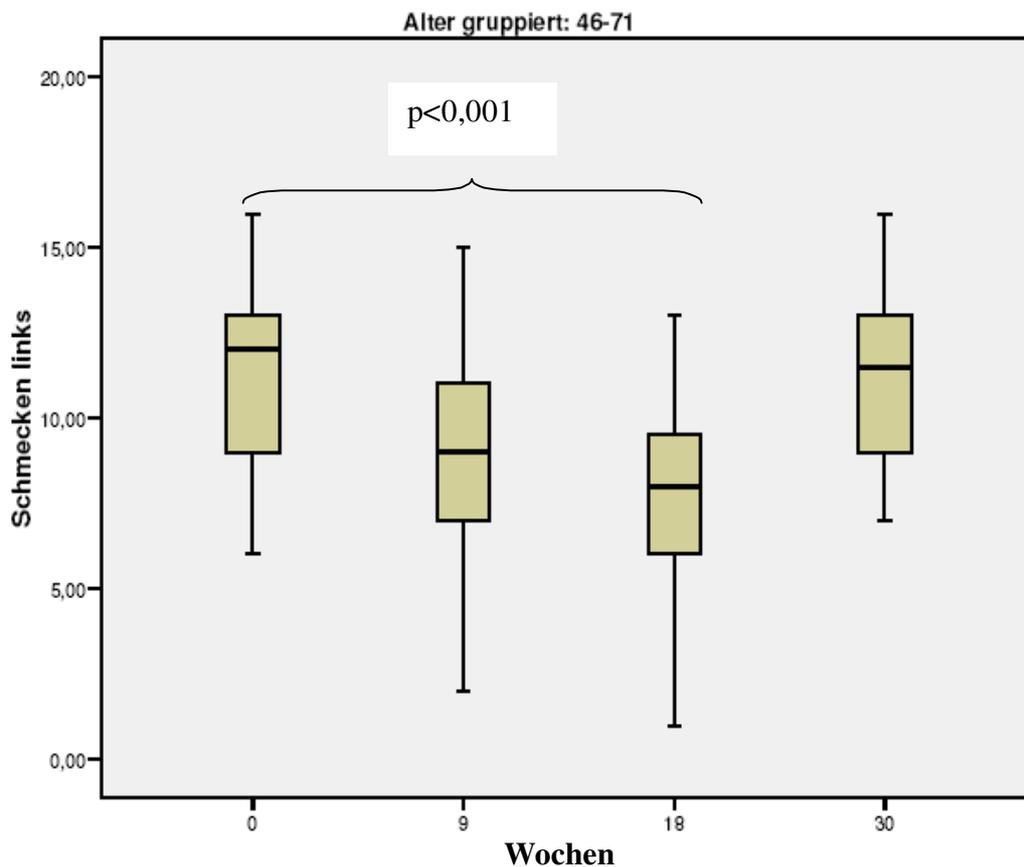


Abb. 18: Gesamtwert des Schmeckens links vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie bei Patientinnen im Alter zwischen 46 und 71 Jahren

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Woche 0 (vor)	12.15	3.083	6	16
Woche 9 (Mitte)	9.27	2.929	4	15
Woche 18 (direkt nach)	7.61	2.999	1	15
Woche 30 (3 Monate nach)	11.39	2.331	6	15

Tab. 23: Gustatorische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Schmeckqualitäten der rechten Zungenseite zu allen 4 Messzeitpunkten der Patientinnen im Alter zwischen 46 und 71 Jahren

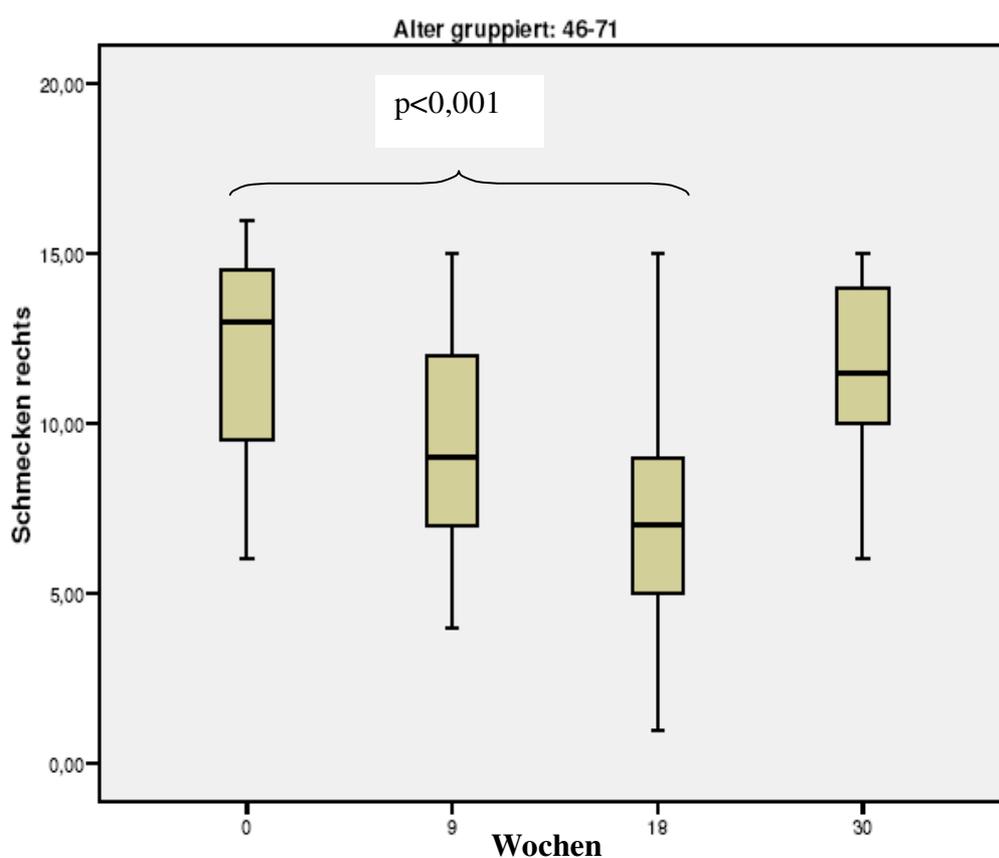


Abb. 19: Gesamtwert des Schmeckens rechts vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie bei Patientinnen im Alter zwischen 46 und 71 Jahren

Die Werte beider Zungenseiten änderten sich signifikant (links und rechts $p < 0,001$) zur Hälfte und am Ende der Chemotherapie und erholten sich 3 Monate nach Chemotherapie (Tab. 22 und 23, Abb. 18 und 19).

3.3.7.3 Vergleich des Schmeckvermögens (Gesamtwert) der beiden Altersgruppen

Der Vergleich der Gesamtwerte der rechten und linken Zungenseite vor, während, unmittelbar nach und 3 Monate nach der Chemotherapie der beiden Altersgruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = \text{n.s.}$) (Abb. 20 und Abb. 21). Auch für die Einzelqualitäten süß, sauer, salzig und bitter konnte kein signifikanter Unterschied ($p = \text{n.s.}$) der beiden Altersgruppen festgestellt werden.

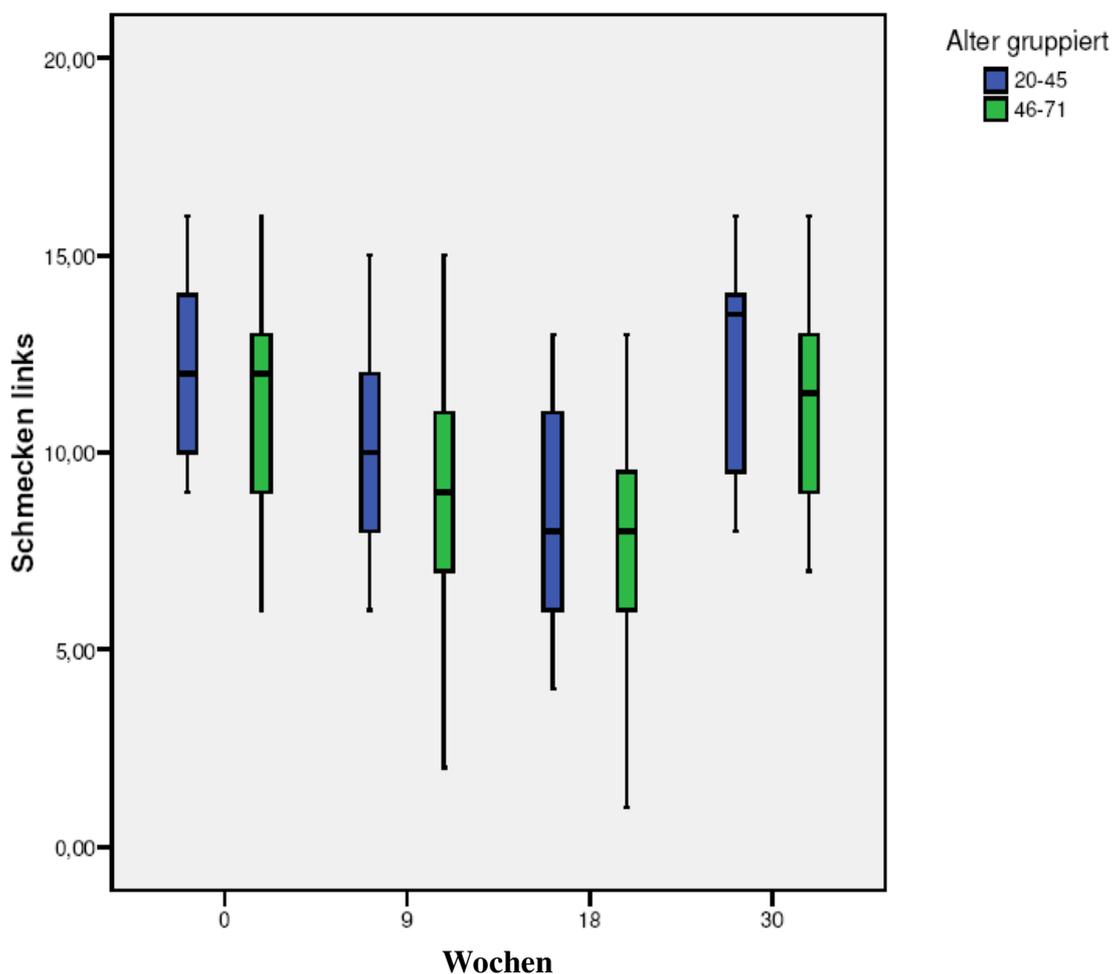


Abb. 20: Gustatorische Gesamtwerte der linken Zungenseite vor (Zeitpunkt 0), während (Zeitpunkt 9), unmittelbar nach (Zeitpunkt 18) und 3 Monate nach erfolgter Chemotherapie (Zeitpunkt 30) der Altersgruppen zwischen 20 und 45 Jahren (blau) und 46 und 71 Jahren (grün)

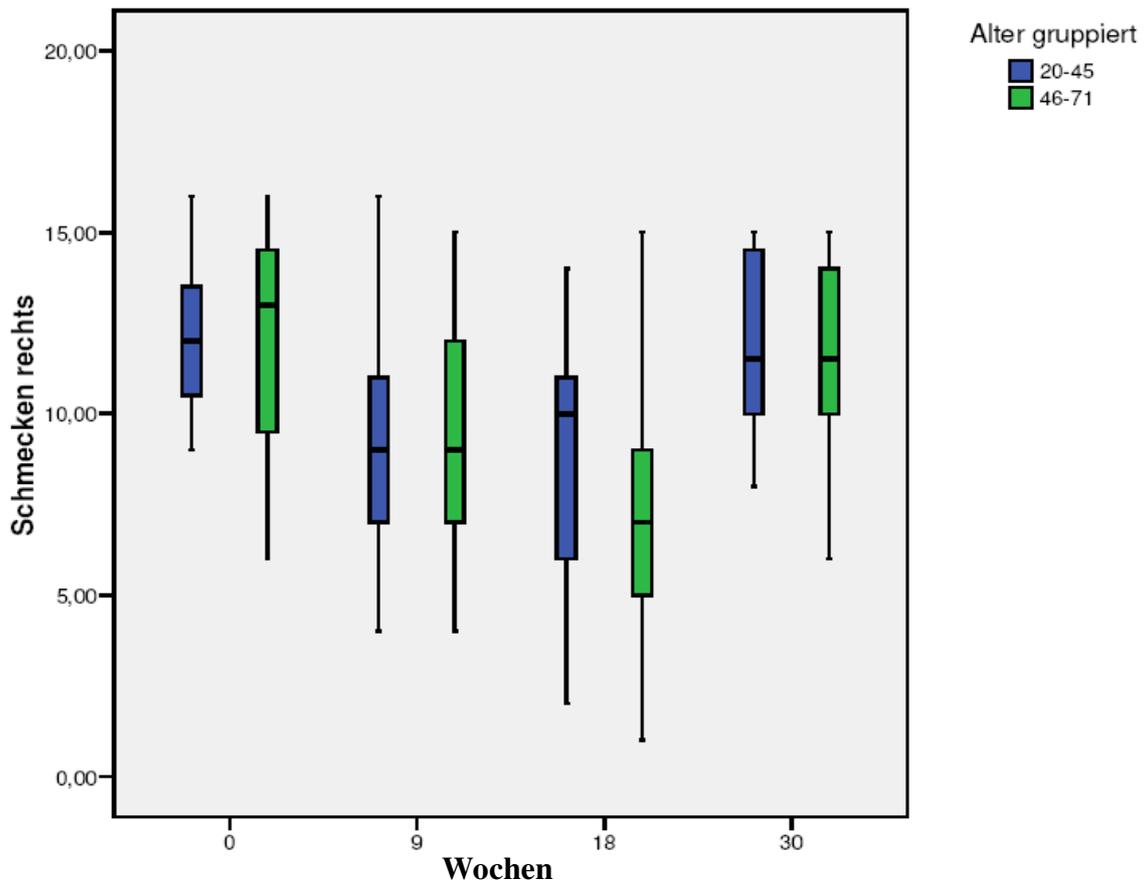


Abb. 21: Gustatorische Gesamtwerte der rechten Zungenseite vor (Zeitpunkt 0), während (Zeitpunkt 9), unmittelbar nach (Zeitpunkt 18) und 3 Monate nach erfolgter Chemotherapie (Zeitpunkt 30) der Altersgruppen zwischen 20 und 45 Jahren (blau) und 46 und 71 Jahren (grün)

3.3.8 Schmeckvermögen unter Chemotherapie in Abhängigkeit der Diagnose

Beim Vergleich der Diagnose Mammakarzinom und Ovarialkarzinom zeigte sich für beide Gruppen ein signifikanter Einbruch des Schmeckvermögens während und direkt nach Chemotherapie, jedoch kein signifikanter Unterschied vor (links und rechts $p = n.s.$), während (links und rechts $p = n.s.$), direkt nach (links und rechts $p = n.s.$) und 3 Monate nach Chemotherapie (links und rechts $p = n.s.$) zwischen der Gruppe mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom – die Diagnose wirkte sich nicht auf das Schmeckvermögen unter Chemotherapie aus (Abb.22 und Abb.23).

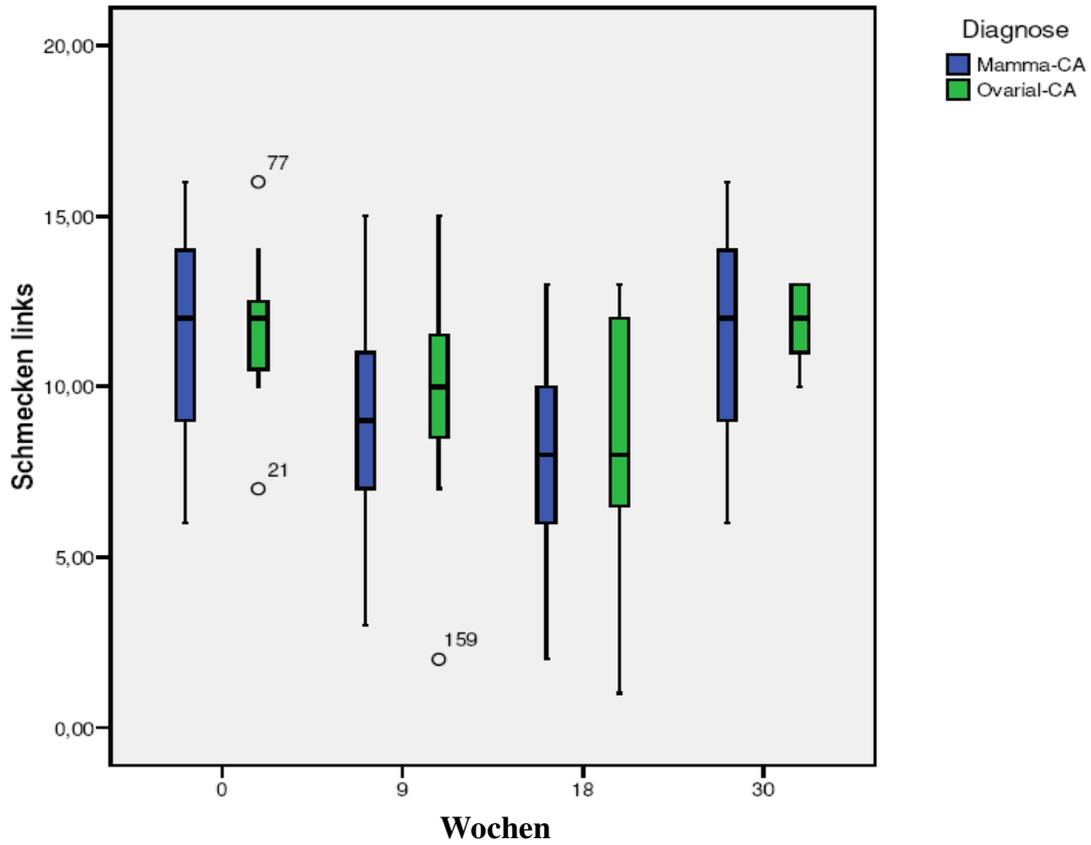


Abb. 22: Gesamtwerte der linken Zungenseite vor (Zeitpunkt 0), während (Zeitpunkt 9), unmittelbar nach (Zeitpunkt 18) und 3 Monate nach erfolgter Chemotherapie (Zeitpunkt 30) bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (grün) bzw. Mammakarzinom (blau)

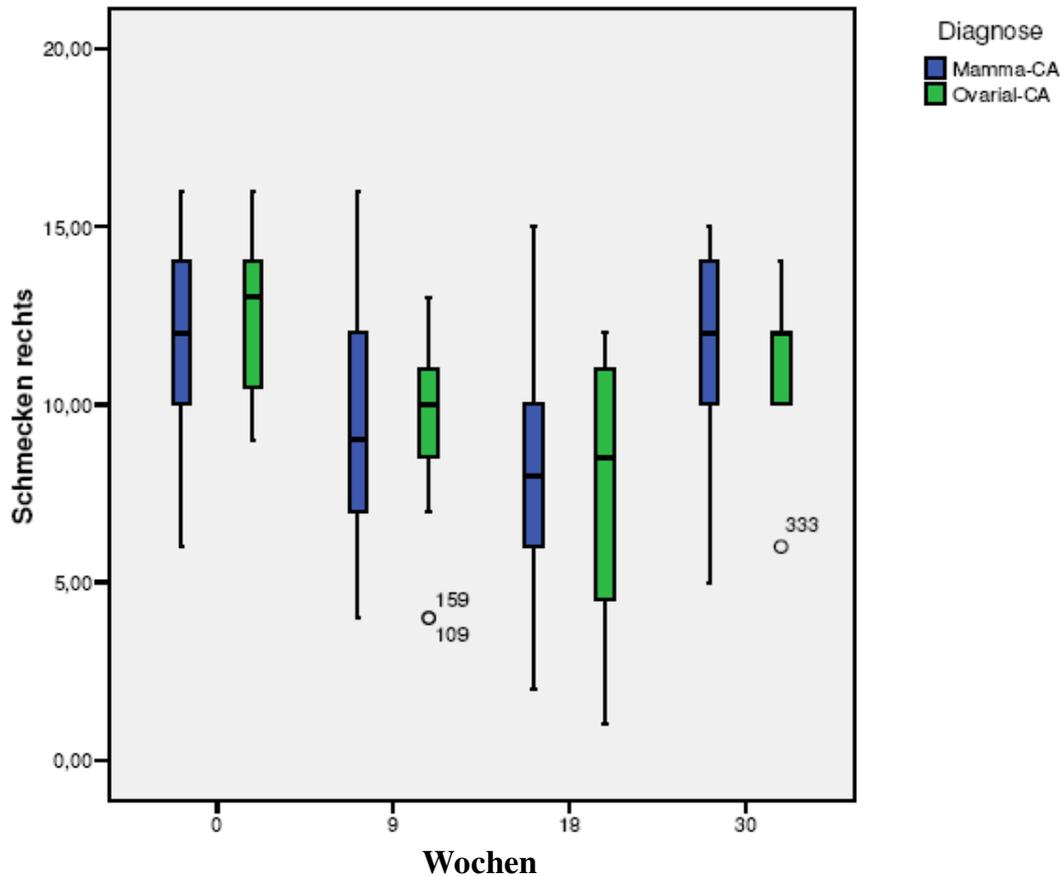


Abb.23: Gesamtwerte der rechten Zungenseite vor (Zeitpunkt 0), während (Zeitpunkt 9), unmittelbar nach (Zeitpunkt 18) und 3 Monate nach erfolgter Chemotherapie (Zeitpunkt 30) bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (grün) bzw. Mammakarzinom (blau)

Auch für die Einzelqualitäten „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“ ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = n.s.$) im Schmeckvermögen im Bezug auf die Diagnose.

3.3.9 Schmeckvermögen unter Chemotherapie in Abhängigkeit eines Zweittumors

Auch beim Vergleich der Gruppen mit oder ohne Zweittumor in der Vorgeschichte zeigte sich kein signifikanter Unterschied vor (links und rechts $p = n.s.$), während (links und rechts $p = n.s.$), direkt nach (links und rechts $p = n.s.$) oder 3 Monate nach Chemotherapie (links und rechts $p = n.s.$) für die linke und rechte Zungenseite. Ein Zweittumor in der Vorgeschichte wirkte sich daher nicht auf das Schmeckvermögen unter Chemotherapie aus (Abb. 24 und Abb. 25).

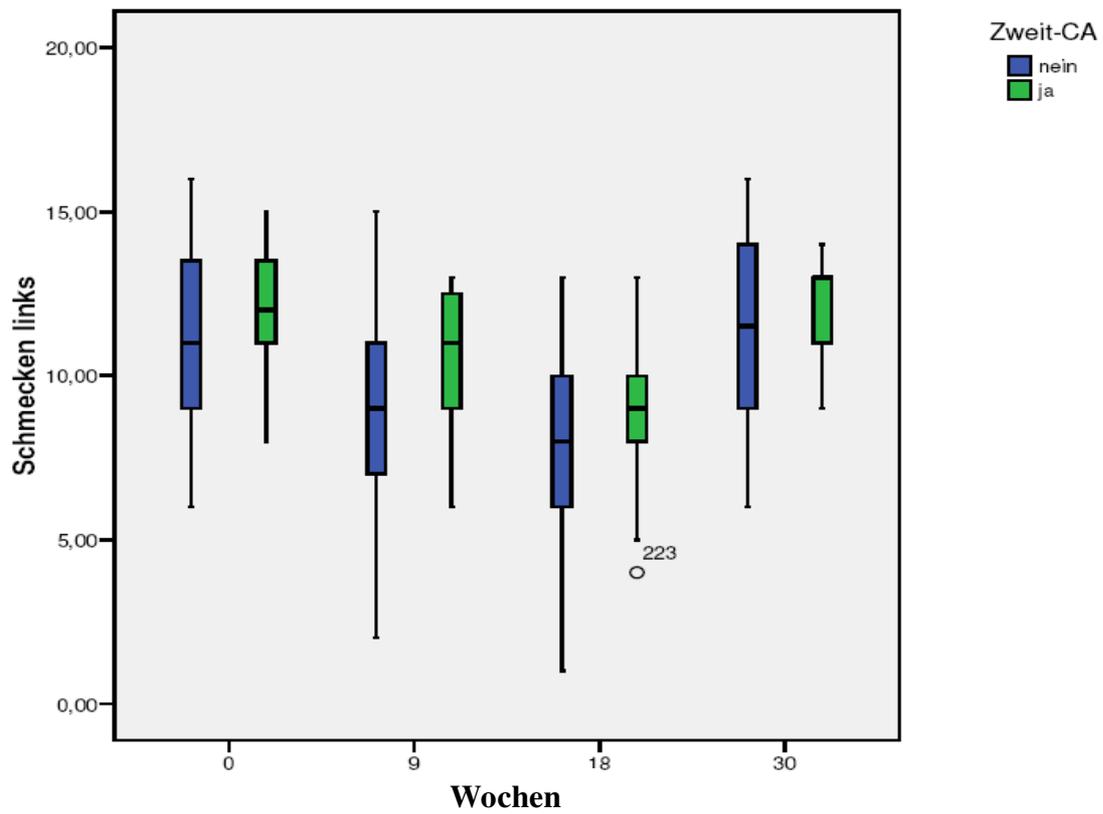


Abb. 24: Gesamtwerte der linken Zungenseite vor (Zeitpunkt 0), während (Zeitpunkt 9), unmittelbar nach (Zeitpunkt 18) und 3 Monate nach erfolgter Chemotherapie (Zeitpunkt 30) bei Patientinnen mit (grün) bzw. ohne (blau) Zweittumor in der Vorgeschichte

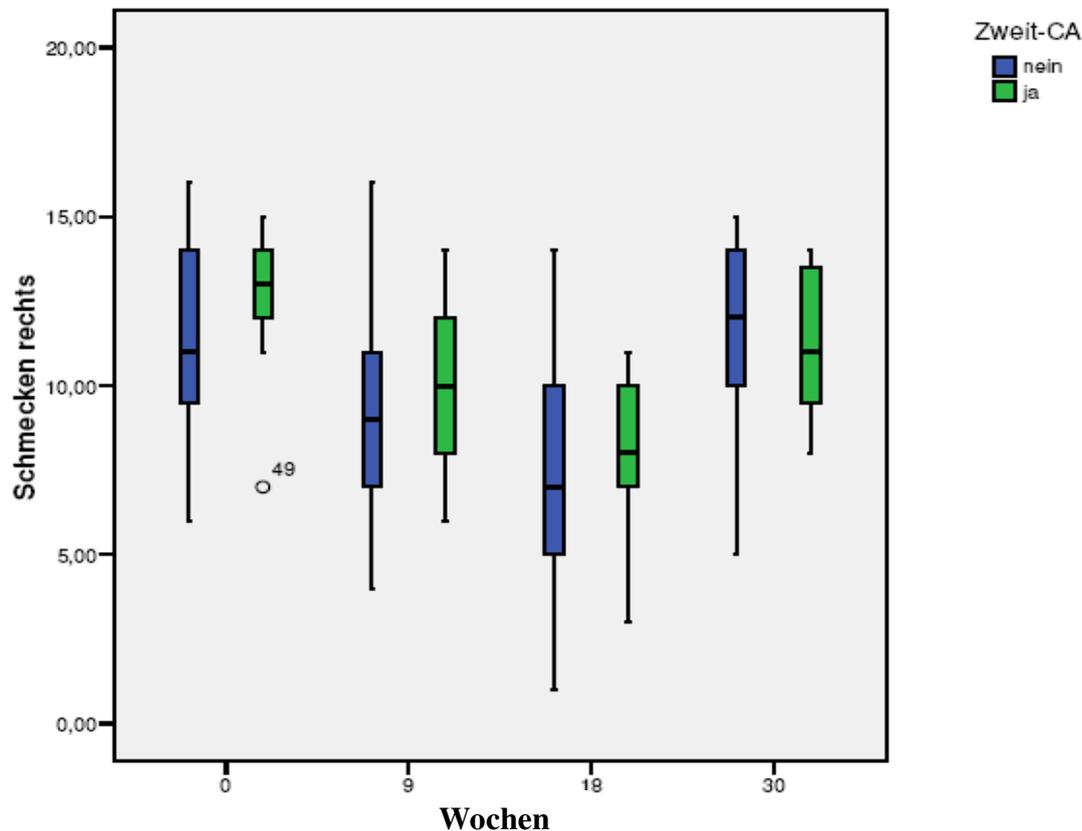


Abb. 25: Gesamtwerte der linken Zungenseite vor (Zeitpunkt 0), während (Zeitpunkt 9), unmittelbar nach (Zeitpunkt 18) und 3 Monate nach erfolgter Chemotherapie (Zeitpunkt 30) bei Patientinnen mit (grün) bzw. ohne (blau) Zweittumor in der Vorgeschichte

3.3.10 Schmeckvermögen unter Chemotherapie in Abhängigkeit vom Chemotherapieschema

Die Tatsache, dass die getesteten Patientinnen mit unterschiedlich zusammengesetzten Chemotherapien behandelt wurden, ermöglichte die Untersuchung, inwieweit sich das Chemotherapieschema auf das Schmeckvermögen auswirkte.

Wurde die nicht cis-/carboplatinhaltige Gruppe (FEC, FEC/Docetaxel, Docetaxel mono, TAC) untersucht, ergab sich ein signifikanter Unterschied im Schmeckvermögen direkt nach der Chemotherapie auf der linken und rechten Zungenhälfte im Gesamtwert (links $p=0.012$; rechts $p=0.04$) als auch für die Einzelqualitäten „salzig“ (links $p=0.05$, rechts $p=0.03$) und „bitter“ (links $p=0.04$, rechts $p=0.04$). Beim Vergleich von Docetaxel mono mit TAC ergab sich für beide Zungenseiten kein signifikanter Unterschied im Gesamtwert als auch in den Einzelqualitäten. Beim Vergleich von FEC mit FEC/Docetaxel jedoch ergab sich ein signifikanter Unterschied direkt nach der Chemotherapie auf der rechten und linken

Zungenhälfte im Gesamtwert (rechts: $p= 0,03$ und links: $p= 0,04$) als auch in der Einzelqualität „salzig“ (links: $p= 0,014$, rechts: $p= 0,04$).

Der Vergleich zwischen Patientinnen, die eine cis-/carboplatin-haltige Chemotherapie und solchen die eine nicht cis-/carboplatinhaltige Chemotherapie erhielten, zeigte für die linke und rechte Zungenseite vor (links und rechts $p= n.s.$), während (links und rechts $p= n.s.$), direkt nach (links und rechts $p= n.s.$) und 3 Monate nach Chemotherapie (links und rechts $p= n.s.$) keinen signifikanten Unterschied (Abb. 26 und Abb. 27).

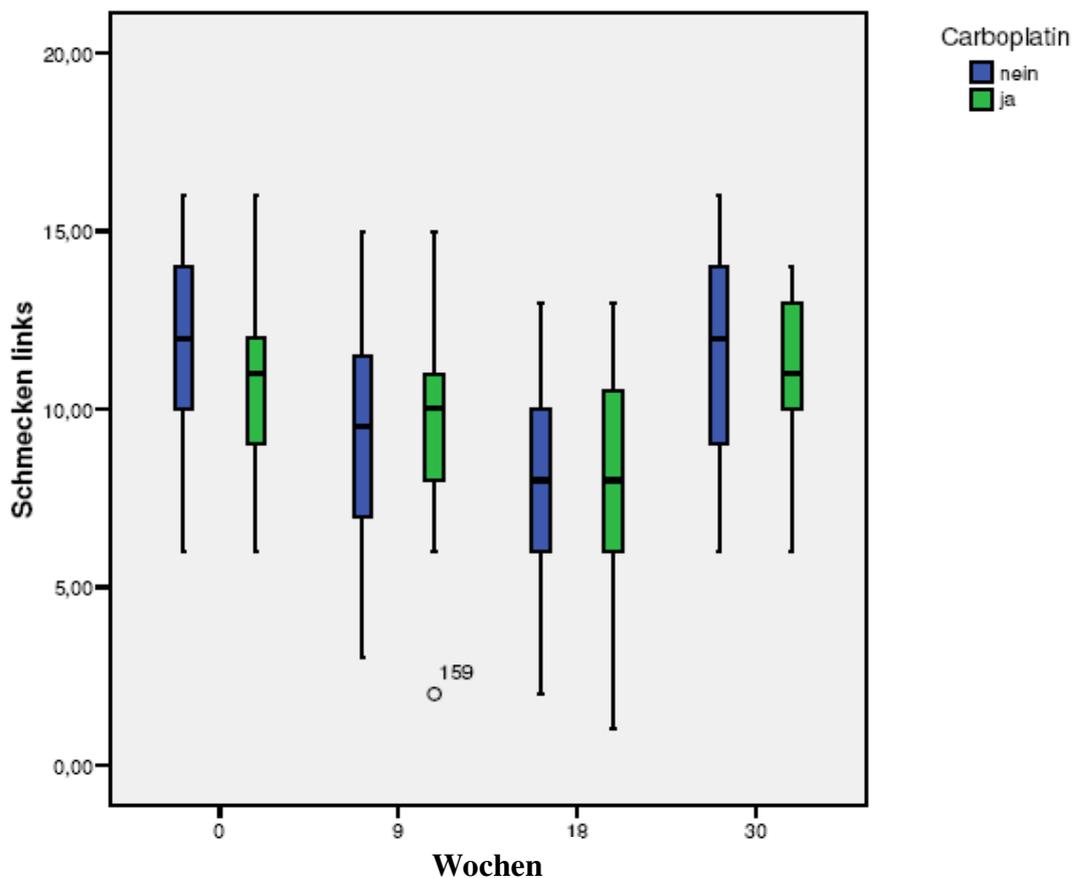


Abb. 26: Gesamtwerte der linken Zungenseite vor (Zeitpunkt 0), während (Zeitpunkt 9), unmittelbar nach (Zeitpunkt 18) und 3 Monate nach erfolgter Chemotherapie (Zeitpunkt 30) bei Patientinnen, welche mit cis-/carboplatinhaltiger Chemotherapie (grün) bzw. mit nicht cis-/carboplatinhaltiger Chemotherapie (blau) behandelt wurden

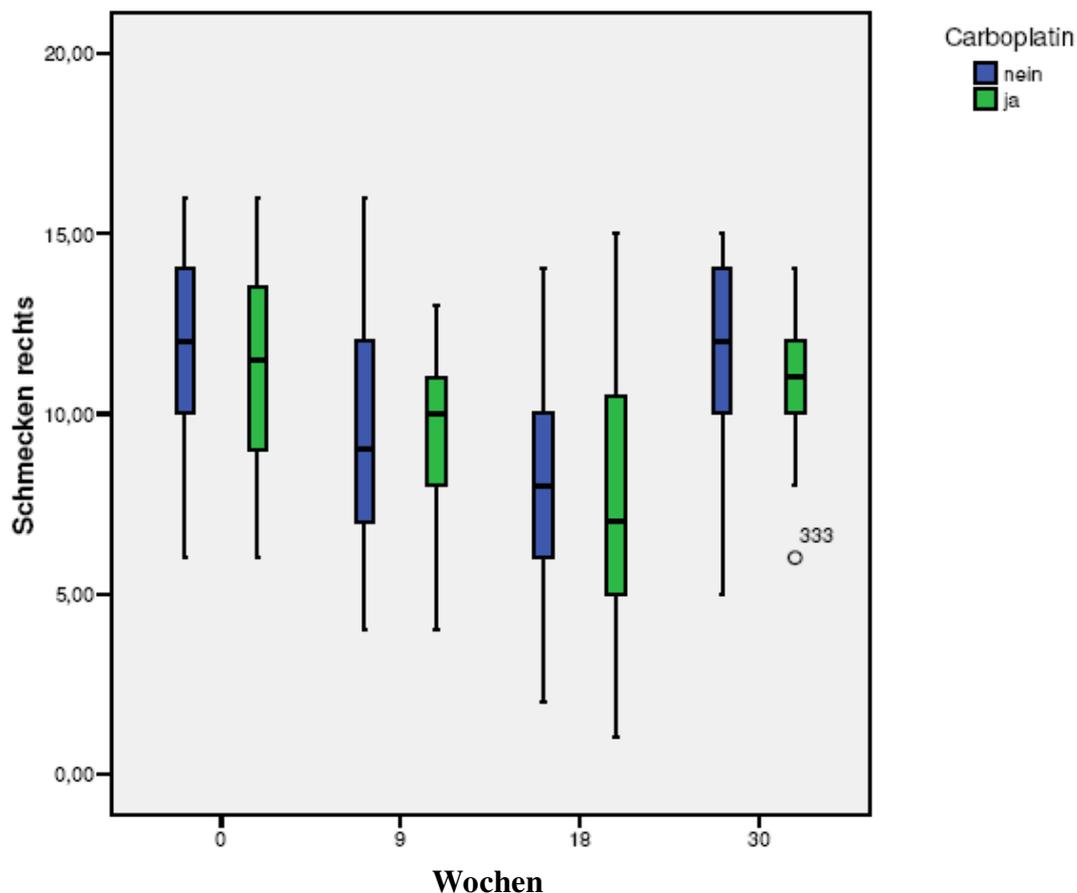


Abb. 27: Gesamtwerte der rechten Zungenseite vor (Zeitpunkt 0), während (Zeitpunkt 9), unmittelbar nach (Zeitpunkt 18) und 3 Monate nach erfolgter Chemotherapie (Zeitpunkt 30) bei Patientinnen, welche mit cis-/carboplatinhaltiger Chemotherapie (grün) bzw. mit nicht cis-/carboplatinhaltiger Chemotherapie (blau) behandelt wurden

3.3.11 Zusammenfassung

Bei allen gynäkologischen Tumorpatientinnen zeigte sich ein signifikanter Einbruch des Schmeckvermögens während und direkt nach der Chemotherapie, der sich 3 Monate nach Beendigung der Chemotherapie komplett erholte. Es zeigte sich keine Korrelation zum Alter, der Diagnose oder einem Zweitkarzinom. Patientinnen mit einer taxanhaltigen Chemotherapie jedoch hatten eine signifikant schlechtere Schmeckfunktion.

3.4 Hörvermögen unter und nach Chemotherapie

Der Vergleich der durchschnittlichen Hörschwellenwerte der Tumorpatientinnen bei allen gemessenen Frequenzen ergab für das linke und das rechte Ohr keinen signifikanten Unterschied vor, während, direkt nach und 3 Monate nach Chemotherapie. Es war lediglich eine Tendenz zu erkennen, dass die Hörschwelle sich in allen Frequenzen unter Chemotherapie verschlechterte. Ebenfalls erkennbar war eine Besserung der Werte bei der Messung 3 Monate nach der Chemotherapie im Mittel- und Tieftonbereich. Da sich diese Tendenz im Bereich von unter 5dB abspielte, lag darin keinerlei klinische Wertigkeit (Tab. 24, Abb. 28 und Abb. 29).

Frequenz	Zeitpunkt	Mittelwert (dB) links	Mittelwert (dB) rechts
250	Vor Chemotherapie	10	11
	Während Chemotherapie	16	16
	Ende Chemotherapie	18	19
	3 Monate nach Chemotherapie	16	16
500	Vor Chemotherapie	14	15
	Während Chemotherapie	19	19
	Ende Chemotherapie	20	21
	3 Monate nach Chemotherapie	18	17
1000	Vor Chemotherapie	12	15
	Während Chemotherapie	16	17
	Ende Chemotherapie	17	19
	3 Monate nach Chemotherapie	14	16
2000	Vor Chemotherapie	16	17
	Während Chemotherapie	18	19
	Ende Chemotherapie	20	20
	3 Monate nach Chemotherapie	16	18
3000	Vor Chemotherapie	17	17
	Während Chemotherapie	20	18
	Ende Chemotherapie	20	20
	3 Monate nach Chemotherapie	18	20
4000	Vor Chemotherapie	19	16
	Während Chemotherapie	21	19
	Ende Chemotherapie	22	20
	3 Monate nach Chemotherapie	19	20
6000	Vor Chemotherapie	26	26
	Während Chemotherapie	29	26
	Ende Chemotherapie	29	26
	3 Monate nach Chemotherapie	29	27
8000	Vor Chemotherapie	30	29
	Während Chemotherapie	32	31
	Ende Chemotherapie	32	32
	3 Monate nach Chemotherapie	33	30

Tab. 24: Mittelwerte (dB) des linken und rechten Ohres der Patientinnen zu den Zeitpunkten vor, während, unmittelbar nach und 3 Monate nach Chemotherapie im Bereich zwischen 250 und 8000 Hz

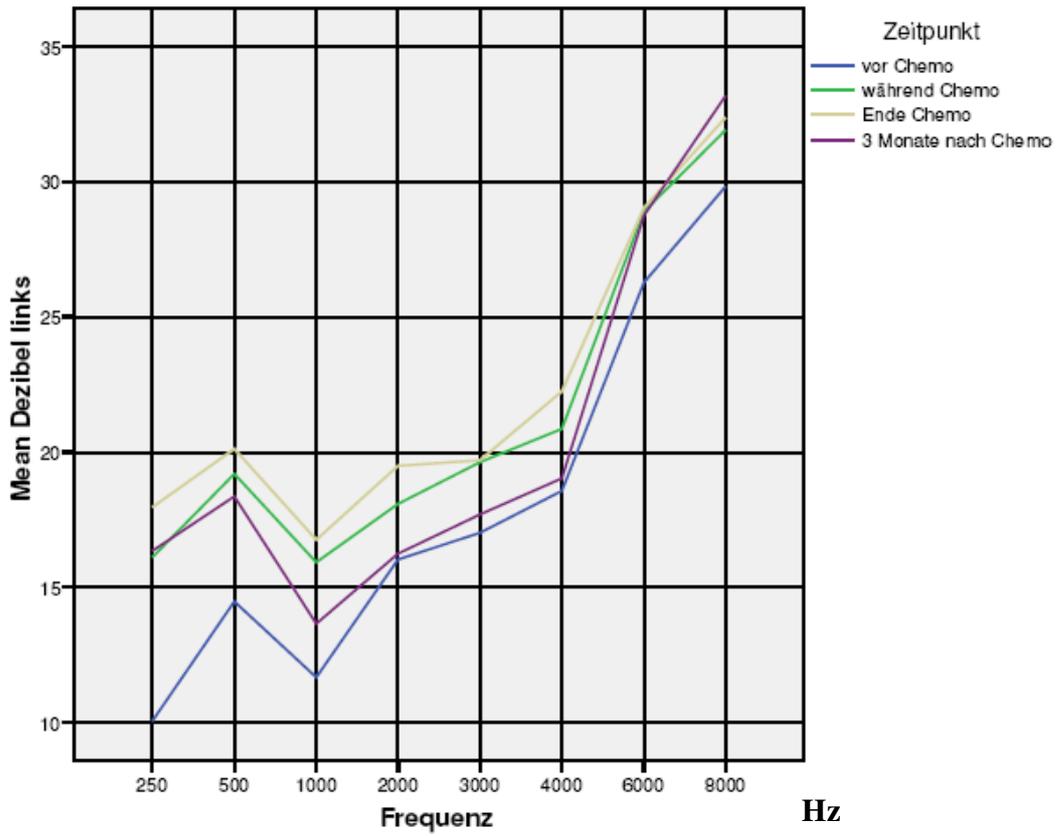


Abb. 28: Mittelwerte (dB) der gemessenen Frequenzen des linken Ohres vor, während, direkt nach und 3 Monate nach Chemotherapie

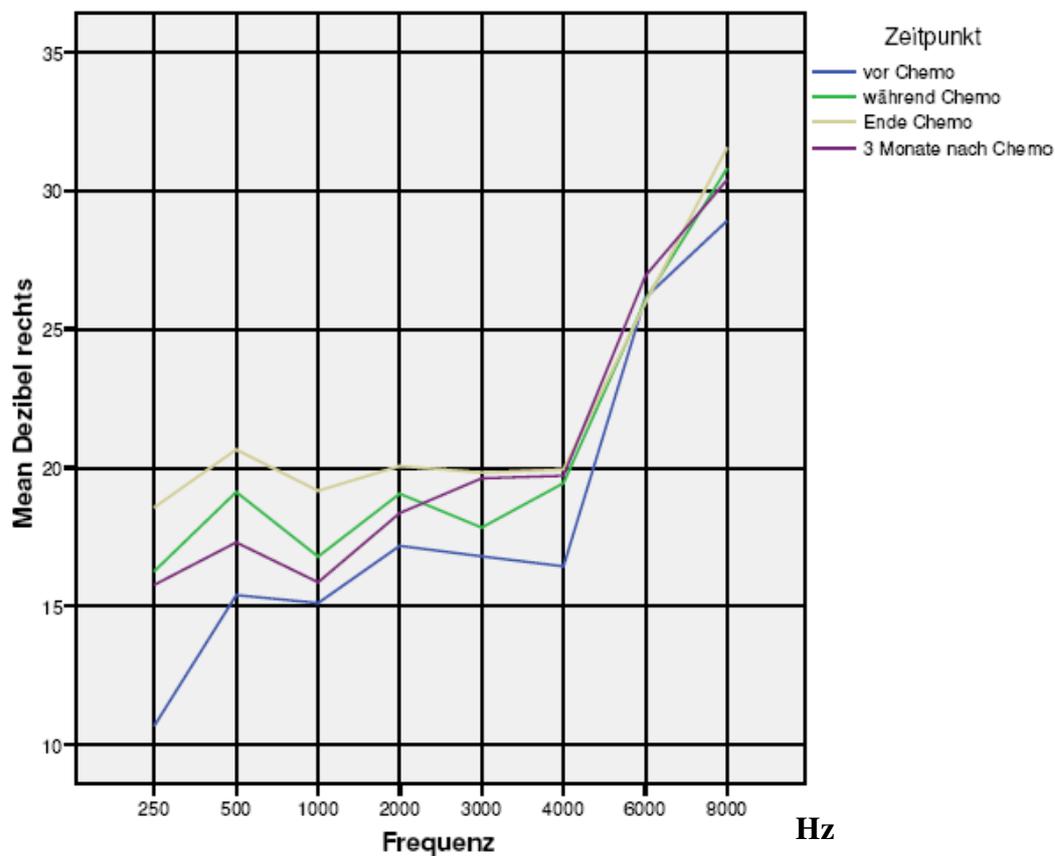


Abb. 29: Mittelwerte (dB) der gemessenen Frequenzen des rechten Ohres vor, während, direkt nach und 3 Monate nach Chemotherapie

3.4.1 Hörvermögen unter und nach Chemotherapie in Abhängigkeit vom Alter

Es zeigte sich kein Einfluss des Alters auf das Hörvermögen unter Chemotherapie des linken und rechten Ohres bei keiner Frequenz und zu keinem der gemessenen Zeitpunkte.

3.4.2 Hörvermögen unter und nach Chemotherapie in Abhängigkeit von der Diagnose

Auch für die verschiedenen Diagnosen Mammakarzinom und Ovarialkarzinom ergab sich nach Auswertung aller Patientinnendaten keinerlei klinisch relevanter Unterschied im Hörvermögen für das linke sowie das rechte Ohr bei keiner der getesteten Frequenzen zu keinem Zeitpunkt der durchgeführten Messungen.

3.4.3 Hörvermögen unter und nach Chemotherapie in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Zweitumors

Beim Vorliegen eines Zweitkarzinoms ergab sich lediglich zum Zeitpunkt während der Chemotherapie im Hören links ein signifikanter Unterschied ($p=0,012$) zwischen Patientinnen mit und ohne Zweitumor bei einer Frequenz von 1000 Hz (Abb. 30).

Bei allen weiteren Frequenzen, welche am linken Ohr gemessen wurden, und bei allen gemessenen Frequenzen des rechten Ohres konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

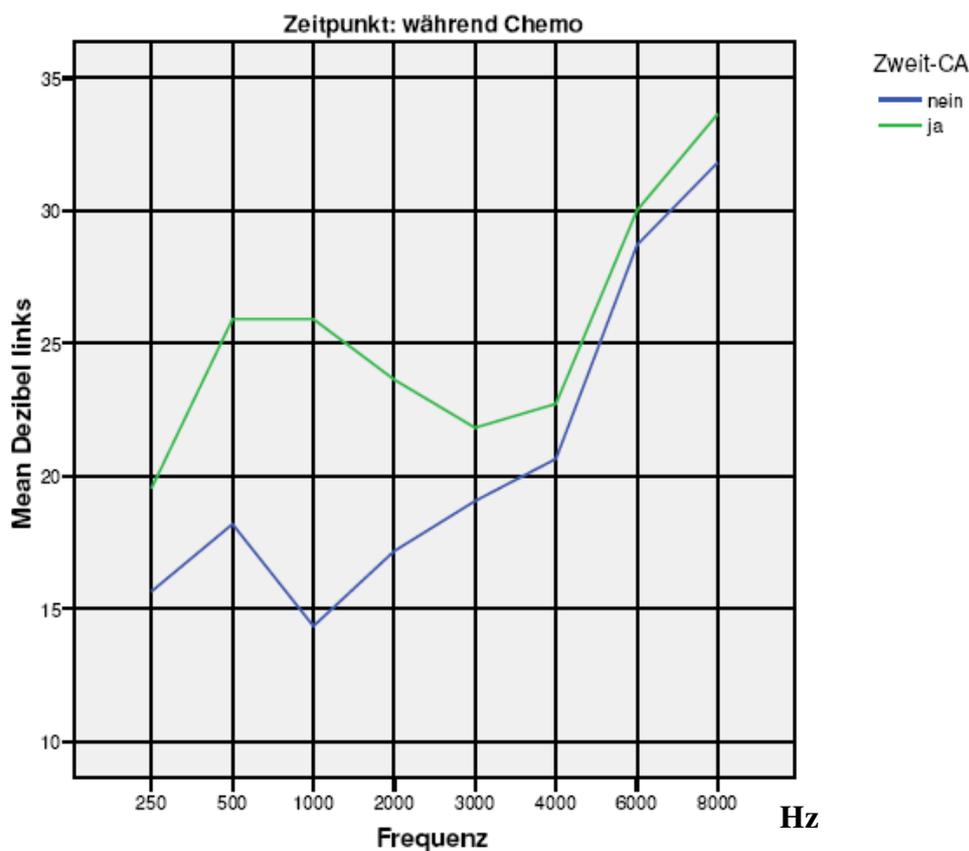


Abb. 30: Durchschnittliche Hörschwellenkurve des linken Ohres zum Zeitpunkt während Chemotherapie der Gruppe mit (grün) und ohne (blau) Zweitumor

3.4.4 Zusammenfassung

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

3.5 Riechvermögen unter und nach Chemotherapie

In der gleichen Arbeitsgruppe wurde von einer anderen Doktorandin das Riechvermögen unter Chemotherapie beim gleichen Patientenkollektiv zu den gleichen Messzeitpunkten getestet.

Der Riechtest (Sniffin Stick Test) bestand aus Testung der Riechschwelle (S), der Diskrimination (D) und der Identifikation (I) von überschwelligen Düften. Der Gesamtwert aus allen drei Untertests war der SDI mit einem Wert von 1- 48 Punkten. Es zeigte sich wie bei der Testung des Schmeckvermögens ein signifikanter Einbruch ($p < 0,001$) des Riechvermögens während und nach Chemotherapie und eine nahezu vollständige Erholung 3 Monate nach Abschluss der Chemotherapie. Die Mittelwerte des SDI im Durchschnitt lagen vor Chemotherapie, während, nach und 3 Monate nach bei $35,9 \pm 6,3$, $32,2 \pm 3,6$, $29,5 \pm 4,1$ und $34,6 \pm 3,3$ (Tab. 26, Abb. 31).

Zeitpunkt	SDI-Mittelwert	Minimum	Maximum
Woche 0	35.9388	0	44.50
Woche 9	32.1480	22.50	41.50
Woche 18	29.4898	18.50	39.50
Woche 30	34.5510	25.50	41.00

Tab. 26: Riechgesamtwert (SDI), Minima und Maxima der gynäkologischen

Tumorpatientinnen vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie

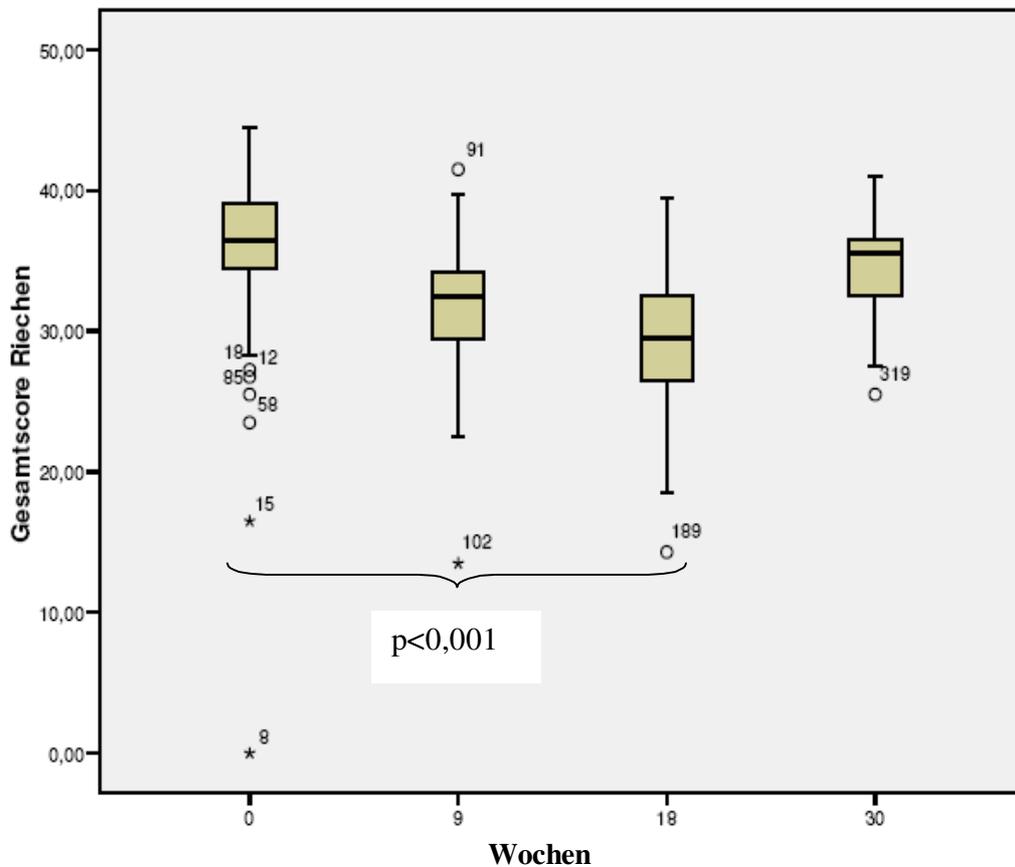


Abb. 31: Riechgesamtwert (SDI) vor (0 Wochen), während (9 Wochen), direkt nach (18 Wochen) und 3 Monate nach (30 Wochen) Chemotherapie der gynäkologischen Tumorpatientinnen

Bei den drei Untertests waren die Werte ebenfalls während und am Ende der Chemotherapie signifikant schlechter (jeder Subtest $p < 0.001$), wobei die Werte der Riechschwelle mehr betroffen waren als die Werte der Identifikation und Diskrimination.

Beim Riechvermögen zeigte sich ein signifikant stärkerer Einbruch während ($p = 0.003$) und nach Chemotherapie ($p = 0.003$) in der Gruppe der älteren Patientinnen (Alter 46-71 Jahre) gegenüber der Gruppe der jüngeren Patientinnen (Alter 20-45 Jahre). Dies war beim Schmecken nicht der Fall, wie oben bereits gezeigt.

Im Bezug auf die klinische Diagnose Mamma- oder Ovarialkarzinom kam es, wie auch beim Schmecken, zu keinen signifikanten Unterschieden beim Riechgesamtwert vor, während, unmittelbar nach und drei Monate nach erfolgter Chemotherapie. Zusätzlich ergab sich auch für den Vergleich von Patientinnen mit und ohne Zweittumor, ebenso wie beim Schmecken, kein signifikanter Unterschied des Riechgesamtwertes SDI während und unmittelbar nach

Chemotherapie. Das Chemotherapieregime wirkte sich nicht auf das Riechvermögen aus, ganz im Gegensatz zum Schmecken, wo sich die Schmeckqualität „salzig“ nach Ende der Chemotherapie zwischen den Chemotherapien FEC und FEC/ Docetaxel signifikant unterschied. Auch der Vergleich von Patientinnen, welche mit einer cis- oder carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt wurden, mit denen, deren Chemotherapie keine Platinkomponenten enthielt, ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Riechfunktion im Verlauf der durchgeführten Chemotherapie. Die Auswertung aller Messergebnisse ergab für alle Chemotherapieregime einen statistisch signifikanten Rückgang des Riechvermögens im Verlauf der Chemotherapie. Der Vergleich der einzelnen Zusammensetzungen der Therapien untereinander zeigte im Bezug auf das Riechvermögen keine signifikanten Unterschiede.

4. Diskussion

4.1 Schmeckvermögen von Mammakarzinompatientinnen vor Chemotherapie

Für die Schmeckqualitäten „süß“, „salzig“ und „bitter“ ergab sich in der hier vorgestellten Studie kein signifikanter Unterschied im Schmeckvermögen vor Beginn der Chemotherapie bei Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu einem gesunden Normalkollektiv. Bei der Qualität „sauer“ hatten die Mammakarzinompatientinnen im Gegensatz zur Kontrollgruppe einen signifikant geringeren Wert, jedoch lediglich auf der linken Zungenseite. Williams und Cohen berichteten bereits über eine erhöhte Schwelle bei der Identifikation der Qualität „sauer“ bei Lungenkarzinompatienten (Williams, Cohen 1978) und Settle et al beobachteten eine geringere Erkennungsschwelle für „sauer“ in einer Gruppe von Mammakarzinompatientinnen (Settle RG 1979). Da jedoch unterschiedliche Ergebnisse zwischen linker und rechter Zungenhälfte der gleichen Mammakarzinompatientinnen bestanden, scheint die signifikante Erniedrigung der Schmeckqualität „sauer“ links eher auf Methodikproblemen zu beruhen. So beschrieben Mueller et al, dass der Prozentsatz korrekt identifizierter Schmeckstreifen für die höchste Konzentration 100% für „süß“, 99% für „sauer“, 96% für „salzig“ und 99% für „bitter“ betrug. Für die geringste Konzentration waren es 54% für „süß“, 36% für „sauer“, 51% für „salzig“ und 52% für „bitter“ (Mueller et al. 2003). Dies mag dazu geführt haben, dass „sauer“ in der geringsten Konzentration schwer zu identifizieren war. Möglicherweise ist das der Grund für die Diskrepanz der Testergebnisse zwischen linker und rechter Zungenseite der Mammakarzinompatientinnen.

Manche Autoren beschrieben bei zunehmender Tumorausdehnung eine steigende Wahrscheinlichkeit einer abnormen Schmeckempfindung (DeWys, Walters 1975), andere hingegen lehnten eine solche Korrelation ab (Ovesen et al. 1991). Die hier vorgestellte Studie untersuchte erstmals das Schmecken bei Mammakarzinompatientinnen mit Tumoren verschiedener Größe vor Chemotherapie. Dabei waren das durchschnittliche Alter und das durchschnittliche Gewicht der T-Gruppen vergleichbar um alters- und gewichtsabhängige Schmeckveränderungen auszuschließen. Es stellte sich für das Schmeckvermögen keine signifikante Korrelation zwischen der Tumorgröße und der Anzahl richtig erkannter Schmeckstreifen vor Chemotherapie heraus.

Mammakarzinompatientinnen mit einem Lymphknotenstatus $n > 0$ zeigten eine signifikante Korrelation zwischen dem Nodalstatus und der Minderung der Schmeckqualität „bitter“ auf

beiden Zungenseiten. In der Literatur ist beschrieben, dass unter katabolen Umständen, wie sie bei einer malignen Erkrankung vorliegen, der Plasmaharnstoffspiegel ansteigen kann (Wallach 1978) und folglich die Harnstoffkonzentration im Speichel ansteigt (Kopstein, Wrong 1977). Eine Änderung der Sensibilität für die Schmeckqualität „bitter“ wäre daher möglich, weil Harnstoff die bittere Schmeckreaktion stimuliert. Allerdings konnten die Qualitäten „bitter“ und „sauer“ vom altersabhängigen Schmeckverlust stärker betroffen sein als „süß“ und „salzig“ (Nordin et al. 2007), und aufgrund unterschiedlicher Durchschnittsalter der N-Gruppen könnte dies zu den signifikanten Unterschieden geführt haben.

4.2 Schmeckvermögen unter und nach Chemotherapie

In dieser Studie beklagten die gynäkologischen Tumorpatientinnen auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 ihren Verlust an Riech- und Schmeckvermögen unter und direkt nach der Chemotherapie mit 19,2 und 51,6. Dies entsprach in Addition in etwa den Werten von Bernhardson. Bernhardson et al befragten 518 gynäkologisch- und gastrointestinale Tumorpatienten/innen unter Chemotherapie nach subjektiven Beschwerden. 75% der Patienten/-innen gaben eine Einschränkung des Riech- und Schmeckvermögens an (Bernhardson et al. 2008).

Wie bereits von Grindel et al oder Holmes et al beschrieben wurde, beschwerten sich Chemotherapiepatienten/innen über Abneigungen gegenüber Nahrungsmitteln (Grindel et al.), (Holmes 1993). In den genannten Studien zählte zu diesen Lebensmitteln vor allem Fleisch, was sich auf den Ernährungszustand auswirken kann. Die Vermeidung von Schokolade, Früchten und Kaffee kann hauptsächlich die Lebensqualität beeinträchtigen, evtl. aber auch den Ernährungszustand. Drei Monate nach dem Ende der Chemotherapie gaben die Patientinnen subjektiv wieder das gleiche Riech- und Schmeckvermögen an wie vor der Chemotherapie. Dies ist kongruent mit Berichten von Bernhardson et al, die eine relativ kleine Gruppe von 21 Tumorpatienten/innen unter Chemotherapie befragten, oder mit einem Fallreport von Minakata et al über Geschmacksstörungen bei einer 48-jährigen Frau mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom unter Chemotherapie (Bernhardson et al. 2007), (Minakata et al. 2002).

Um die subjektiven Angaben der Patientinnen zu überprüfen, wurde das Schmeckvermögen vor, während, direkt nach und 3 Monate nach Chemotherapie mittels imprägnierter

Schmeckstreifen geprüft. Das Schmeckvermögen verschlechterte sich signifikant während und nach Chemotherapie und erholte sich komplett 3 Monate nach Chemotherapie. Dabei war die Schmeckqualität „salzig“ am stärksten betroffen.

Die Testung erfolgte jeweils in den Tagen bzw. Stunden nach erfolgter Chemotherapie. Die durchschnittliche Lebenserwartung einer Geschmacksrezeptorzelle beträgt ca. 10 Tage, kann sich jedoch auch auf einen Monat und mehr ausdehnen (Berger 1998). Dies erklärt, dass während und unmittelbar nach Chemotherapie das Schmeckvermögen nachlässt und sich nach 3 Monaten wieder regenerieren kann.

Es existieren vier Studien über die elektrogustometrische Schwellenbestimmung während und nach erfolgter Chemotherapie. Minakata et al. ermittelten die Schmeckschwelle einer 48-jährigen Patientin mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom, die mit Cisplatin und Etoposid behandelt wurde (Minakata et al. 2002). Dabei war der Schwellenwert des Nervus glossopharyngeus bzw. der Chorda tympani vor Beginn der Chemotherapie normal und stieg am 8. Tag an. Ovesen et al. untersuchten 26 Bronchial-, 5 Mamma- und 6 Ovarialkarzinompatientinnen und führten Messungen vor Beginn und während der Therapie durch, wobei die jeweilige Messung mindestens 2 Wochen nach dem Ende der Chemotherapie erfolgte (Ovesen et al. 1991). Dabei veränderte sich die Schwellenbestimmung bei den Patientinnen mit Ovarial- und Mammakarzinom nicht signifikant, wohingegen sich bei denen mit Bronchialkarzinom die Schmecksensitivität nach der Chemotherapie verbesserte. Diese Ergebnisse lassen sich erklären, wenn man in Betracht zieht, dass sich die Schmeckrezeptorzellen innerhalb von mindestens 10 Tagen erneuern können. Eine Testung des Schmeckvermögens 2 Wochen nach der Chemotherapie ist, bei einer Regeneration der Rezeptorzellen innerhalb von 10 Tagen, eventuell zu spät, um mögliche Veränderungen zu erfassen.

Yamagata stellte bei Lungenkarzinompatienten elektrogustometrisch fest, dass Patienten mit einer Zinkinfusion keine Erhöhung, und solche ohne Zinkinfusion eine Erhöhung der Schwellenwerte unter Chemotherapie hatten (Yamagata et al. 2003). Berteretche et al. bestimmten elektrogustometrisch den Schwellenwert an den Tagen 1 bis 11 nach Start der Chemotherapie, und stellten einen erhöhten Schwellenwert fest. In der gleichen Studie wurde auch nach 3 oder mehr Wochen die elektrogustometrische Schwelle gemessen, und es zeigte sich keine Erhöhung der Schwelle mehr (Berteretche et al. 2004), was mit einer Regeneration der Geschmacksrezeptoren korreliert, und mit den hier vorgestellten Ergebnissen

übereinstimmt. Die Elektrogustometrie stimuliert die Chorda tympani oder den Nervus glossopharyngeus, beziehungsweise den Nervus vagus. Ein Anstieg des elektrogustometrisch bestimmten Schmeckschwellenwertes hat demzufolge nicht zwingend einen Effekt auf die qualitative Schmeckwahrnehmung. Gerade die qualitative Wahrnehmung des Schmeckvermögens hat aber eine klinische Relevanz. Daher ist die aktuelle prospektive Studie von hoher klinischer Relevanz, weil zum ersten Mal auch das qualitative Schmecken mit Schmeckstreifen getestet wurde in Verbindung mit einer Untersuchung des Lang- und Kurzzeiteffektes.

Bezüglich des Alters der Patientinnen ließ sich kein Unterschied im Schmeckvermögen unter Chemotherapie nachweisen, wie dies in unserer Arbeitsgruppe für das Riechvermögen festgestellt wurde. Obwohl das Schmeckvermögen im Alter abnimmt, ist der Schmeckverlust wesentlich weniger ausgeprägt als der Rückgang des Riechvermögens (Cowart 1989), (Stevens, Cain 1993).

Greene et al berichteten, dass Mammakarzinompatientinnen, die Doxorubicin bekamen, sich in größerem Maß über Übelkeit beschwerten und über eine zunehmende Lethargie im täglichen Leben berichteten als Patientinnen, welche einen anderen chemotherapeutischen Wirkstoff erhielten (Greene et al.). Wickham et al fanden eine größere Anzahl an subjektiven Schmeckveränderungen bei Tumorpatienten, die Cisplatin und Doxorubicin erhielten (Wickham et al. 1999). Folglich stellte sich die Frage, ob verschiedene chemotherapeutische Wirkstoffe sich unterschiedlich auf das Schmeckvermögen während der Chemotherapie auswirkten. In der hier vorgestellten Studie konnte gezeigt werden, dass taxanbasierte Chemotherapien schwerere Schmeckverluste verursachten und zwar in besonderem Maße für die Geschmacksqualität „salzig“. Die Vergleiche von cis-/carboplatinhaltigen mit nicht-platinhaltigen Chemotherapien, von cisplatinhaltigen mit carboplatinhaltigen, oder des FEC Schemas mit Doxorubicin und dem TAC Schema zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Schmeckvermögens.

Auch die Diagnose oder das Vorliegen eines Zweittumors ergab keine Unterschiede im Schmeckvermögen unter Chemotherapie. Dies entsprach einer großen Anzahl subjektiver Bewertungen über Schmeckveränderungen bei Patienten mit vielen verschiedenen Tumordiagnosen (Bernhardson et al. 2008), (Lindley et al.).

4.3 Hörvermögen unter und nach Chemotherapie

Bekannterweise stellt Cisplatin die ototoxisch höchstwirksame Substanz dar, wobei verschiedene Berichte über die ototoxischen Vorkommnisse existieren. Kaufman und Arenberg beschrieben hierbei eine durchschnittliche Inzidenz von 33% bei Patienten, welche eine Einzeldosis von 50 mg/m² Körperoberfläche Cisplatin erhielten (Arenberg 1993). Bokemeyer et al. berichteten von 20 bis 40% Ototoxizität nach einer hochkumulierten Dosis von 400 mg/m² Körperoberfläche Cisplatin (Bokemeyer et al. 1998). Rademaker– Lakhai zeigten bei der Mehrzahl der Patienten, welche eine Dosierung von über 60 mg/m² Körperoberfläche Cisplatin erhielten, eine Verschlechterung der Hörschwelle im Hochtonbereich (Rademaker-Lakhai et al. 2006). Zudem existiert ein Bericht von De Jongh, der lediglich eine Inzidenz von 2,5% bei Patienten mit einer wöchentlichen hochdosierten (70-85mg/m² Körperoberfläche) Cisplatintherapie beschreibt (de Jongh et al. 2003). Auch eine hochdosierte Carboplatintherapie kann zu einer Hörstörung mit einem klinischen Bild, ähnlich dem einer Cisplatintherapie, hervorrufen (Wake et al. 1993), (van Warmerdam et al. 1996). In dieser Studie wurde die Hörschwelle vor, zur Halbzeit, direkt nach und 3 Monate nach Chemotherapie simultan zur Testung des Schmeckvermögens bestimmt. Für alle 87 Patientinnen dieser Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Hörschwelle zu den gemessenen Zeitpunkten. Es bestand eine Tendenz, dass die Hörschwelle der Patientinnen während der Chemotherapie absank und nach Chemotherapie bei den mittleren und niedrigen Frequenzen nahezu zu den Ausgangswerten zurückkehrte. Im Hochfrequenzbereich war dieser Trend nicht eindeutig. Dieser Trend zeigte sich sowohl in der Cisplatingruppe, wie auch bei allen anderen gynäkologischen Patientinnen, welche eine Form der Chemotherapie erhielten. Die Einzeldosis in unserer Studie betrug 40 mg/m² Körperoberfläche Cisplatin. Verglichen mit der Literatur scheint die Dosis für das Vorkommen einer Ototoxizität relativ gering zu sein. Trotzdem bestand ein durchschnittlicher Abfall der Hörschwellenkurve im Hochtonbereich um etwa 7dB. Im Gegensatz dazu zeigte die Cisplatingruppe ebenso wie alle anderen Patienten dieser Studie eine signifikante Reduktion des Schmeckvermögens während und direkt nach der Chemotherapie.

4.4 Riechvermögen unter und nach Chemotherapie im Vergleich zum Schmeckvermögen

Wie beim Schmecken bereits beschrieben verschlechterte sich das Riechvermögen der Patientinnen durch die Chemotherapie signifikant und erholte sich drei Monate nach Ende der Chemotherapie fast wieder vollständig. Auch für das Riechen unter Chemotherapie gibt es wenig Literatur. Meines Wissens gibt es lediglich zwei weitere prospektive Studien, welche das Riechvermögen während oder nach der Chemotherapie gemessen haben. Ovesen et al testeten die Riechschwelle von 37 Patienten mit den Diagnosen Bronchial-, Ovarial- und Mammakarzinom vor und zwei bis drei Monate nach der Behandlung mit verschiedenen chemotherapeutischen Wirkstoffen (Ovesen et al. 1991). Dabei fanden sie keine Unterschiede bei der Riechschwelle. Getestet wurde in der Woche vor dem nächsten geplanten Chemotherapiezyklus, das heißt mindestens zwei Wochen nach Beendigung des vorangegangenen Zyklus. Hierbei ist zu beachten, dass Riechrezeptorzellen im Lauf einiger Wochen regeneriert werden (Beites et al. 2005). Chemotherapeutische Wirkstoffe zielen besonders auf sich schnell teilende Zellen im Körper ab. Aus diesem Grund war das Riechvermögen, ebenso wie das Schmeckvermögen in der hier vorgestellten Studie unmittelbar nach dem Ende der Chemotherapie stark zurückgegangen und erholte sich drei Monate nach dem Ende der Therapie wieder fast komplett. Wahrscheinlich war die Zeitspanne von mindestens zwei Wochen nach erfolgter Chemotherapie, welche von Oevensen et al (Ovesen et al. 1991) gewählt wurde, zu lang, um eine Veränderung des Riechvermögens zu ermitteln. Von Yakirevitch et al wurde lediglich die Identifikation von Duftstoffen bei 21 Patienten getestet, die an einem Tumor des oberen Verdauungstraktes, der Lunge, der Zervix, einem CUP (cancer of unknown primary), einem malignen Melanom oder einem metastasierenden Seminom erkrankt waren und mit Cisplatin behandelt wurden (Yakirevitch et al. 2005). Dabei wurde die letzte Messung drei Wochen nach erfolgter Chemotherapie durchgeführt. Ein Rückgang der Anzahl richtig identifizierter Duftstoffe wurde lediglich bei einem Patienten beobachtet. Auch hier erfolgte die Riechtestung sehr spät. Zudem konnte in unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass die Identifikation am wenigsten und die Schwellenbestimmung am stärksten von der Chemotherapie betroffen war. Zusätzlich berichteten Yakirevitch et al, dass in beinahe 50% der Fälle die Anzahl richtig identifizierter Duftstoffe bei der zweiten Messung höher war als bei der ersten, was das Resultat eines Lerneffektes sein könnte (Yakirevitch et al. 2005). Der Einfluss dieses Lerneffektes ist für

nichtverbale Aufgaben wie den Diskriminationstest oder die Riechschwelle als geringer anzusehen, was für die Testung aller 3 genannten Subtests (Identifikation, Riechschwelle, Diskrimination) spricht.

4.5 Folgen und Therapieansätze

Eine mögliche Konsequenz, die sich aus der verminderten Wahrnehmung an Riechen und Schmecken unter einer Chemotherapie ergibt, ist, dass Patientinnen unter einer Chemotherapie von der Verwendung von mehr Gewürzen, kleinen Mengen an Glutamat und künstlichen Aromen in der Nahrung profitieren könnten (Kremer et al. 2007). Schiffman et al befragten zwei Gruppen älterer Lungen- und Mammakarzinompatientinnen 1, 3 und 8 Monate nach dem Beginn der Chemotherapie bezüglich ihrer subjektiven Wahrnehmung von Gerüchen und Geschmäckern (Schiffman et al.). Die Kontrollgruppe erhielt lediglich Ernährungsinformationen, wohingegen die Untersuchungsgruppe zusätzlich künstliche Aromen zur Riechanregung erhielt. Nach 8 Monaten berichtete die Untersuchungsgruppe über eine bessere subjektive Wahrnehmung von Speisen und über eine Verbesserung ihres Ernährungszustandes und ihrer physischen Konstitution.

Schiffman et al beschrieben, dass das Essen eine multisensorische Erfahrung ist: 1) vor dem Essen wird die Nahrung zuerst aufgrund ihrer Farbe und Form beurteilt, 2) das Abbeißen und das Kauen erzeugt typische Geräusche (Akustik) und 3) die Lebensmittelstruktur aktiviert zusätzlich den Nervus trigeminus in der Mundhöhle (Schiffman 1977). Patienten, die püriertes Essen erhielten, waren nur zu 40% in der Lage, das Gegessene zu identifizieren. Insofern sollte nichtpüriertes Essen empfohlen werden. Auch das Essen mit gesenktem Kopf kann hilfreich sein, indem die Uvula nach vorn fällt, was folglich die Öffnung des retronasalen Pfades verstärkt und damit mehr Geruchsstoffe am Riechepithel ankommen lässt, wodurch das Geschmackserlebnis verstärkt wird. Eine Adaptation der chemosensorischen Informationen sollte vermieden werden, indem man unterschiedliche Lebensmittel in Folge isst. Orale Nebenerscheinungen der Tumorerkrankung sowie deren Behandlung, wie beispielsweise lokale Infektionen und Mukositis, müssen umgehend behandelt werden. Zudem sollten Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, ihre Speisen nicht übermäßig zu salzen oder zu süßen, um die Entstehung weiterer Nebenwirkungen wie Bluthochdruck oder Diabetes mellitus zu vermeiden. Indem man die Patienten darüber informiert, dass das Riech- und Schmeckvermögen sich 3 Monate nach Beendigung der Chemotherapie annähernd

komplett wiederherstellt, könnte zusätzlich dazu beitragen, die schlechten Erfahrungen während der Chemotherapie zu tolerieren. Eine Zink-Infusion könnte evtl. therapeutisch wirksam sein (Yamagata et al. 2003), jedoch muss eine Zinkgabe mit äußerster Vorsicht bedacht werden, da Kagara et al behaupteten, dass Zink mit einem invasiv wachsenden Verhalten von Mammakarzinomzellen korrelieren könnte (Kagara et al. 2007). Auch die Gabe von Glutamin kann eine Verbesserung der Mukositis erreichen (Peterson et al. 2007), allerdings konnte bei einer taxanbasierten Chemotherapie keine Besserung des Schmeckvermögens erzielt werden (Strasser et al. 2008).

Die Notwendigkeit einer Therapie ist darin begründet, dass die Abneigungen gegenüber Lebensmitteln seitens der Patienten/-innen oft länger anhalten als die meisten anderen Nebenwirkungen, die eine Chemotherapie mit sich bringt (Berglund et al. 1991). Insofern ist es wichtig, den Riech- und Schmeckstörungen in Zukunft mehr Aufmerksamkeit zu schenken, und so zu versuchen, die Lebensqualität unter einer Chemotherapie zu verbessern.

5. Zusammenfassung

Die Chemotherapie bewirkte eine signifikante, jedoch transiente Minderung des Schmeckvermögens von gynäkologischen Tumorpatientinnen, insbesondere beeinflussten taxanhaltige Chemotherapien das Schmeckvermögen negativ. Die Patientinnen sollten über das mögliche Auftreten dieser Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Eine Therapie zur Minderung der negativen Symptome sollte ihnen empfohlen werden im Rahmen einer Ernährungsergänzung durch Zusatz von Gewürzen, kleinen Mengen Glutamat und künstlichen Aromen. Weitere Studien über eine mögliche Therapie von Schmeckstörungen unter einer Chemotherapie sind noch erforderlich.

Eine signifikante Verschlechterung des Hörvermögens durch die Chemotherapie lässt sich bei gynäkologischen Tumorpatientinnen nur in Ausnahmefällen nachweisen. Daher ist die Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention nur im Einzelfall angezeigt. Bei diesem Patientengut ist eine routinemäßige Reintonaudiometrie-Kontrolle vor, während und nach Chemotherapie nicht nötig.

6. Literaturverzeichnis

Adler, E.; Hoon, M. A.; Mueller, K. L.; Chandrashekar, J.; Ryba, N. J.; Zuker, C. S. (2000): A novel family of mammalian taste receptors. In: *Cell*, Jg. 100, H. 6, S. 693–702.

Arenberg, I. Kaufman (1993): *Dizziness and balance disorders. An interdisciplinary approach to diagnosis, treatment, and rehabilitation.* Amsterdam, New York: Kugler Publications.

Beites, Crestina L.; Kawauchi, Shimako; Crocker, Candice E.; Calof, Anne L. (2005): Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium. In: *Experimental cell research*, Jg. 306, H. 2, S. 309–316. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.yexcr.2005.03.027.

Berger, Ann (1998): *Principles and practice of supportive oncology.* Unter Mitarbeit von Lucchina L. Fast K. Bartoshuk L. Duffy V. Philadelphia: Lippincott-Raven.

Berglund, G.; Bolund, C.; Fornander, T.; Rutqvist, L. E.; Sjöden, P. O. (1991): Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, Jg. 27, H. 9, S. 1075–1081.

Bernhardson, Britt-Marie; Tishelman, Carol; Rutqvist, Lars E. (2008): Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, Jg. 16, H. 3, S. 275–283. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00520-007-0319-7.

Bernhardson, Britt-Marie; Tishelman, Carol; Rutqvist, Lars Erik (2007): Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: a qualitative interview study. In: *Journal of pain and symptom management*, Jg. 34, H. 4, S. 403–412. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.12.010.

Berteretche, M. V.; Dalix, A. M.; d'Ornano, A. M. Cesar; Bellisle, F.; Khayat, D.; Faurion, A. (2004): Decreased taste sensitivity in cancer patients under chemotherapy. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, Jg. 12, H. 8, S. 571–576. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00520-004-0589-2.

Bokemeyer, C.; Berger, C. C.; Hartmann, J. T.; Kollmannsberger, C.; Schmoll, H. J.; Kuczyk, M. A.; Kanz, L. (1998): Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. In: *British journal of cancer*, Jg. 77, H. 8, S. 1355–1362.

Breslin, P. A.; Beauchamp, G. K. (1995): Suppression of bitterness by sodium: variation among bitter taste stimuli. In: *Chemical senses*, Jg. 20, H. 6, S. 609–623.

Breslin, P. A.; Tharp, C. D. (2001): Reduction of saltiness and bitterness after a chlorhexidine rinse. In: *Chemical senses*, Jg. 26, H. 2, S. 105–116.

Breslin, Paul A. S.; Huang, Liquan (2006): Human taste: peripheral anatomy, taste transduction, and coding. In: *Advances in oto-rhino-laryngology*, Jg. 63, S. 152–190. Online verfügbar unter doi:10.1159/000093760.

Cowart, B. J. (1989): Relationships between taste and smell across the adult life span. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*, Jg. 561, S. 39–55.

Cowart, B. J.; Yokomukai, Y.; Beauchamp, G. K. (1994): Bitter taste in aging: compound-specific decline in sensitivity. In: *Physiology & behavior*, Jg. 56, H. 6, S. 1237–1241.

DeWys, W. D.; Walters, K. (1975): Abnormalities of taste sensation in cancer patients. In: *Cancer*, Jg. 36, H. 5, S. 1888–1896.

Farbman, A. I. (1980): Renewal of taste bud cells in rat circumvallate papillae. In: *Cell and tissue kinetics*, Jg. 13, H. 4, S. 349–357.

Finger, Thomas E.; Danilova, Vicktoria; Barrows, Jennell; Bartel, Dianna L.; Vigers, Alison J.; Stone, Leslie et al. (2005): ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. In: *Science (New York, N.Y.)*, Jg. 310, H. 5753, S. 1495–1499. Online verfügbar unter doi:10.1126/science.1118435.

Gilbertson, T. A.; Avenet, P.; Kinnamon, S. C.; Roper, S. D. (1992): Proton currents through amiloride-sensitive Na channels in hamster taste cells. Role in acid transduction. In: *The Journal of general physiology*, Jg. 100, H. 5, S. 803–824.

Greene, D.; Nail, L. M.; Fieler, V. K.; Dudgeon, D.; Jones, L. S.: A comparison of patient-reported side effects among three chemotherapy regimens for breast cancer. In: *Cancer practice*, Jg. 2, H. 1, S. 57–62.

Grindel, C. G.; Cahill, C. A.; Walker, M.: Food intake of women with breast cancer during their first six month of chemotherapy. In: *Oncology nursing forum*, Jg. 16, H. 3, S. 401–407.

Hofmann, Thomas; Chubanov, Vladimir; Gudermann, Thomas; Montell, Craig (2003): TRPM5 is a voltage-modulated and Ca(2+)-activated monovalent selective cation channel. In: *Current biology : CB*, Jg. 13, H. 13, S. 1153–1158.

Holmes, S. (1993): Food avoidance in patients undergoing cancer chemotherapy. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, Jg. 1, H. 6, S. 326–330.

Huang, Yi-Jen; Maruyama, Yutaka; Lu, Kuo-Shyan; Pereira, Elizabeth; Plonsky, Ilya; Baur, John E. et al. (2005): Mouse taste buds use serotonin as a neurotransmitter. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, Jg. 25, H. 4, S. 843–847. Online verfügbar unter doi:10.1523/JNEUROSCI.4446-04.2005.

Husmann, Gabriele (2010): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends ; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 7. Ausg. Saarbrücken: Robert Koch-Inst.; GEKID (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes).

Jahnke, K.; Baur, P. (1979): Freeze-fracture study of taste bud pores in the foliate papillae of the rabbit. In: *Cell and tissue research*, Jg. 200, H. 2, S. 245–256.

Jiang, Peihua; Cui, Meng; Zhao, Baohua; Liu, Zhan; Snyder, Lenore A.; Benard, Lumie M. J. et al. (2005): Lactisole interacts with the transmembrane domains of human T1R3 to inhibit sweet taste. In: *The Journal of biological chemistry*, Jg. 280, H. 15, S. 15238–15246. Online verfügbar unter doi:10.1074/jbc.M414287200.

Jiang, Peihua; Ji, Qingzhou; Liu, Zhan; Snyder, Lenore A.; Benard, Lumie M. J.; Margolskee, Robert F.; Max, Marianna (2004): The cysteine-rich region of T1R3 determines responses to intensely sweet proteins. In: *The Journal of biological chemistry*, Jg. 279, H. 43, S. 45068–45075. Online verfügbar unter doi:10.1074/jbc.M406779200.

Jongh, F. E. de; van Veen, R. N.; Veltman, S. J.; Wit, R. de; van der Burg, M. E. L.; van den Bent, M. J. et al. (2003): Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. In: *British journal of cancer*, Jg. 88, H. 8, S. 1199–1206. Online verfügbar unter doi:10.1038/sj.bjc.6600884.

Kagara, Naofumi; Tanaka, Natsumi; Noguchi, Shinzaburo; Hirano, Toshio (2007): Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. In: *Cancer science*, Jg. 98, H. 5, S. 692–697. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1349-7006.2007.00446.x.

Katschinski, M. (2000): Nutritional implications of cephalic phase gastrointestinal responses. In: *Appetite*, Jg. 34, H. 2, S. 189–196. Online verfügbar unter doi:10.1006/appe.1999.0280.

Kim, D. J.; Roper, S. D. (1995): Localization of serotonin in taste buds: a comparative study in four vertebrates. In: *The Journal of comparative neurology*, Jg. 353, H. 3, S. 364–370. Online verfügbar unter doi:10.1002/cne.903530304.

Kinnamon, J. C.; Sherman, T. A.; Roper, S. D. (1988): Ultrastructure of mouse vallate taste buds: III. Patterns of synaptic connectivity. In: *The Journal of comparative neurology*, Jg. 270, H. 1, S. 1-10, 56-7.

Kopstein, J.; Wrong, O. M. (1977): The origin and fate of salivary urea and ammonia in man. In: *Clinical science and molecular medicine*, Jg. 52, H. 1, S. 9–17.

Kremer, Stefanie; Bult, Johannes H. F.; Mojet, Jos; Kroeze, Jan H. A. (2007): Food perception with age and its relationship to pleasantness. In: *Chemical senses*, Jg. 32, H. 6, S. 591–602. Online verfügbar unter doi:10.1093/chemse/bjm028.

Kretz, O.; Barbry, P.; Bock, R.; Lindemann, B. (1999): Differential expression of RNA and protein of the three pore-forming subunits of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel in taste buds of the rat. In: *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, Jg. 47, H. 1, S. 51–64.

Li, X. J.; Blackshaw, S.; Snyder, S. H. (1994): Expression and localization of amiloride-sensitive sodium channel indicate a role for non-taste cells in taste perception. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Jg. 91, H. 5, S. 1814–1818.

Lin, W.; Finger, T. E.; Rossier, B. C.; Kinnamon, S. C. (1999): Epithelial Na⁺ channel subunits in rat taste cells: localization and regulation by aldosterone. In: *The Journal of comparative neurology*, Jg. 405, H. 3, S. 406–420.

Lindemann, B. (1996): Taste reception. In: *Physiological reviews*, Jg. 76, H. 3, S. 718–766.

Lindley, C.; McCune, J. S.; Thomason, T. E.; Lauder, D.; Sauls, A.; Adkins, S.; Sawyer, W. T.: Perception of chemotherapy side effects cancer versus noncancer patients. In: *Cancer practice*, Jg. 7, H. 2, S. 59–65.

Liu, Dan; Liman, Emily R. (2003): Intracellular Ca²⁺ and the phospholipid PIP₂ regulate the taste transduction ion channel TRPM5. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Jg. 100, H. 25, S. 15160–15165. Online verfügbar unter doi:10.1073/pnas.2334159100.

Lyall, V.; Alam, R. I.; Phan, D. Q.; Ereso, G. L.; Phan, T. H.; Malik, S. A. et al. (2001): Decrease in rat taste receptor cell intracellular pH is the proximate stimulus in sour taste transduction. In: *American journal of physiology. Cell physiology*, Jg. 281, H. 3, S. C1005-13.

- McBurney, D. H. (1976): Temporal properties of the human taste system. In: Sensory processes, Jg. 1, H. 2, S. 150–162.
- Minakata, Yoshiaki; Yamagata, Toshiyuki; Nakanishi, Hirotaka; Nishimoto, Takeshi; Nakanishi, Masanori; Mune, Masatoshi; Yukawa, Susumu (2002): Severe gustatory disorder caused by cisplatin and etoposide. In: International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology, Jg. 7, H. 2, S. 124–127. Online verfügbar unter doi:10.1007/s101470200017.
- Montmayeur, J. P.; Liberles, S. D.; Matsunami, H.; Buck, L. B. (2001): A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. In: Nature neuroscience, Jg. 4, H. 5, S. 492–498. Online verfügbar unter doi:10.1038/87440.
- Mueller, C.; Kallert, S.; Renner, B.; Stiassny, K.; Temmel, A. F. P.; Hummel, T.; Kobal, G. (2003): Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". In: Rhinology, Jg. 41, H. 1, S. 2–6.
- Nelson, G.; Hoon, M. A.; Chandrashekar, J.; Zhang, Y.; Ryba, N. J.; Zuker, C. S. (2001): Mammalian sweet taste receptors. In: Cell, Jg. 106, H. 3, S. 381–390.
- Nordin, Steven; Brämerson, Annika; Bringlöv, Eva; Kobal, Gerd; Hummel, Thomas; Bende, Mats (2007): Substance and tongue-region specific loss in basic taste-quality identification in elderly adults. In: 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, Jg. 264, H. 3, S. 285–289. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00405-006-0169-9.
- Ossebaard, C. A.; Smith, D. V. (1995): Effect of amiloride on the taste of NaCl, Na-gluconate and KCl in humans: implications for Na⁺ receptor mechanisms. In: Chemical senses, Jg. 20, H. 1, S. 37–46.
- Ovesen, L.; Sørensen, M.; Hannibal, J.; Allingstrup, L. (1991): Electrical taste detection thresholds and chemical smell detection thresholds in patients with cancer. In: Cancer, Jg. 68, H. 10, S. 2260–2265.
- Peterson, Douglas E.; Jones, James B.; Petit, Robert G. (2007): Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. In: Cancer, Jg. 109, H. 2, S. 322–331. Online verfügbar unter doi:10.1002/cncr.22384.

- Pin, Jean-Philippe; Galvez, Thierry; Prézeau, Laurent (2003): Evolution, structure, and activation mechanism of family 3/C G-protein-coupled receptors. In: *Pharmacology & therapeutics*, Jg. 98, H. 3, S. 325–354.
- Prawitt, Dirk; Monteilh-Zoller, Mahealani K.; Brixel, Lili; Spangenberg, Christian; Zabel, Bernhard; Fleig, Andrea; Penner, Reinhold (2003): TRPM5 is a transient Ca²⁺-activated cation channel responding to rapid changes in [Ca²⁺]_i. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Jg. 100, H. 25, S. 15166–15171. Online verfügbar unter doi:10.1073/pnas.2334624100.
- Pronin, Alexey N.; Tang, Huixian; Connor, Judy; Keung, Walter (2004): Identification of ligands for two human bitter T2R receptors. In: *Chemical senses*, Jg. 29, H. 7, S. 583–593. Online verfügbar unter doi:10.1093/chemse/bjh064.
- Pumplin, D. W.; Yu, C.; Smith, D. V. (1997): Light and dark cells of rat vallate taste buds are morphologically distinct cell types. In: *The Journal of comparative neurology*, Jg. 378, H. 3, S. 389–410.
- Rademaker-Lakhai, Jeany M.; Crul, Mirjam; Zuur, Lot; Baas, Paul; Beijnen, Jos H.; Simis, Yvonne J. W. et al. (2006): Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 24, H. 6, S. 918–924. Online verfügbar unter doi:10.1200/JCO.2006.10.077.
- Rawson, Nancy E. (2006): Olfactory loss in aging. In: *Science of aging knowledge environment : SAGE KE*, Jg. 2006, H. 5, S. pe6. Online verfügbar unter doi:10.1126/sageke.2006.5.pe6.
- Rosenzweig, S.; Yan, W.; Dasso, M.; Spielman, A. I. (1999): Possible novel mechanism for bitter taste mediated through cGMP. In: *Journal of neurophysiology*, Jg. 81, H. 4, S. 1661–1665.
- Schiffman, S. (1977): Food recognition by the elderly. In: *Journal of gerontology*, Jg. 32, H. 5, S. 586–592.
- Schiffman, S. S.; Lockhead, E.; Maes, F. W. (1983): Amiloride reduces the taste intensity of Na⁺ and Li⁺ salts and sweeteners. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Jg. 80, H. 19, S. 6136–6140.
- Schiffman, S. S.; Sattely-Miller, E. A.; Taylor, E. L.; Graham, B. G.; Landerman, L. R.; Zervakis, J. et al.: Combination of flavor enhancement and chemosensory education improves

nutritional status in older cancer patients. In: *The journal of nutrition, health & aging*, Jg. 11, H. 5, S. 439–454.

Schmidt, Robert F; Lang, Florian; Thews, Gerhard (2005): *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie ; mit 78 Tabellen ; [neue Approbationsordnung]*. (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/b137547>.

Settle RG, Quinn MR Brand JG et al (1979): *Gustatory evaluation of cancer Patients: preliminary results*. New York: SP Scientific and Medical Books.

Smith, D. V.; Margolskee, R. F. (2001): Making sense of taste. In: *Scientific American*, Jg. 284, H. 3, S. 32–39.

Spector, A. C. (2000): Linking gustatory neurobiology to behavior in vertebrates. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews*, Jg. 24, H. 4, S. 391–416.

Steinbach, Silke; Hummel, Thomas; Böhner, Christina; Berktold, Sabina; Hundt, Walter; Kriner, Monika et al. (2009): Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 27, H. 11, S. 1899–1905. Online verfügbar unter [doi:10.1200/JCO.2008.19.2690](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.2690).

Steiner, J. E. (1973): The gustofacial response: observation on normal and anencephalic newborn infants. In: *Symposium on Oral Sensation and Perception*, H. 4, S. 254–278.

Steiner, J. E. (1974): Discussion paper: innate, discriminative human facial expressions to taste and smell stimulation. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*, Jg. 237, H. 0, S. 229–233.

Stevens, J. C.; Cain, W. S. (1993): Changes in taste and flavor in aging. In: *Critical reviews in food science and nutrition*, Jg. 33, H. 1, S. 27–37.

Strasser, Florian; Demmer, Ruth; Böhme, Christel; Schmitz, Shu-Fang Hsu; Thuerlimann, Beat; Cerny, Thomas; Gillessen, Silke (2008): Prevention of docetaxel- or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with oral glutamine: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. In: *The oncologist*, Jg. 13, H. 3, S. 337–346. Online verfügbar unter [doi:10.1634/theoncologist.2007-0217](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2007-0217).

Teff, K. (2000): Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: endocrine responses. In: *Appetite*, Jg. 34, H. 2, S. 206–213. Online verfügbar unter [doi:10.1006/appe.1999.0282](https://doi.org/10.1006/appe.1999.0282).

- Ugawa, S.; Minami, Y.; Guo, W.; Saishin, Y.; Takatsuji, K.; Yamamoto, T. et al. (1998): Receptor that leaves a sour taste in the mouth. In: *Nature*, Jg. 395, H. 6702, S. 555–556. Online verfügbar unter doi:10.1038/26882.
- van Warmerdam, L. J.; Rodenhuis, S.; van der Wall, E.; Maes, R. A.; Beijnen, J. H. (1996): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of carboplatin administered in a high-dose combination regimen with thiotepa, cyclophosphamide and peripheral stem cell support. In: *British journal of cancer*, Jg. 73, H. 8, S. 979–984.
- Wake, M.; Takeno, S.; Ibrahim, D.; Harrison, R.; Mount, R. (1993): Carboplatin ototoxicity: an animal model. In: *The Journal of laryngology and otology*, Jg. 107, H. 7, S. 585–589.
- Wallach, Jacques Burton (1978): *Interpretation of diagnostic tests*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Whitehead, M. C.; Ganchrow, J. R.; Ganchrow, D.; Yao, B. (1999): Organization of geniculate and trigeminal ganglion cells innervating single fungiform taste papillae: a study with tetramethylrhodamine dextran amine labeling. In: *Neuroscience*, Jg. 93, H. 3, S. 931–941.
- Wickham, R. S.; Rehwaldt, M.; Kefer, C.; Shott, S.; Abbas, K.; Glynn-Tucker, E. et al. (1999): Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. In: *Oncology nursing forum*, Jg. 26, H. 4, S. 697–706.
- Williams, L. R.; Cohen, M. H. (1978): Altered taste thresholds in lung cancer. In: *The American journal of clinical nutrition*, Jg. 31, H. 1, S. 122–125.
- Winnig, Marcel; Bufe, Bernd; Meyerhof, Wolfgang (2005): Valine 738 and lysine 735 in the fifth transmembrane domain of rTas1r3 mediate insensitivity towards lactisole of the rat sweet taste receptor. In: *BMC neuroscience*, Jg. 6, S. 22. Online verfügbar unter doi:10.1186/1471-2202-6-22.
- Xu, Hong; Staszewski, Lena; Tang, Huixian; Adler, Elliot; Zoller, Mark; Li, Xiaodong (2004): Different functional roles of T1R subunits in the heteromeric taste receptors. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Jg. 101, H. 39, S. 14258–14263. Online verfügbar unter doi:10.1073/pnas.0404384101.
- Yakirevitch, A.; Talmi, Y. P.; Baram, Y.; Weitzen, R.; Pfeffer, M. R. (2005): Effects of cisplatin on olfactory function in cancer patients. In: *British journal of cancer*, Jg. 92, H. 9, S. 1611–1613. Online verfügbar unter doi:10.1038/sj.bjc.6602544.

Yamagata, T.; Nakamura, Y.; Yamagata, Y.; Nakanishi, M.; Matsunaga, K.; Nakanishi, H. et al. (2003): 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. In: Journal of experimental & clinical cancer research : CR, Jg. 22, H. 4, S. 557–563.

7. Publikationsverzeichnis

1.) Support Care Cancer. 2010 Jun;18(6):707-13. Epub 2009 Jun 3.

Gustatory and olfactory function in breast cancer patients.

Steinbach S, Hundt W, Zahnert T, Berkold S, Böhner C, Gottschalk N, Hamann M, Kriner M, Heinrich P, Schmalfeldt B, Harbeck N.

Department of Otorhinolaryngology, Technical University, Dresden, Germany.

Silkesteinbach@hotmail.com

2.) J Clin Oncol. 2009 Apr 10;27(11):1899-905. Epub 2009 Mar 16.

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

Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berkold S, Hundt W, Kriner M, Heinrich P, Sommer H, Hanusch C, Pechtl A, Schmidt B, Bauerfeind I, Seck K, Jacobs VR, Schmalfeldt B, Harbeck N.

Smell and Taste Clinic, Department of Otorhinolaryngology, Technical University, Dresden, Dresden, Germany. silkesteinbach@hotmail.com

3.) Eur J Cancer Care (in revision)

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

Steinbach S, Hundt W, Schmalfeldt B, Böhner C., Berkold B., Heinrich P, Harbeck N.

8. Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Marion Kiechle für die Erstellung der Dissertation in ihrer Abteilung.

Ich danke Frau Prof. Dr. Nadia Harbeck für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Silke Steinbach- Hundt für ihre exzellente und zeitnahe Betreuung bei dieser Arbeit und für ihre Unterstützung in jeder Hinsicht.

Ich danke der Statistikerin Frau Heinrich für ihre Auswertung der gesammelten Daten.

Ein besonderer Dank gilt auch allen teilnehmenden Kliniken und Praxen mit ihren Ärzten und Schwestern für ihre Teilnahme und ihre Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt allen Patientinnen, die an unserer Studie teilgenommen haben.

Außerdem bedanke ich mich bei Christina Böhner, mit der zusammen ich die Untersuchungen durchgeführt habe und ohne deren Hilfe ich die Zahl an Patientinnen nicht geschafft hätte.

Zuletzt noch ein großer Dank an meinen Mann Lukas und meinen Sohn Jonas, dafür, dass sie mir immer die Zeit gegeben haben, diese Arbeit zu schreiben.

9. Lebenslauf

Sabina Marie Fritz geb. Berktold

Persönliche Angaben

Geboren am 30.06.1984 in Oberstdorf

verheiratet mit Lukas Fritz, Medizinstudent
Sohn: Jonas Fritz (geb. 05.10.2009)

Schulbesuch

1991 – 2004

Grundschule Oberstdorf
Gertrud-von-Le-Fort Gymnasium, Oberstdorf
Abitur (Note 1,2)

2004

Hochbegabtenprüfung beim Ministerialbeauftragten für
Gymnasien mit Aufnahme ins
Studienförderungsprogramm

Studium

Oktober 2004 – März 2010

Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig Maximilians
Universität München

Zahnärztliche Tätigkeit

seit Mai 2010

Assistenz Zahnärztin bei Dr. Martin Steinbauer in
Sonthofen

