

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG- EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor Prof. Dr. med. T. Hackert

Veränderungen der gustatorischen Wahrnehmung nach Ösophagektomie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Anina Maxi König
aus Hamburg

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:**

27.11.2024

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

PD Dr. Anna Duprée

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

PD Dr. Matthias Reeh

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Definition	5
1.2	Epidemiologie	5
1.3	Risikofaktoren	6
1.4	Klassifikation	7
1.4.1	Einteilung nach Lokalisation	7
1.4.2	Stadien und Stadieneinteilung/TNM	8
1.5	Therapieoptionen	10
1.6	Operative Verfahren	12
1.7	Posttherapeutische Komplikationen, Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen	14
1.8	Sensorische Veränderungen	16
1.9	Geschmackssinn	18
1.10	Geruchssinn	19
1.11	Ursachen von Schmeckstörungen	20
1.12	Ursachen von Störungen des Riechvermögens	22
1.13	Diagnostik und Therapie von Geschmacks- und Geruchsstörungen	23
1.14	Zielsetzung und Hypothese	24
2	Material und Methoden	25
2.1	Gesamtkonzept	25
2.2	Patientenselektion	25
2.3	Rekrutierung und Raumorganisation	26
2.4	Materialien	26
2.4.1	Ablauf	26
2.4.2	Fragebogen	26
2.4.3	Validierter „Taste Strips“ Geschmackstest	26
2.4.4	Erfassung krankheitsbezogener und demographischer Parameter	27
2.5	Kontrollkollektiv	27

2.6	Auswertung	28
3	Ergebnisse	28
3.1	Patientencharakteristika	28
3.2	Geschmackstest mit Schmeckstreifen „Taste Strips“	31
3.2.1	Vergleich Ergebnisse Patienten- und Kontrollgruppe	31
3.2.2	Korrelation zwischen objektiver Geschmackswahrnehmung und Fumatorium des Patientenkollektivs	34
3.2.3	Korrelation zwischen objektiver Geschmackswahrnehmung und adjuvanter Therapie-Verfahren des Patientenkollektivs	34
3.2.4	Korrelation zwischen objektiver Geschmackswahrnehmung und aufgetretener Anastomoseninsuffizienz, ASA-Risikoklassifikation und Mundtrockenheit des Patientenkollektivs	36
3.3	Fragebogen	37
3.4	Korrelation der subjektiven und objektiven Ergebnisse	38
4	Diskussion	39
4.1	Patientencharakteristika	39
4.2	Objektive und Subjektive Geschmackswahrnehmung	40
4.2.1	Methodenkritik	40
4.2.2	Ergebnisse	42
4.3	Schlussfolgerung	46
5	Zusammenfassung	47
6	Abstract	48
7	Abkürzungsverzeichnis	50
8	Tabellenverzeichnis	50
9	Abbildungsverzeichnis	52
10	Literaturverzeichnis	52
11	Anhang	65
12	Danksagung	69
13	Eidesstattliche Versicherung	70

1 Einleitung

1.1 Definition

Karzinome im gastroösophagealen Bereich erfahren in vielen westlichen Ländern eine steigende Inzidenz und stellen weltweit eine der häufigsten Krebsarten dar (Xu et al., 2020). In der Regel manifestiert sich das Ösophaguskarzinom histologisch als Adeno- (AC) oder Plattenepithelkarzinom (PEC), wobei insbesondere das zunehmend auftretende AC einen der Gründe des Anstiegs darstellt (Bollschweiler & Hölscher, 2001). Seltener handelt es sich um andere Entitäten, wie Lymphome, Leiomyosarkome oder Melanome (Enzinger & Mayer, 2003). Neben der Histologie zeigen sich sowohl ätiologisch als auch bezüglich der Lokalisation Unterschiede. Zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus gehören der Konsum von Tabak, Alkohol, heißen Getränken, Nitrosaminen sowie ein niedriger sozioökonomischer Status (Uhlenhopp et al., 2020). Die gastroösophageale Refluxkrankheit, der Barrett-Ösophagus, Fettleibigkeit sowie Tabakkonsum gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Adenokarzinoms der Speiseröhre (Steffen et al., 2015; Uhlenhopp et al., 2020).

Die PEC finden sich überwiegend im mittleren und oberen Drittel des Ösophagus, während die AC überwiegend im unteren Drittel lokalisiert sind. Letztere werden zusammen mit den Karzinomen des Mageneingangs als maligne Tumoren des ösophagogastralen Übergangs, kurz AEG (**A**denokarzinom des **e**sophago-**g**astralen Übergangs), bezeichnet (Kraywinkel & Buttman-Schweiger, 2020).

Die Ösophagektomie als Goldstandard der kurativen Behandlungsmethode von nicht-metastasierten Ösophaguskarzinomen (Hoepfner et al., 2017) zieht postoperative Komplikationen mit sich und stellt neben erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einen hohen Mortalitätsrisikofaktor für Patienten dar (Xu et al., 2020). In Bezug auf die Lebensqualität gilt der Geschmackssinn als wichtige sensorische Domäne. Zwar sind Geschmacksstörungen eine bekannte Nebenwirkung der Ösophagektomie, jedoch wurde dieser Zusammenhang bisher wenig untersucht.

1.2 Epidemiologie

Das Plattenepithelkarzinom ist weltweit der häufigste histologische Subtyp des Speiseröhrenkrebses, wobei die höchste Inzidenz vor allem entlang zweier geografischer Gürtel auftritt: von Nord-Zentral-China über die zentralasiatischen Republiken bis zum nördlichen Iran und vom östlichen bis zum südlichen Afrika (Dong & Thrift, 2017).

In den westlichen Ländern hat die Prävalenz von Speiseröhrenkrebs, insbesondere von Adenokarzinomen, in den letzten 40 Jahren dramatisch zugenommen (Hoepfner et al., 2017; Then et al., 2020).

Sowohl in den USA, als auch im asiatischen Raum wird diese Dominanz mit der zunehmenden Adipositas in Verbindung gebracht (Malhotra et al., 2017; Yang et al., 2020).

Auch in Deutschland wurde seit 1991 ein Anstieg der Inzidenz festgestellt (Hoepfner et al., 2017). Dabei ist das männliche häufiger als das weibliche Geschlecht betroffen, wobei ein Verhältnis von 3:1 angegeben wird (Coleman et al., 2018; RKI ZfKD, 2021). Das durchschnittliche Erkrankungsalter von Männern liegt bei 68 Jahren und damit im Mittel 3 Jahre früher als bei Frauen (RKI ZfKD, 2021).

Während die SCC Raten bei Frauen stagnieren und bei Männern zuletzt rückläufig sind, ist für beide Geschlechter ein Anstieg der Inzidenzraten von AC zu vermerken (Kraywinkel & Buttmann-Schweiger, 2020).

Bei 43% aller Krebserkrankungen der Speiseröhre handelt es sich um Plattenepithelkarzinome. Adenokarzinome, vor allem im Übergang zum Magen lokalisiert, machen einen Anteil von 47% aus (RKI ZfKD, 2021).

Laut Krebsregister des Robert-Koch-Instituts (RKI) verursachen Speiseröhren-Karzinome etwa 1,3% aller Krebstodesfälle bei Frauen und 3,4% bei Männern.

Mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 22-24% stellt das Ösophaguskarzinom eine Tumorart mit sehr schlechter Prognose dar (AWMF S3-Leitlinie, 2022). Im frühen Stadium (UICC I/II) wird nur knapp jeder dritte Tumor diagnostiziert (RKI ZfKD, 2021). Frauen zeigen neben einer günstigeren Verteilung der Tumorstadien auch eine höhere relative Überlebensrate bei einem PEC als Männer. Unabhängig vom Tumorstadium weisen insbesondere im frühen Stadium (UICC I) die AC eine etwas günstigere Prognose auf.

1.3 Risikofaktoren

Ätiologisch ist das Ösophaguskarzinom multifaktoriell bedingt.

Die Plattenepithelkarzinom-Inzidenz zeigt geographisch eine erhebliche Variabilität. Hierfür werden unterschiedliche exogene Noxen verantwortlich gemacht (Offner, 2000). In den westlichen Bereichen gelten, wie oben beschrieben, der Konsum von Tabak, Alkohol und Heißgetränken als Hauptrisikofaktoren. Im Gegensatz dazu stehen in den Hochrisikogebieten (insb. Asien, Naher Osten) Umweltnoxen und spezifische Ernährungsgewohnheiten im Vordergrund (Offner, 2000). Weitere in der S3-Leitlinie genannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms seien synchrone und metachrone Kopf-/Halstumore sowie Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich. Die aktuelle Literatur legt nahe, dass afroamerikanische Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko sowohl für die Entwicklung eines PEC, aber auch in Bezug auf die damit einhergehende höhere Mortalität haben (Then et al., 2020). Eine vorliegende Achalasie, wobei vor allem für das männliche Geschlecht ein wesentliches Risiko festzustellen ist

(Zendeudel et al., 2011), und Stenosen nach Säure- und Laugenverätzungen können sowohl die Entstehung eines Adeno-, als auch Plattenepithelkarzinoms begünstigen (AWMF S3-Leitlinie, 2022). Uhlenhopp et al. bringen außerdem einen Mangel an Mikronährstoffen, wie Vitamin C, Vitamin E und Folsäure mit PEC der Speiseröhre in Verbindung (Uhlenhopp et al., 2020).

Hingegen stellt beim AC die gastroösophageale Refluxkrankheit den Hauptrisikofaktor dar (AWMF S3-Leitlinie, 2022). Hierbei kommt es zu einer metaplastischen Umwandlung des mehrschichtig-unverhornten Plattenepithels in hochprismatisches Zylinderepithel, auch als Barrett-Metaplasie bezeichnet (Stawinski et al., 2023). Über ein carcinoma in situ kann sich diese Metaplasie in ein invasives Karzinom weiterentwickeln (Dong & Thrift, 2017).

Kubo and Corley konnten eine positive Korrelation zwischen der Kanzerogenese eines Adenokarzinoms der Speiseröhre und einem steigenden BMI (Body Mass Index) nachweisen (Kubo & Corley, 2006). Insbesondere die abdominale Adipositas, also Taille:Hüfte-Verhältnis sowie Hüftumfang scheinen hierbei verantwortlich für die Entwicklung eines AC der Speiseröhre und ösophago-gastralen Übergangs zu sein und korrelieren eindeutig mit dem erhöhten Risiko eines Barrett-Ösophagus (Sanikini et al., 2020; Steffen et al., 2015; Umar & Fleischner, 2008). Neben einer zunehmenden Prävalenz der Adipositas und fettreichen Ernährung in der westlichen Welt als Hauptrisikofaktor (Murray & Romero, 2009) wurde in einer Fall-Kontroll-Studie von Gammon et al. bereits 1997 festgestellt, dass Rauchen in 40 % der Fälle einen signifikanten Faktor darstellt (Gammon et al., 1997).

1.4 Klassifikation

1.4.1 Einteilung nach Lokalisation

In Abhängigkeit von der Lokalisation (Abstand „ab Zahnreihe“, ZR) sowie den Lagebeziehungen innerhalb des Brustkorbes werden in der aktuellen 8. Auflage der TNM-Klassifikation (**T**umor, **N**odus, **M**etastasen) anatomische Unterbezirke der Karzinome nach Einteilung der ICD-O beschrieben:

- Zervikaler Ösophagus (C15.0): ab Unterrand des Krikoidknorpels bis Eintritt des Ösophagus in den Thorax (Suprasternalgrube), etwa 18 cm ab ZR (distal der oberen Schneidezähne)
- Intrathorakaler Ösophagus
 - Oberer thorakaler Abschnitt (C15.3)
 - Mittlerer thorakaler Abschnitt (C15.4)
 - Unterer thorakaler Abschnitt (C15.5)

- Ösophagogastraler Übergang (C16.0): Tumoren, die den ösophagogastralen Übergang einbeziehen und deren Zentrum innerhalb von 2 cm oberhalb oder unterhalb der Z-Linie liegt und diese überschreitet (Siewert-Typen I und II), Synonym AEG (Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs)
 - Typ I: Haupttumor des distalen Ösophagus
 - Typ II: Haupttumor in der Kardia des Magens
 - (Typ III: Adenokarzinom des subkardialen Magens, gehören zu den Magenkarzinomen)

(Stahl et al., 2022)

1.4.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM

Auf Basis der UICC/AJCC-TNM Kriterien erfolgt die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung (Stahl et al., 2022). In den folgenden Tabellen sind die TNM-Klassifikation sowie Stadieneinteilungen der Ösophaguskarzinome dargestellt:

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome und Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der TNM-Klassifikation entnommen aus (AWMF S3-Leitlinie, 2022)

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, V. azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N - Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

M - Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome - Plattenepithelkarzinome entnommen aus (AWMF S3-Leitlinie, 2022)

	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Klinisches Stadium - Plattenepithelkarzinome			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0, N1	M0
Stadium II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IVA	T4a, T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 3: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome - Adenokarzinome entnommen aus (AWMF S3-Leitlinie, 2022)

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Klinisches Stadium - Adenokarzinome			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N2	M0
	T2	N1, N2	M0
	T3, T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVA	T4b	N0, N1, N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

1.5 Therapieoptionen

Klinisch symptomatisch im Sinne einer Dysphagie oder einem auftretenden Druckgefühl wird das Ösophaguskarzinom zumeist erst spät erkannt, wodurch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Operabilität bei nur ca. 40% der Erkrankten besteht (Stahl et al., 2022). Laut Robert Koch-Institut wird die Diagnose in einem frühen Stadium (UICC I/II) nur in einem Drittel aller Fälle gestellt (RKI ZfKD, 2021).

Screening-Untersuchungen spielen daher eine relevante Rolle bei der Prävention und folglich die Mortalität (Uhlenhopp et al., 2020).

Treten bei Patienten anamnestisch und klinisch sogenannte „Warn-“, oder „Alarmsymptome“ (progrediente/rezidivierende Dysphagie, GI-Blutung, Gewichtsabnahme, rezidivierendes Erbrechen und Aspirationspneumonie, Inappetenz) auf, so wird in der aktuellen S3-Leitlinie zu einer weitergehenden Untersuchung nach diagnostischem Algorithmus des oberen Verdauungstraktes geraten (AWMF S3-Leitlinie, 2022).

Die Therapie des Ösophaguskarzinoms erfordert aufgrund der komplexen Therapiemöglichkeiten eine interdisziplinäre Zusammenarbeit (Stahl et al., 2022). Neben dem Tumorstaging finden Patienten-Komorbiditäten, der Ernährungsstatus sowie die Patientenpräferenz Berücksichtigung bei der Therapieentscheidung (AWMF S3-Leitlinie, 2022). Zur Verfügung stehen grundsätzlich die endoskopische Therapie, die chirurgische Resektion, die Radiotherapie, die Chemotherapie, die Kombination der genannten Verfahren oder aber palliative Maßnahmen. Sofern keine Fernmetastasen (M1) oder ein lokal sehr fortgeschrittener Tumor vorliegt, gilt ein kurativer Ansatz. Die aktuelle S3-Leitlinie hat für die kurative Therapie der Adenokarzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs sowie Plattenepithelkarzinome des Ösophagus Therapie-Algorithmen aufgestellt (Hölscher et al., 2016).

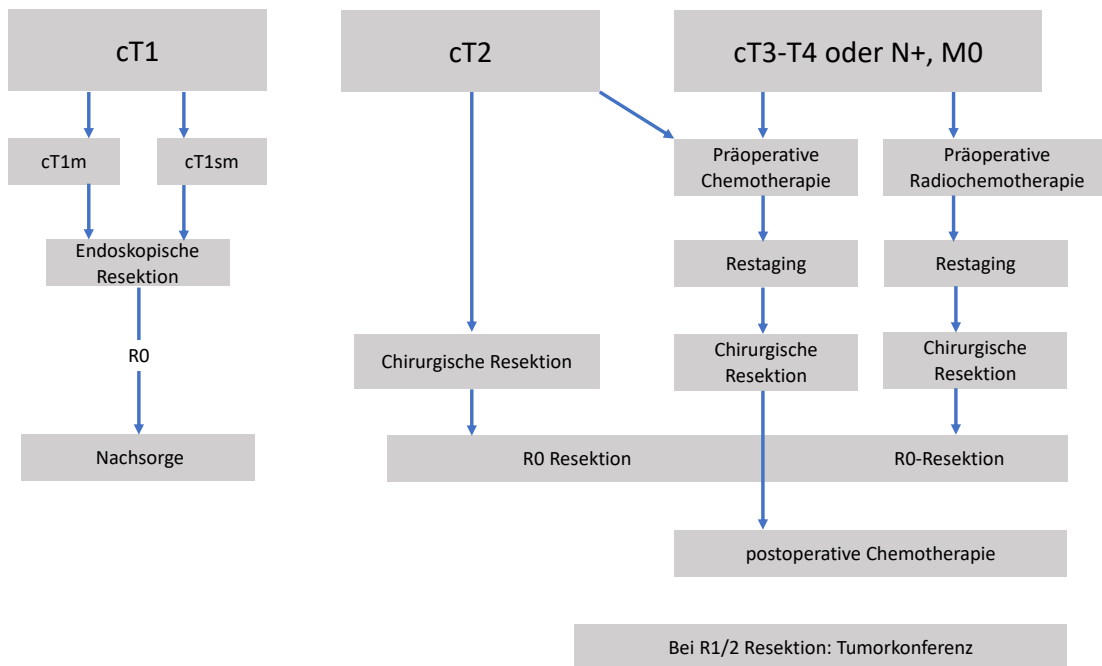


Abbildung 1: Therapie bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs mod. nach aktueller S3-Leitlinie 2023

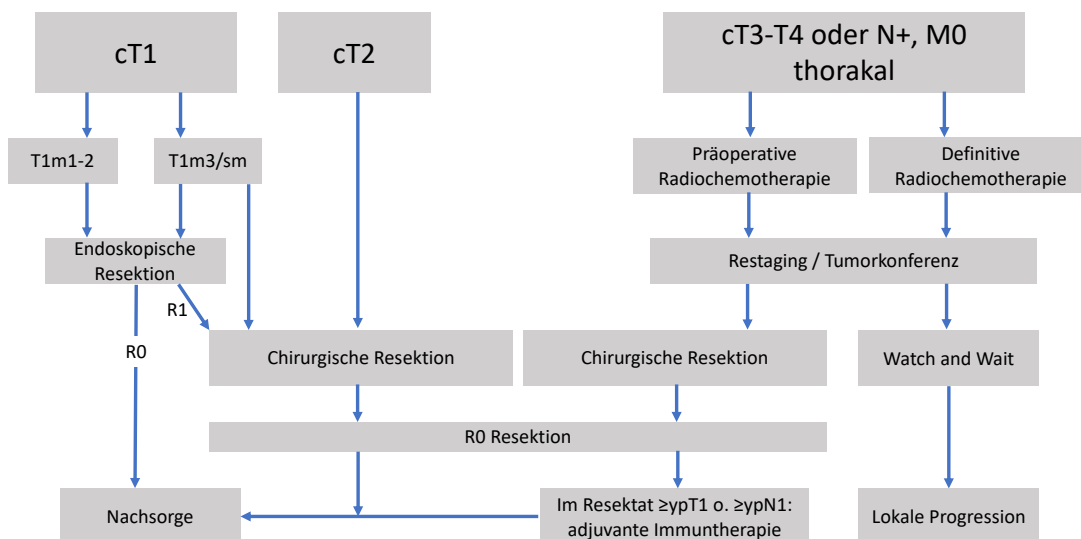


Abbildung 2: Therapie bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus mod. Nach aktueller S3-Leitlinie 2023

1.6 Operative Verfahren

Bei primär kurativer Intention für alle potentiell resektablen Ösophaguskarzinome ist die chirurgische Resektion die Therapie der ersten Wahl (Pennathur et al., 2010). Eine Ausnahme bilden laut Leitlinie die auf die Mukosa begrenzten Karzinome (T1a N0 M0), sofern diese komplett endoskopisch R0 reseziert werden können (AWMF S3-Leitlinie, 2022).

Die Operation kann offen, minimalinvasiv mittels laparoskopischem oder thorakoskopischen Zugang sowie im Hybridverfahren durchgeführt werden (AWMF S3-Leitlinie, 2022).

Die Ösophagektomie nach Ivor Lewis, die Ösophagektomie nach McKeown, beide über transthorakalen Zugang (TTE) erreicht, sowie die transhiatale Ösophagektomie (THE) gehören zu den bewährtesten Operationstechniken, wobei weltweit der Trend minimalinvasiver Eingriffe (MIE) (Haverkamp et al., 2017). In einer Hamburger Studie konnten basierend auf höheren Raten einer R0-Resektion, einer höheren Lymphknotenausbeute und längerer Überlebenszeit sowohl für AC als auch SCC der Speiseröhre signifikante Vorteile einer transthorakalen Ösophagektomie (TTE) gegenüber einer transhiatalen Ösophagektomie (THE) festgestellt werden (Kutup et al., 2014).

Bei der Hälfte der Patienten, die mittels offenem Verfahren therapiert werden, treten postoperative pulmonale Komplikationen auf (Mariette et al., 2019).

Dies konnten auch Biere *et al.* 2012 mit ihrer Studie durch eine verringerte Mortalität bei minimalinvasiven gegenüber offenen Verfahren, bei welcher Werte zwischen 8% und 23% angegeben werden (Birkmeyer et al., 2002), bestätigen (Biere et al., 2012). Daneben wird außerdem über einen geringeren intraoperativen Blutverlust berichtet (Pennathur et al., 2010).

Minimal-invasive Ösophagusresektionen (MIE) können entweder total minimal-invasiv, laparoskopisch-thorakoskopisch, oder im Hybridverfahren, bei dem entweder eine Thorakotomie mit einer Laparoskopie oder eine Thorakoskopie mit einer Laparotomie kombiniert wird, durchgeführt werden (Haverkamp et al., 2017; Lazzarino et al., 2010). Die Roboter-assistierte MIE (RAMIE), wie das Da Vinci Operationssystem, wird heute als gängige Operationsmethode angewandt und zeigt ähnliche Vorteile und Erfolge wie die MIC mit verringerter Morbidität gegenüber der offenen Technik (Turner et al., 2023). Heutiger Standardeingriff ist die transthorakale subtotale Ösophagektomie mit rechts-thorakalem Zugang und hoch-intrathorakaler Anastomosierung des Ösophagusstumpfes mit dem Magenschlauch nach Ivor Lewis, erstmals 1938 vom britischen Chirurgen I. Lewis angewandt (Lewis, 1945). Die minimalinvasive Ivor Lewis Methode führt durch ein geringeres operatives Trauma und der Vermeidung einer Thorakotomie mit post-Thorakotomie-Syndrom neben weniger pulmonalen

Komplikationen und einer kürzeren Aufenthaltsdauer zu einer gesteigerten Lebensqualität der Patienten (Straatman et al., 2017).

Die McKeown-Ösophagektomie unterscheidet sich dadurch, dass der Speiseröhrenstumpf über einen linken zervikalen Zugang an die Magensonde anastomosiert wird (McKeown, 1976).

Bei der transhiatalen Ösophagektomie wird auf eine Thorakotomie verzichtet, indem ein kombiniert abdominaler und links-zervikaler Zugang genutzt wird (Gutschow & Schmidt, 2017).

Die Lymphadenektomie erfolgt mittels Zweifeld-Lymphadenektomie (LAD) als zurzeit akzeptierter Standard, d.h. die Ausräumung des thorakalen und abdominalen Kompartiments. Liegt ein Speiseröhrenkrebs im Halsbereich vor, sollten auch die Halslymphknoten im Sinne einer Drei-Felder-Lymphadenektomie miterfasst werden (AWMF S3-Leitlinie, 2022).

Die Rekonstruktion für die intestinale Kontinuität nach subtotaler Ösophagektomie erfolgt standardgemäß mittels Magenhochzug, nach einer Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion am häufigsten mittels Roux-Y Jejunumschlinge und End-zu-Seit Ösophagojejunostomie transhiatal im unteren Mediastinum (Gutschow & Schmidt, 2017). Bei der minimalinvasiven Ösophagektomie werden sowohl die zervikale ösophagogastrische Anastomose als auch die intrathorakale ösophagogastrische Anastomose zur Wiederherstellung der gastrointestinalen Integrität angewandt, wobei Letztere mit besseren funktionellen Ergebnissen verbunden ist (van Workum et al., 2017).

Für das Ösophaguskarzinom existieren neben der primär operativen Resektion weitere therapeutische Verfahren. Gegenüber der alleinigen Operation eines Adenokarzinoms konnte durch die perioperative Chemotherapie ein 5-Jahres-Überlebensvorteil von 13% ($p=0,009$) erreicht werden (Cunningham et al., 2006).

Durch die Ergänzung einer neoadjuvanten Chemotherapie mit einer Radiotherapie werden eine höhere histologische Komplettansprechrates, eine höhere R0-Resektionsrate und eine geringere Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen erreicht, ohne aber das Überleben signifikant zu beeinflussen (Kleebro et al., 2016). Auch van Hagen *et al.* beschreiben eine verbesserte Überlebensrate von Patienten durch eine präoperative Chemoradiotherapie, welche mit akzeptablen Nebenwirkungsraten verbunden sind (van Hagen et al., 2012).

1.7 Posttherapeutische Komplikationen, Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen

Die Ösophagektomie bei Speiseröhrenkrebs-Patienten hat einen großen Einfluss auf grundlegende Aspekte der Lebensqualität einschließlich ihrer sozialen, emotionalen und körperlichen Funktionen (Toh et al., 2022).

Zu den häufigsten Komplikationen zählt die Anastomoseninsuffizienz, welche mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist (Fabbi et al., 2021). Abhängig vom gewählten Zugang liegen die Leckagerate bei der thorakalen Anastomose (einschließlich Ivor-Lewis-Ösophagektomie und links-thorakoabdominaler Zugang) bei 3-12% im Vergleich zu 10-25% bei der zervikalen Anastomose (Mboumi et al., 2019).

Einzelne Serien von totalen MIC zeigten erhöhte Raten an Anastomoseninsuffizienzen, Recurrensparesen sowie postoperative Hiatushernien, sodass mehr Reinterventionen nötig wurden (Eyck et al., 2022; Seesing et al., 2017).

Bei einer totalen oder proximalen Gastrektomie mit direkter Anastomose von Restmagen und Ösophagus bei einem Typ II und III AEG stellen der gastrointestinale Reflux und die Refluxösophagitis, Übelkeit und Erbrechen für mindestens zwei Jahre eine schwerwiegende Komplikation dar (Shen et al., 2013). Die systematische Übersichtsarbeit von Irino *et al.* untersuchte Langzeit-Ergebnisse nach Ösophagusrekonstruktion von AEG-Karzinomen und ermittelte bei zwei Drittel der einbezogenen Patienten noch lange Zeit nach der Resektion leichte bis mittelschwere Refluxsymptome (Irino et al., 2017).

Eine weitere, unbehandelt mit einer hohen Mortalität und Morbidität einhergehende postoperative Komplikation, stellt der Chylothorax dar (Mahmodlou & Yousefiazar, 2022; Varshney et al., 2021).

Es gibt zahlreiche Ursachen für eine Dysphagie nach durchgeführter Ösophagektomie (Oguma et al., 2022).

Ein häufiges Vorkommen und zum Teil unterschätztes Problem stellt die Mangelernährung sowohl präoperativ als Folge der fortgeschrittenen Krankheit als auch perioperative Umstände als zusätzliche Verschlechterung dar (Reim & Friess, 2016). Dabei kann sich der Ernährungszustand über Monate bis Jahre nach einer Ösophagektomie ohne Erreichen des Ausgangsniveaus verschlechtern (Baker et al., 2016).

Die Unterernährung führt in Kombination mit den katabolen Auswirkungen der Operation zu einem Verlust von Muskelmasse und -funktion. Diese fehlende Muskulatur wirkt sich auf ein eingeschränktes Schlucken aus, auch sarkopenische Dysphagie genannt,

wodurch es vermehrt zu Aspiration und Lungenentzündung kommen kann (Mann et al., 2022; Oguma et al., 2022).

Eine starke Korrelation besteht außerdem zur postoperativen N. laryngeus recurrens-Parese bei MIC, einhergehend mit Dysphagien und erhöhten Vorkommen von Pneumonien. Die Prävention einer solchen Nervläsion durch intraoperatives Nervmonitoring reduziert das Risiko postoperativer Paresen (Yuda et al., 2022), die Pneumonie-Inzidenzen und führt zu einer besseren onkologischen Prognose (Oshikiri et al., 2021)

In der Regel ist die postoperative Genesung mit lang anhaltenden Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden (Schandl et al., 2022).

Aufgrund von Verbesserungen der chirurgischen und onkologischen Ergebnisse steigt die Zahl der Überlebenden nach einer Ösophagektomie und damit einhergehend das Interesse, die nach diesem Eingriff häufig stark verschlechterte Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Hierzu gehören sowohl die präoperative Aufklärung und Beratung als auch postoperative konsensfähige Lösungsmethoden für die Überlebenden sowie deren Angehörige (Toh et al., 2022). Schwerwiegende Komplikationen, wie Blutungen, Anastomoselecks, intrathorakale oder intraabdominale Abszesse, Pneumonien, welche innerhalb von 30 postoperativen Tagen auftraten, könnten unabhängige Prädiktoren für eine schlechte Health related Quality of Life (HRQL) (Dyspnoe, Essenseinschränkungen) sein (Derogar et al., 2012). Für die Evaluation der Lebensqualität wurde von der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (EORTC) ein Fragebogen entwickelt und validiert: Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30), bestehend aus 30 Items zur Messung von HRQL-Aspekten (Health related Quality of Life) für Krebspatienten im Allgemeinen. Die Items dieses Fragebogens sind unterteilt in eine globale Lebensqualitätsskala, fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und sechs Einzelitems. Der QLQ-OES18, ein Fragebogen zugeschnitten auf die spezifischen Probleme der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, beinhaltet vier Skalen (Dysphagie, Reflux, Essprobleme und Speiseröhrenschmerzen) und sechs Einzelitems (Probleme beim Schlucken von Speichel, Mundtrockenheit, Husten, Sprachprobleme, Geschmacksprobleme, Erstickern) (Blazeby et al., 2003).

Djäv und Lagergren konnten zeitassoziierte Veränderungen der HRQL in der frühen postoperativen Phase der Ösophagektomie zeigen. Die Patienten schilderten erhebliche Verschlechterungen ihrer körperlichen, sozialen und rollenbezogenen Funktionen und litten unter Problemen wie Müdigkeit, Dyspnoe, Durchfall, Mundtrockenheit, Geschmacksproblemen, Übelkeit und Erbrechen (Djäv & Lagergren, 2012). Während

sich die HRQL 5 Jahre nach der Operation bei den meisten Patienten wieder erholt, bleiben einige Aspekte, wie die globale Lebensqualität, körperliche Funktionen und Rollenfunktionen sowie Symptome wie Müdigkeit, Reflux, Durchfall und Dyspnoe negativ beeinflusst (Derogar & Lagergren, 2012). Schandl *et al.* bewerteten die HRQL 5 und 10 Jahre nach einer Ösophagektomie und konnten verschlechterte Scores mit statistisch signifikanter Verschlechterung und klinisch relevanter Verschlechterung der Rollenfunktion und des Appetitverlusts feststellen (Schandl *et al.*, 2016). Eine neuere Studie konnte eine Korrelation des Ausmaßes von Komorbiditäten mit signifikanter Beeinträchtigung der Lebensqualität und Zunahme der Symptome 10 Jahre nach der Ösophagektomie aufzeigen (Klevebro *et al.*, 2020). Auch wurde die HRQL 15 Jahre nach Ösophagektomie in einer prospektiven Kohortenstudie überprüft, wobei insbesondere im Zusammenhang mit dem Verdauungstrakt die möglicherweise lebenslangen Beschwerden festgestellt wurden. Schwere postoperative Komplikationen waren der wichtigste Einzelfaktor in Bezug auf die HRQL-Probleme (Schandl *et al.*, 2022).

Die Symptome lassen sich mit der Operation einhergehenden permanenten anatomischen Veränderungen erklären. Der Verlust des Magenreservoirs, die Entfernung der Antirefluxbarriere der Kardia, die Vagotomie sowie die potenzielle Vernarbung des proximalen Ösophagus können Symptome wie Reflux, Dumping und Dysphagie sowie Essstörungen verursachen (Anandavadivelan & Lagergren, 2016).

In einer Studie von Kauppila *et al.* wurde die HRQL bei Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs postoperativ unter Differenzierung der Beschwerden nach Gastrektomie, Ösophagektomie und Ösophagogastrrektomie evaluiert, wobei keine wesentlichen Unterschiede auffielen. Im Ösophaguskarzinom-spezifischen Fragebogen QLQ-OES18 war die Ösophagektomie mit klinisch relevanter geringerer Mundtrockenheit sowie Geschmackssymptomen verbunden (Kauppila *et al.*, 2018).

1.8 Sensorische Veränderungen

Der folgende Abschnitt befasst sich mit Veränderungen des Geschmackssinnes. Hypogeusie tritt laut einem Bericht von Harris *et al.* bei fast der Hälfte der Patienten, die sich einer Ösophagektomie und Gastrektomie unterziehen, auf (Harris & Griffin, 2003). Diese Komplikation bei ösophagogastrischen Tumoroperationen ist Teil der Einverständniserklärung des Patienten. Zumeist ist diese nur 6-12 Monate postoperativ anhaltend, in Einzelfällen jedoch auch länger (Harris & Griffin, 2003). Als potenzielle Ursachen werden aufgrund eines deutschen Falles ein Vitamin B12 Mangel genannt, wobei sich die Symptome nach Substitution des Vitamins zurückgebildet haben. Harris & Griffin verweisen auch auf eine veränderte Geschmackswahrnehmung nach intraoperativer Schädigung des distalen Vagusnervs sowie einer fehlenden vagalen

Stimulation aufgrund einer Magendehnung mit Verlust des Inputs von viszeralem Chemorezeptoren.

In einer Studie von Shen et al. zur Untersuchung von Veränderungen der HRQL nach Magenrekonstruktion bei AEG konnten postoperativ signifikant ($p < 0.05$) schlechtere Reflux und Geschmacks-Scores im Vergleich zur präoperativen Evaluierung dieser Parameter festgestellt werden. Zu einer Verbesserung des Schmeckvermögens und des Reflux nach einer proximalen Gastrektomie und Magenrekonstruktion kam es auch 2 Jahre postoperativ nicht (Shen et al., 2013).

Auch die Chemotherapie als adjuvante Therapiemaßnahme nimmt Einfluss auf den Geschmackssinn. Zu den bekannten und häufigen Nebenwirkungen der Chemotherapie im Gastrointestinaltrakt gehören Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Xerostomie, Veränderungen der Geschmacks- und Geruchswahrnehmung sowie psychosomatische Faktoren (Reim & Friess, 2016). Geruchs- und Geschmackszellen zeigen eine Empfindlichkeit gegenüber unselektiver chemotherapeutischer Medikamente im Rahmen der Krebstherapie, wobei diese nach Abschluss in der Regel wieder regenerieren (Amézaga et al., 2018). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang herrscht zwischen einer durch die Chemotherapie hervorgerufenen Xerostomie und dem Auftreten von Geschmacksverlust, da Speichel als Lösungsmittel für Lebensmittelpartikel zur Stimulation der Geschmacksrezeptorzellen in Geschmackspapillen benötigt wird (Amézaga et al., 2018).

Campagna *et al.* stellten in einer Studie zu Schmeckstörungen im Zusammenhang mit verschiedenen Chemotherapieschemata bei einem breiten Spektrum bösartiger Erkrankungen, einschließlich gynäkologischer, gastrointestinaler, Lungen- und Prostatakrebs eine Häufigkeit von 66% fest (Campagna et al., 2018). Iatrogen verursachte Geschmacksveränderungen werden wiederum mit anderen Symptomen, wie z.B. Appetitlosigkeit, frühzeitige Sättigung, Übelkeit und oralen Problemen in Verbindung gebracht (Bernhardson et al., 2007) und wirken sich direkt auf das Essverhalten aus (Nolden et al., 2019).

In einer Studie von Ishikawa et al. mit 356 Patienten wurde beobachtet, dass 43,8 % der Patienten nach einer Chemotherapie unter Dysgeusie, d. h. Geschmacksstörungen, und 87,2 % unter Appetitlosigkeit als Folge davon litten (Ishikawa et al., 2013). Ito et al. ermittelten eine Inzidenz der chemotherapieinduzierten Dysgeusie von 30-85%, wobei mittelschwere bis schwere Fälle bei etwa 38% der Patienten auftreten (Ito et al., 2022). Geschmacksbeeinträchtigungen stellen des Weiteren eine bekannte Komplikation nach einer Bestrahlung dar, treten insbesondere bei Kopf-Hals-Tumoren (HNC) auf (Stieb et al., 2020) und kommen bei bis zu 75% im Sinne einer Ageusie oder Dysgeusie vor (Yamashita et al., 2006). Grund für dieses Auftreten ist eine Schädigung der Geschmacksknospen im Strahlenfeld (Yamashita et al., 2006).

Obwohl viele darunter leiden und es resultierend zu Verlust von Gewicht und Lebensqualität führen kann, würde dieses Problem laut Stieb *et al.* wenig beachtet. Ergebnisse der durchgeführten Studie zeigten, dass ein großer Teil der Patienten eine langfristige Geschmacksbeeinträchtigung nach einer Radiotherapie mit allmählicher Verbesserung über Jahre nach der Behandlung oder sogar bis zum Ende der Lebenszeit anhaltend aufwies (Stieb *et al.*, 2020).

Darüber hinaus existieren in der aktuellen Literatur trotz Einfluss auf die Lebensqualität keine spezifischeren Auseinandersetzungen der postoperativ auftretenden Geschmacksveränderungen bei Ösophaguskarzinomen, sodass weitere Studien zu diesem Thema nötig sein könnten.

1.9 Geschmackssinn

Der Geschmackssinn gilt zusammen mit dem Geruchssinn als einer der ältesten chemischen Sinne. Er dient dem Menschen zur Nahrungskontrolle sowie Steuerung der Verdauungsreflexe, sprich der Speichelsekretion, dem Würgereflex und der kephalischen Magensaftsekretionsphase.

Insgesamt unterscheidet der Mensch fünf Geschmacksqualitäten: süß, sauer, salzig, bitter und umami (Behrends *et al.*, 2021). Wichtig ist jedoch, dass „Schmecken“ eine Summe und ein Zusammenspiel von drei chemischen Sinnen ist: Schmecken im engeren medizinischen Sinn, Riechen und dem oralen Tastsinn. Daraus ergibt sich eine Aromawahrnehmung. Nach heutigem Wissensstand umfasst der Schmecksinn lediglich die 5 Geschmacksqualitäten, sodass bei Störungen differenziert werden muss (Landis & Just, 2010).

Im Speichel gelöste, hydrophile Moleküle führen über die Bindung an Geschmacksrezeptorzellen der Geschmacksknospen, lokalisiert in der Mundhöhle (Zungenpapillen, Schleimhaut der Zunge, Gaumen), im Oropharynx, im Larynx und im oberen Drittel der Speiseröhre, zur Aktivierung von Nervenfasern (Aumüller *et al.*, 2020; Epstein & Barasch, 2010). Die Geschmacksempfindlichkeit ist aufgrund der höheren Dichte an Geschmacksrezeptoren nahe der Zungenspitze sowie im hinteren Teil der Zunge am größten (Epstein & Barasch, 2010). Die drei Hirnnerven, Nervus facialis (VII.), Nervus glossopharyngeus (IX.) und Nervus vagus (X.), stellen die Afferenzen dar. Die nächste Station bildet der Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm, von wo aus Kollateralen zu den Nuclei salivatorii superior und inferior zu einer reflektorischen Speichelsekretion führen. Die Informationen werden an thalamische, subkortikale und kortikale Bereiche weitergeleitet, wo eine Integration mit Informationen anderer sensorischer Systeme sowie homöostatischer, viszeraler und affektiver Prozesse stattfindet (Vincis & Fontanini, 2019). So findet die bewusste Geschmacksempfindung

im Gyrus postcentralis statt, während im Corpus amygdaloideum die "hedonische" oder emotionale Komponente über Kollateralen erzeugt wird (Aumüller et al., 2020).

Laut der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC) ergibt sich der Geschmackseindruck aus einem Zusammenspiel mit dem Geruchssinn (DGHNO-KHC, 2016). Speisen und Getränke geben in der Mundhöhle Duftstoffe ab, welche retronasal die Riechschleimhaut erreichen und somit vor allem über den Riechnerv, N.olfactorius, wahrgenommen werden.

1.10 Geruchssinn

Da die Wahrnehmung von Geruch und Geschmack hinsichtlich der existierenden Aromen ein enges Zusammenspiel darstellen, soll im Folgenden knapp auf den Geruchssinn eingegangen werden.

Der Mensch ist in der Lage, Millionen chemischer Geruchsstoffe in kleinsten Mengen zu erkennen und unterscheiden (Sharma et al., 2019). Bei den Duftstoffen handelt es sich typischerweise um niedermolekulare, leicht flüchtige Substanzen. Der Geruchssinn ist nicht nur für die Identifizierung potenzieller Gefahren wie verdorbene Lebensmittel oder Feuer wichtig, sondern gibt auch soziale Hinweise und trägt zur Lebensqualität des Menschen bei (Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017). Außerdem wird die Einleitung der Verdauungsreflexe durch den Geruchssinn eingeleitet (Speichel-, Magen- und Pankreassaftsekretion). Die starke hedonische Komponente des Geruchssinnes ist durch eine direkte Verbindung zum limbischen System zu begründen (Birbaumer & Schmidt, 2006).

Neben der respiratorischen Nasenschleimhaut in den unteren zwei Nasenmuscheln existiert die Riechschleimhaut, Regio olfactoria, und kleidet die obere Nasenmuschel im Bereich des Nasendaches aus. Das Riechepithel ist mehrreihig und besteht aus drei verschiedenen Zelltypen. Eine Besonderheit stellt das Stammzellreservoir dar. Denn diese undifferenzierten Stammzellen ersetzen die nach etwa 60 Tagen absterbenden Riechzellen, was in keinem anderen Teil des Nervensystems beim Menschen möglich ist (Birbaumer & Schmidt, 2006).

Die peripheren rezeptortragenden Fortsätze der Riechzellen enden im Nasenschleimhautepithel und bilden die Fila olfactoria. Diese treten durch die Lamina cribrosa, bilden gebündelt den N.olfactorius (I) und ziehen direkt zum angrenzenden Bulbus olfactorius, einem vorgelagerten Teil des Telencephalons und Ort der 2. Neurone der Riechbahn. Die Axone dieser zweiten Neuronen verlaufen wiederum zentral als Tractus olfactorius, der sich in die Stria olfactoria lateralis und medialis aufteilt. Sie ziehen zum Hypothalamus, limbischen System sowie zu kortikalen Arealen, also dem

piriformen und orbitofrontalen Kortex, zur bewussten Wahrnehmung von Gerüchen (Aumüller et al., 2020).

Einige Geruchsstoffe, z. B. Ammoniak oder Essigsäure, haben eine trigeminale Komponente; daher wird der Geruchssinn auch von der trigeminalen Chemorezeptivität beeinflusst (Speth et al., 2022).

1.11 Ursachen von Schmeckstörungen

Die Dysgeusie ist ein Überbegriff für quantitative und qualitative Schmeckstörungen. Während quantitative Störungen eine Verstärkung oder Verminderung der Qualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami darstellen, gehen qualitative Veränderungen mit einer veränderten oder halluzinatorischen Wahrnehmung einher. Nach Symptomen wird unterteilt in die quantitative Einstufung des Schmeckvermögens: Hypogeusie bei verminderter Wahrnehmung und Ageusie bei totalem Verlust sowie die qualitativen Schmeckstörungen: Parageusie, einer veränderten Wahrnehmung von Schmeckempfindungen, und Phantogeusie, einer Wahrnehmung von Schmeckeindrücken in Abwesenheit einer Reizquelle (Landis & Just, 2010).

Schmeckstörungen werden wesentlich seltener als Riechstörungen beobachtet (DGHNO-KHC, 2016). In der Allgemeinbevölkerung liegt laut einer Studie von Welge-Lüssen *et al* eine Häufigkeit von etwa 5% von Dysgeusien vor, während vollständige Ageusien im Gegensatz zu Fehlinterpretation des Geschmacks äußerst selten vorkommen (Welge-Lüssen et al., 2011).

Ursachen für Schmeckstörungen weisen eine große Heterogenität auf.

In einer Studie von Fark *et al.* waren idiopathische (34%), posttraumatische (24%) und postoperative (15%) die drei häufigsten Ursachen für Geschmacksstörungen, wobei im Falle der idiopathischen und postoperativen Störungen insbesondere über Hypogeusie und Parageusie, bei posttraumatischen über partielle, lokale oder vollständige Ageusie geklagt wurde (Fark et al., 2013). Als Hauptursachen von Schmeckstörungen werden Schädel-Hirn-Verletzungen, obere Atemwegsinfektionen, iatrogene Auslöser (z.B. Mittelohroperationen, Tonsillektomie, Radiatio, zahnärztliche Behandlungen), Nebenwirkungen von Medikamenten, Exposition gegenüber toxischen Substanzen sowie das Burning Mouth Syndrome verantwortlich gemacht (Hummel et al., 2011; Mott et al., 1993). Daneben zählen aber auch Stoffwechselstörungen, Tumore, Bulimie, Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Nieren, genetische Störungen sowie mangelnde Mundhygiene, aber auch eine übermäßige Anwendung von Mundwasser zu den möglichen Ursachen von Schmeckstörungen (DGHNO-KHC, 2016; Landis & Just, 2010). Weitere Faktoren sind Alkohol- und Nikotinabusus sowie orale Infektionen, wie die *Candida albicans* Infektion (Peregrin, 2006).

Zentral-nervöse Schädigungen können durch ZNS-Läsionen, wie Traumata, Tumore, MS, Infarkte oder durch neurodegenerative ZNS Erkrankungen zu Schmeckstörungen führen (Landis & Lacroix, 2006; Onoda et al., 2012). Zur Schädigung peripherer Nerven, so Läsionen der Hirnnerven VII, IX, X, kann es bei/nach Operationen der Ohren, einer Tonsillektomie, Tumoren und Neck dissections, Schädelbasisfrakturen, Neuritiden oder Karotidisdissektionen, aber auch medikamentös bedingt, kommen (Dahlslett et al., 2012; DGHNO-KHC, 2016).

Die genauen Mechanismen der Chemotherapie-induzierten Dysgeusie sind nach wie vor unklar. Durch die direkte toxische Wirkung von Chemotherapeutika oder neurotoxische Effekte der Chemotherapie könnte jedoch eine Hemmung der Proliferation und Differenzierung der Zellen in den Geschmacksknospen Ursache einer Schmeckstörung sein. Außerdem führen Chemotherapeutika durch eine Chelatbildung zu einem Zinkmangel, welcher ebenfalls zur Ätiologie der Dysgeusie beitragen kann (Ito et al., 2022).

Bei alleiniger Strahlentherapie kann durch direkte Schädigungen eine Störung des Geschmackssinnes hervorgerufen werden (Mirza et al., 2008; Sandow et al., 2006).

Hierbei kommt es zu Fibrosierungen und/oder Nekrosen der Speicheldrüsen und peripheren Schmeckorgane, wobei sich Letzteres meist innerhalb eines halben Jahres erholt (Rothwell, 1987; Seikaly et al., 2004). Mundtrockenheit und Nekrosen der Speicheldrüsen persistieren hingegen (Alexander et al., 1998). Infolge einer kombinierten Radiochemotherapie potenzieren sich die schleimhauttoxischen und bestrahlungsinduzierten Schäden, jedoch bilden sich diese nach 6 Monaten zurück (Landis & Just, 2010). Hyposalivation kann Auswirkungen auf den Geschmack haben, da der Speichel die Nahrungspartikel auflöst und diese an den Rezeptoren präsentiert werden. Die Auswirkungen eines reduzierten Speichelflusses auf den Geschmack mit dem Fokus auf Krebspatienten sind in der Literatur jedoch nicht eindeutig geklärt (Epstein & Barasch, 2010).

Das Burning Mouth Syndrome (BMS) geht mit Schleimhautbrennen der Mundhöhle einher, wobei keine Schleimhautveränderungen vorliegen und kann Monate bis mehrere Jahre andauern (Eliav et al., 2007; McMillan et al., 2016). Mehr als zwei Drittel der Betroffenen berichten über ein mit dem brennenden Gefühl einhergehendes verändertes Geschmackempfinden, einer Dysgeusie, in Form eines spontan auftretenden Metallgeschmackes (Femiano, 2004; Femiano et al., 2008).

Die Ursache des BMS ist bisher nicht genau bekannt. Ein Konsens zeichnet sich jedoch darüber ab, dass bei einem Großteil der Patienten eine neuropathische Erkrankung ursächlich ist, der eine periphere, zentrale oder kombinierte Funktionsstörung des Nervensystems zugrunde liegt (Klein et al., 2020). So kamen Eliav *et al.* in einer Studie zu der Schlussfolgerung, dass zum Beispiel eine Funktionsstörung der Chorda tympani,

einem gemischten Nervenast des Nervus facialis (VII), zum neuropathischen Schmerz im Sinne eines BMS führt (Eliav et al., 2007).

Außerdem kann eine Vielzahl von Medikamenten Störungen des Geschmackssinnes hervorrufen, wobei bisher wenig Kenntnis über die genauen Schädigungsmechanismen existiert (Doty et al., 2008; Douglass & Heckman, 2010). Es ist jedoch naheliegend, dass Medikamente mit antisalvatorischer Wirkungsweise, wie trizyklische Antidepressiva mit anticholinerger Wirkung, sowie Medikamente, die die Mundschleimhaut schädigen, mit Geschmacksstörungen in Verbindung stehen (DGHNO-KHC, 2016). Auch Krebs-Chemotherapeutika können Ursache einer Dysgeusie sein, indem ein metallischer oder „chemischer“ Geschmack wahrzunehmen ist, zusammenhängend mit der Absonderung des Medikaments im Speichel. Aufgrund der Schädigung der Geschmacksknospen kann die Dysgeusie aber auch nach Absetzen des Medikaments fortbestehen (Epstein & Barasch, 2010).

Die häufigste Stoffwechselstörung, die mit verschiedenen oralen Auswirkungen assoziiert ist wie Schmeckstörungen, Xerostomie, Sialose, lokale Infektionen, ist der Diabetes mellitus (Lamey et al., 1992). Die mit einer Gastrektomie einhergehende Hunter-Glossitis, Defizite an Vitamin B12 sowie B6, Kupfer und Zink können ebenso eine Ursache darstellen, wie die atrophische Gastritis bei perniziöser Anämie (DGHNO-KHC, 2016). Das Sjögren-Syndrom, eine Autoimmunkrankheit, assoziiert mit einer Xerostomie und Keratokonjunktivitis, zeigte in einer Studie von Al-Ezzi *et al.* einen negativen Einfluss auf Geschmacks- und Geruchswahrnehmung und einer damit einhergehenden Minderung der Lebensqualität (Al-Ezzi et al., 2017).

Obwohl die Veränderung und Störung des Geschmacks als Folge einer Ösophagektomie bei Speiseröhrenkrebs bekannt ist, zeigt sich in der Literatur nur eine spärliche Auseinandersetzung mit dem Thema.

1.12 Ursachen von Störungen des Riechvermögens

Riechstörungen bzw. Dysosmien werden in qualitative, beruhend auf veränderter, verfälschter oder halluzinatorischer Geruchswahrnehmung, und quantitativen Veränderungen des Riechvermögens im Sinne einer verstärkten (Hyperosmie), verminderten (Hyposmie) oder gar völlig aussetzenden (Anosmie) Wahrnehmung unterteilt (DGHNO-KHC, 2016). Die häufigsten Ursachen einer Riechstörung stellen mit 72% sinunasale Erkrankungen dar, bei denen das olfaktorische System in Mitleidenschaft gezogen wird. Pathophysiologisch kommt es durch entzündliche Veränderungen und/oder Störungen der konduktorischen Prozesse zu einer negativen Beeinflussung des olfaktorischen Epithels. Hierbei sind 53% durch Entzündungen der Nase bzw. Nasennebenhöhlen, insbesondere die chronische Rhinosinusitis sowie

Polyposis nasi et sinuum, und 19% durch respiratorische Störungen bedingt. Darüber hinaus treten postvirale Riechstörungen, gefolgt von idiopathischen, posttraumatischen, iatrogenen, toxischen und angeborenen Ursachen auf, welche allesamt zu den nicht-sinunasalen Dysosmien zählen (Damm et al., 2004; DGHNO-KHC, 2016).

1.13 Diagnostik und Therapie von Geschmacks- und Geruchsstörungen

Zur Basisdiagnostik bei Dysgeusien gehören die allgemeine und spezielle Anamnese, ein HNO-Status, die Endoskopie der Nase/Nasopharynx, die Lupenlaryngoskopie, die Palpation der Zunge, eine orientierende Riechprüfung und differenzierte quantitative Bestimmung des Schmeckvermögens. Es gibt verschiedene Methoden zur Messung des Geschmackssinnes. Hierzu zählen die Elektrogustometrie, der „Full-Mouth-Test“, Schmeckstreifen/ „Taste Stripes“, Schmecktabletten/ „Taste tables“ sowie Tropfentest/ „three drop test“. Im Einzelfall können weiterführende diagnostische Maßnahmen herangezogen werden, wie bildgebende Verfahren, Sialometrie, Bestimmung der Geschmacksknospenanzahl, Vitamin A und B12, Zink, Eisen, Kreatinin, der Blutzucker und ggf. die Virusserologie (DGHNO-KHC, 2016).

In aller Regel richtet sich die Therapie von Dysgeusien nach der Ursache. Eine sachkundige und ausführliche Beratung der betroffenen Personen stellt jedoch einen wichtigen Teil der Therapie dar. So ist eine Ernährungsberatung insbesondere bei Gewichtsverlusten aufgrund von Schmeckstörungen von großer Relevanz. In einer Studie von Ponticelli *et al.* konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der reduzierten HRQL bei Vorliegen einer Dysgeusie chemotherapeutisch behandelter Krebs-Patienten feststellen, wobei sich durch die Verbesserung der Kommunikation und Information dieser eine positive Auswirkung auf die Lebensqualität zeigt (Ponticelli et al., 2017). Unterstützende Maßnahmen wie Stimulation der Restfunktion durch verstärktes Würzen, Noxenelimination sowie Speichelstimulation werden in der Leitlinie ebenfalls aufgeführt. Bei Medikamentennebenwirkungen sollte, sofern medizinisch möglich, ein Wechsel/Ersatz oder Absetzen stattfinden (DGHNO-KHC, 2016). Chirurgisch durchtrennte und nicht rekonstruierte Nerven weisen eine geringe Regenerationswahrscheinlichkeit auf. Ein großes Problem stellen qualitative Schmeckstörungen dar, für die bis heute keine kausale Therapie bekannt ist (Landis & Just, 2010). Liegt aufgrund einer Grunderkrankung eine Dysgeusie vor, sollte nach Diagnosesicherung deren interdisziplinäre Therapie erfolgen, wobei nach Einleitung/Optimierung dieser häufig Besserungen eintreten (DGHNO-KHC, 2016)

Eine Strahlentherapie führt zu einer temporären Hypogeusie, insbesondere für bitter und salzig, bishin zur Ageusie. Diese ist etwa 2 Monate danach am ausgeprägtesten, kann jedoch auch 1-2 Jahre anhalten (Welge-Lüssen, 2005). In einer Studie von Büntzel *et al.*

fürhte die simultane Gabe von Amifostin bei RCT zu weniger ausgeprägten akuten Nebenwirkungen wie Mukositis, Xerostomie und Hypogeusie (Büntzel et al., 1998).

Bei vorliegender Dysosmie wird ebenfalls eine Anamnese mit Erfassung des zeitlichen Auftretens der Riechstörung, die vollständige Untersuchung von Kopf/Hals mit nasaler Endoskopie, eine olfaktorische und gustatorische Untersuchung mit validierten Testverfahren, wie den sog. „sniffin´sticks“ und ggf. eine weiterführende Diagnostik (z.B. Schädel-MRT) (Speth et al., 2022).

Die Therapie von Riechstörungen besteht insbesondere aus einer guten Patientenberatung. Hierbei wird ein Fokus auf fehlende Sicherheitsaspekte, wie die verlorene Wahrnehmung von verdorbenem Essen, Brandrauche und austretendem Gas gelegt. Aber auch die soziale und hygienische Komponente sollte thematisiert werden. Zusätzlich kommen neben Karenzmaßnahmen von z.B. Medikamenten und Noxen vorwiegend konservative Behandlungen, wie Riechtraining, pharmakologische Therapien oder auch Akupunktur zum Einsatz. Liegen sinunasale Grunderkrankungen vor, wird ein Fokus auf chirurgische Maßnahmen gelegt (DGHNO-KHC, 2016).

Da die Bandbreite der verschiedenen Verfahren zur Diagnostik und Therapie groß ist, sollte die aktuell verfügbare S2k-Leitlinie zu Riech- und Geschmacksstörungen der DGHNO-KHC aus dem Jahr 2016 für weitere Informationen herangezogen werden. Der obige Abschnitt dient daher als kurzer Überblick.

1.14 Zielsetzung und Hypothese

Wie bereits aufgegriffen, ist die aktuelle Studienlage nicht eindeutig und es liegen wenige Daten mit Fokus auf gustatorische Veränderungen nach karzinom-bedingter Ösophagektomie vor. Während die Mehrheit der Patienten mit veränderter Geschmackswahrnehmung, die in HRQL-Fragebögen angegeben werden, nach einiger Zeit wieder regenerieren, gibt es einzelne Fälle, bei denen die Dysgeusie darüber hinausgeht und möglicherweise lebenslang andauert.

Vor diesem Hintergrund liegen der hier durchgeführten Studie folgende Hypothesen zugrunde:

1. Patienten mit karzinombedingter Speiseröhrenresektion zeigen noch 2-4 Jahre nach erfolgter Operation vermehrt Störungen des Schmeckvermögens
2. Die subjektive Wahrnehmung des eigenen Schmeckvermögens fällt besser aus als die objektive Messung

Außerdem stellt sich die Frage, ob ein multimodales Konzept mit neo-/adjuvanter Chemo- und/oder Strahlentherapie, das Rauchen und die Anastomoseninsuffizienz als

häufige postoperative Komplikation sowie die präoperativ bestimmte ASA-Klassifikation eines Patienten einen Einfluss auf die Ergebnisse der objektiven Messung des Schmeckvermögens 2-4 Jahre nach erfolgter Behandlung hat.

Ein größeres Wissen über diese Zusammenhänge kann die präoperative Aufklärung verbessern und die Belastung durch unerwartete postoperative Komplikationen reduzieren.

2 Material und Methoden

Bei der Studie handelte sich um eine retrospektive Querschnitts-Fall-Kontroll-Studie. Der Studienzeitraum erstreckte sich von März 2022 bis Mai 2022.

Es wurden n=23 operierte Patienten aus der UKE-Datenbank mit Erfüllung der Aufnahmekriterien untersucht und n=20 gesunde Probanden aus einer bestehenden Studie als Kontrollgruppe herangezogen. Genauere Informationen sind folgenden Kapiteln zu entnehmen.

2.1 Gesamtkonzept

Die Patienten mit in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erfolgter Ösophagusresektion in Folge eines Magen- oder Ösophaguskarzinoms erhielten eine Anfrage zur Teilnahme an der Studie. Die Daten der gesunden Kontrollgruppe konnten aufgrund identischer Datenerhebung der „TASTE – bariatric surgery Studie“ von 2018-2019 übernommen werden. Die Studie, bestehend aus einem Fragebogen sowie standardisiertem Geschmackstest zur Ermittlung der objektiven Geschmackswahrnehmung, wurde nach telefonischer Einwilligung und Terminvereinbarung durchgeführt.

2.2 Patientenselektion

An der Studie konnten Patienten mit folgenden Einschlusskriterien teilnehmen:

1. Patient/Patientin mit im Zeitraum von 2018-2020 am UKE durchgeführter chirurgischer Intervention eines Ösophagus- oder Magenkarzinoms jeglicher Entität
2. Erfolgte Nachsorge am UKE
3. Alter \geq 18 Jahre
4. Telefonisches Einverständnis

An der Studie konnten Patienten mit folgenden Ausschlusskriterien nicht teilnehmen:

1. Patienten mit Demenz oder dementiellem Syndrom

2. Patienten ohne anamnestischen Hinweis auf eine Tumorgeschichte und stattgehabter Operation am UKE

2.3 Rekrutierung und Raumorganisation

Die Patientenrekrutierung erfolgte durch Recherche in der UKE-Datenbank „Soarian“ und telefonischer Kontaktaufnahme zur Einholung des mündlichen Einverständnisses und einer Terminvereinbarung. Die Datenerhebung fand je nach Möglichkeit und Bereitswilligkeit der Patienten in einem freien Behandlungsraum auf der Station der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf oder im Sinne eines Hausbesuches statt.

2.4 Materialien

Wissenschaftliche Grundlage für die Studie stellten dar:

1. ein Fragebogen zu Geschmacks- und Geruchswahrnehmungsveränderungen nach Speiseröhren- und Magenoperationen. Hierbei handelte es sich um eine eigenständige Modifikation eines Anamnesebogens zu Geruchs- und Geschmacksstörungen nach Prof. Dr. Hummel (*siehe Anhang 1, S. 61-62*).
2. ein validierter Geschmackstest mittels „ODOFIN Taste Strips“ in den Geschmacksqualitäten „süß“, „salzig“, „sauer“ und „bitter“ inklusive Anleitung und Auswertungsbogen (Produzent: Burghart Messtechnik; Tinsdaler Weg 175; D – 22880 Wedel)

2.4.1 Ablauf

Mit allen Probanden wurden der Fragebogen beantwortet und die Geschmackstests in meinem Beisein durchgeführt. Die Geschmacksqualitäten wurden in jeder der vier Konzentrationsstufen nach dem Zufallsprinzip angewandt. Nach jeder Verabreichung eines Streifens wurde der Mund zur Neutralisierung mit Wasser ausgespült.

2.4.2 Fragebogen

Der modifizierte Fragebogen nach Prof. Dr. Hummel (*siehe Anhang 1, S. 61-62*) diente einer subjektiven Geschmacks- und Geruchswahrnehmungs-Darlegung der Studienteilnehmenden.

2.4.3 Validierter „Taste Strips“ Geschmackstest

Mithilfe der „ODOFIN Taste-Strips“ Schmeckstreifen von Burghart (Artikel-Nr.: LA-13-00314, PZN: 17975303) (*siehe Anhang 2, S. 63-64*), einer validierten

Untersuchungsmethode, entwickelt von Mueller et al., konnten objektivierbare Daten erhoben und ein Screening-Geschmackstest durchgeführt werden (Mueller et al., 2003). Es handelte sich um getränkte Papierstreifen in jeweils vier unterschiedlichen Konzentrationen der vier Geschmacksqualitäten „süß“, „salzig“, „sauer“ und „bitter“ sowie neutrale Streifen zur Kontrolle. Durch Auflegen der Taste Strips auf die Zunge und Schließen des Mundes konnte eine Überprüfung des Ganzmund-Schmeckvermögens durchgeführt werden. Die Probanden sollten sich jeweils zwischen süß, sauer, salzig und bitter entscheiden (forced choice). Zur Neutralisierung zwischen den Darbietungen der verschiedenen Streifen stand den Patienten stilles, gefiltertes Wasser zur Verfügung. Für jede Geschmacksqualität konnten 0-4 Punkte erzielt werden. Nach Absolvierung der Testung wurde ein Taste Score (0-16) errechnet. So konnten Schmeckstörungen im Sinne einer Dys-, Hyp- oder Ageusie sowohl für die einzelnen Qualitäten und im Gesamten identifiziert werden. Die Reihenfolge der dargereichten Schmeckstreifen erfolgte randomisiert.

2.4.4 Erfassung krankheitsbezogener und demographischer Parameter

Demographische sowie krankheitsbezogene Parameter wie Alter, Größe, Gewicht, Daten zu Tumor- und Begleiterkrankungen wurden aus der digitalen Patientenakte „Soarian“ erfasst.

2.5 Kontrollkollektiv

Das gesunde Kontrollkollektiv (n=20 Probanden) wurde der „TASTE – bariatric surgery Studie“ von 2018-2019 entnommen. Bei dieser Studie wurden Patienten mit morbidem Adipositas und geplanter bariatrischer Operation randomisiert in eine Interventions- bzw. Kontrollgruppe eingeteilt. Somit handelte es sich um Probanden, bei welchen es keinen anamnestischen Hinweis auf eine Tumorerkrankung im gastroösophagealen Bereich gab.

Bei der Studie durchliefen alle Probanden ein Baseline Assessment (T0) mit verschiedenen Fragebögen sowie den standardisierten Geschmackstest. Die Interventionsgruppe erhielt in Woche 0 (vor der OP) und Woche 1 (3 Tage post operationem) eine individuelle Ernährungsberatung sowie ein individuelles Geruchs- und Geschmackstraining. Das Kontrollkollektiv erhielt hingegen nur eine obligatorische Ernährungsberatung durch Diätassistenten der Gastronomie des UKE. 12 Wochen nach der Operation fand ein Abschluss Assessment (T1) statt, bei welchem alle Probanden analog zum Baseline Assessment getestet wurden.

Für unsere Studie wurden die Daten des Abschluss Assessments des Kontrollkollektives verwendet. Hierbei konnten die überschneidenden Punkte des Anamnesebogens zu subjektiver Geschmacks- und Geruchswahrnehmung nach Prof. Dr. Hummel (siehe

Anhang 1, S. 61-62), die Ergebnisse des validierten Geschmackstests „Taste Strips“ (siehe Anhang 2, S. 63-64) sowie die demographischen und krankheitsbezogenen Parameter, ebenfalls aus der Patientenakte „Soarian“ stammend, übernommen werden.

2.6 Auswertung

Mit dem Programm Microsoft Excel 2018 wurden sämtliche Daten in einer Tabelle dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 29 (deutsche Version) für Windows und dem Pearson-Chi-Quadrat-Test. Die oben genannten Programme dienten außerdem der Erstellung von Diagrammen und Tabellen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In die Studie wurden insgesamt 23 Probanden (Patientengruppe = PG) aus der Datenbank zu Ösophaguskarzinom Patienten der Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eingeschlossen. Zusätzlich konnten aus einer vorher durchgeführten Adipositas-Studie Daten von 20 Patienten für eine gesunde Kontrollgruppe (KG), wie oben beschrieben, übernommen werden. Der Anteil männlicher Probanden war im Patientenkollektiv wesentlich höher, als im Kontrollkollektiv (PG: 82,6% bzw. KG: 28%).

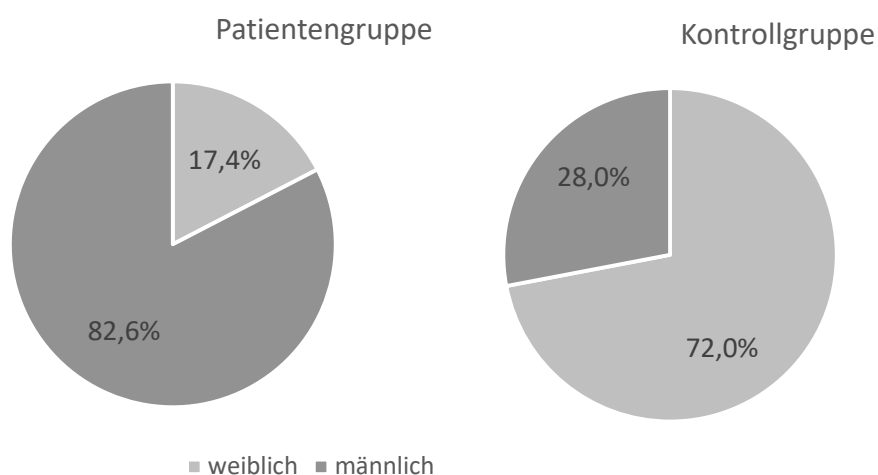


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der Patienten- und Kontrollgruppe. Patientengruppe: n = 23. Kontrollgruppe: n = 20

Das durchschnittliche Alter der Patientengruppe lag bei 65 ± 9 Jahren und somit 19 Jahre über dem der Kontrollgruppe (46 ± 10 Jahre). Die Kontrollgruppe wies typische Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen, wie Gicht, Hyperurikämie, Rheuma und

orthopädische Erkrankungen, auf. Daneben wurden Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Fettstoffwechselerkrankungen festgestellt.

Beim Patientenkollektiv lagen vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie vorherige Operationen im Gastrointestinaltrakt vor. Bei allen Patienten wurde die Ivor-Lewis-Operationstechnik angewandt und ein Magenconduit durchgeführt. 17,4% der Patienten wiesen ein Plattenepithelkarzinom vor. Häufiger wurde ein Adenokarzinom diagnostiziert (73,9%). Ein mesenchymaler Tumor sowie ein gastrointestinaler Stromatumor wurden bei jeweils einem Patienten festgestellt.

Gemäß der Siewert-Klassifikation wurden die Adenokarzinome des Ösophagogastralen Übergangs in Typ I-III AEG unterteilt. Lag das Tumorzentrum ein bis fünf Zentimeter oberhalb der Z-Linie, handelte es sich um einen Typ I AEG Tumor (21,7%). Befand sich das Tumorzentrum einen oberhalb bis zwei Zentimeter unterhalb der Z-Linie, wurde ein AEG II Tumor festgelegt (26,1%). Die Patienten wurden außerdem mithilfe der von der American Society of Anaesthesiologists (ASA) vorgeschlagenen Klassifikation nach ihrem körperlichen Zustand eingeteilt. Mit leichten Allgemeinerkrankungen wurden 9 Patienten in ASA II eingeordnet (39,1%). 13 Patienten wiesen schwere Allgemeinerkrankungen vor, sodass diese der ASA III zugeordnet wurden (56,5%). ASA IV spiegelt Patienten dar, die unter schweren Allgemeinerkrankungen und ständiger Lebensbedrohung leiden. 1 Patient wurde dieser Klasse zugeordnet (4,3%).

Postoperativ wurden insbesondere eine Anastomoseninsuffizienz als häufig vorkommende Komplikation bei insgesamt 34,7% (Typ II : 30,4% , Typ III : 4,3%) der Patienten festgestellt. Weitere gesundheitsbezogene Patientencharakteristika zeigen die *Tabelle 4 und 5*.

Tabelle 4: Vergleich Patienten- und Kontrollgruppe: Patientencharakteristika (Alter, Größe, Geschlecht, Fumatorium)

Alter (in Jahren)	Patientenkollektiv	MW	65
		SD	9
	Kontrollgruppe	MW	46
		SD	10
Größe (in cm)	Patientenkollektiv	MW	179
		SD	9
	Kontrollgruppe	MW	171
		SD	8
Geschlecht (in %)	Patientenkollektiv	weiblich	17,4
		männlich	82,6
	Kontrollgruppe	weiblich	72
		männlich	28
Fumatorium (in %)	Patientenkollektiv	Raucher	17,4
		Ex-Raucher	60,9
	Kontrollgruppe	Raucher	14,3
		Ex-Raucher	4,8

Anmerkungen: Patientengruppe: n = 23. Kontrollgruppe: n = 20. MW = Mittelwert.

SD = Standardabweichung.

Tabelle 5: Gesundheitsbezogene Patientencharakteristika

		Häufigkeit n= 23	Prozent %
ASA Klassifikation	II	9	39,1
	III	13	56,5
	IV	1	4,3
Frühere bösartige Erkrankungen		5	21,7
Ösophagus-Karzinom		20	87
Entität	Adenokarzinom	17	73,9
	Plattenepithelkarzinom	4	17,4
	Gastrointestinaler Stromatumor	1	4,3
	Mesenchymaler Tumor	1	4,3
Adenokarzinom des Ösophago-gastralen Übergangs: Siewert-Klassifikation	AEG I	5	21,7
	AEG II	6	26,1
UICC Stadium	I	7	30,4
	II	4	17,4
	III	6	26,1
	Keine Angabe	6	26
Operationstechnik	Ivor Lewis	23	100
Magen-Conduit		23	100
Anastomosentechnik	Circular stapler	19	82,6
	Linear stapler	1	4,3
	OrVil	3	13,0
Anastomoseninsuffizienz	Typ II	7	30,4
	Typ III	1	4,3
Chylusfistel	Typ I	1	4,3
Bluttransfusion		1	4,3
Multiples Organversagen		1	4,3
Diabetes		3	13,0
Atemwegserkrankungen		2	8,7
Herzkreislaufkrankungen		8	34,8
Lebererkrankungen		1	4,3
Vorherige OP im GIT		10	43,3
Vorherige OP im ZNS		1	4,3
C2 – Abusus		3	13,0

Tabelle 6: Multimodale Therapiekonzepte

	Häufigkeit (n=23)	Prozent (%)
Neoadjuvante Radiotherapie	6	26,1
Neoadjuvante Chemotherapie	11	47,8
Adjuvante Radiotherapie	1	4,3
Adjuvante Chemotherapie	6	26,1

3.2 Geschmackstest mit Schmeckstreifen „Taste Strips“

3.2.1 Vergleich Ergebnisse Patienten- und Kontrollgruppe

Mithilfe der Taste Strips konnte eine objektivierbare Einordnung des Schmeckvermögens der Probanden erfolgen. Je Qualität konnten dabei 0-4 Punkte und insgesamt 0-16 Punkte erreicht werden. Die gesunde Kontrollgruppe erzielte eine höhere mittlere Gesamtpunktzahl mit $10,8 \pm 3,3$ Punkten, als das Patientenkollektiv mit $8,9 \pm 2,7$ Punkten. Aufgrund der niedrigeren erreichten Punktzahlen waren im Patientenkollektiv letztlich 14,1 % mehr Beeinträchtigungen des Schmeckvermögens (Taste Score ≤ 8 Punkte) vorhanden als im Kontrollkollektiv (PG: 39,1% ; KG: 25,0%). Ein statistisch signifikanter Unterschied lag jedoch nicht vor ($p > 0,05$). Zur Veranschaulichung der Ergebnisse dienen die *Tabelle 7* und *8* sowie *Abbildung 4*.

Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte des Geschmackstests im Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe

		Patientenkollektiv (n = 23)	Kontrollgruppe (n = 20)	p-Wert
Taste Score	MW	8,9	10,8	0,478
	SD	2,7	3,3	

Anmerkungen: MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Statistischer Test: Chi². Maximaler Taste Score = 16 Punkte.

Tabelle 8: Vergleich des relativen Anteils im Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe mit und ohne Geschmacksbeeinträchtigung

Geschmacksbeeinträchtigung (0-8 Punkte)	Patientenkollektiv (n = 23)	39,1%
--	--------------------------------	-------

	Kontrollgruppe (n = 20)	25,0%
Keine Geschmacksbeeinträchtigung (9-16 Punkte)	Patientenkollektiv (n = 23)	60,9%
	Kontrollgruppe (n = 20)	75,0%

Anmerkungen: : $\chi^2 = 0,972$, $p = 0,323$. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Statistischer Test: χ^2 .

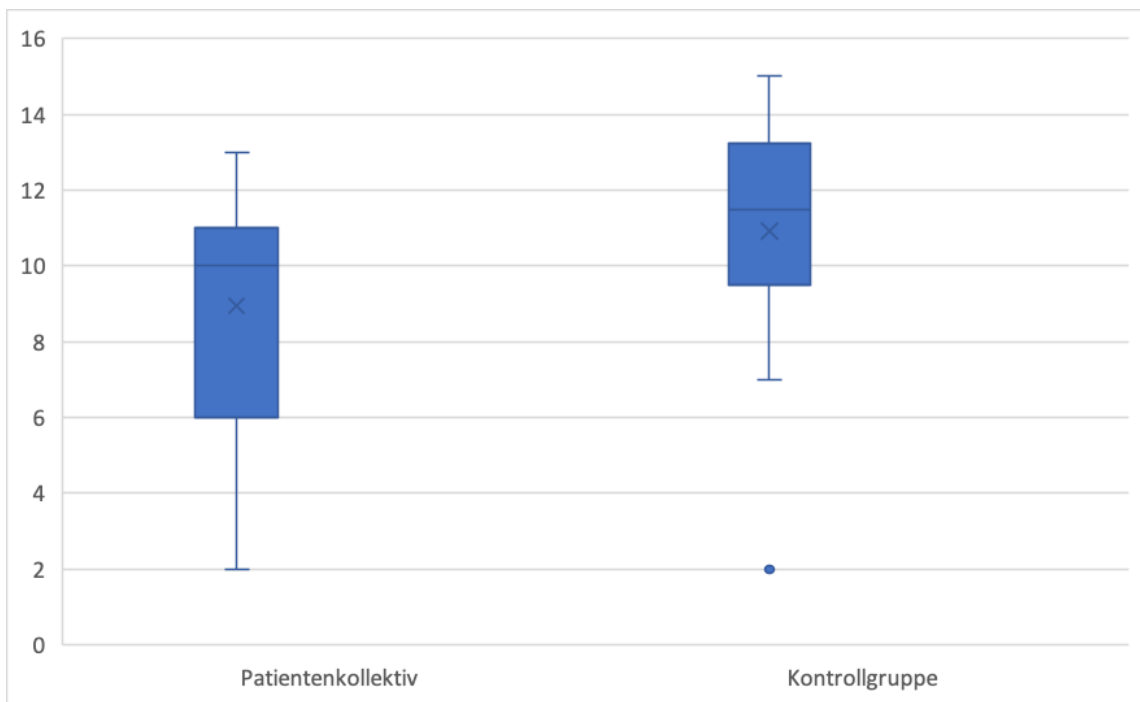


Abbildung 4: Boxplot: Vergleich der Mittelwerte des Geschmackstests des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe. Maximaler Taste Score = 16 Punkte. X = Mittelwert.

Das Vorliegen einer Geschmacksbeeinträchtigung ergab im Vergleich des Patienten- mit dem Kontrollkollektiv keinen statistisch signifikanten Wert ($p > 0,05$).

Die folgende *Tabelle 9* zeigt den Vergleich der beiden Gruppen und erreichten Punkte für die objektive Erkennung der verschiedenen Geschmacksqualitäten. Hierbei konnten je Qualität maximal 4 Punkte erreicht werden.

Sowohl die Probanden des Patientenkollektivs, als auch die der Kontrollgruppe identifizierten die Geschmacksqualität „süß“ mit $3,1 \pm 1,1$ Punkten bzw. $3,4 \pm 1,0$ Punkten am Besten. Während im Patientenkollektiv „salzig“ mit $1,6 \pm 0,9$ Punkten am schlechtesten erkannt wurde, schnitt die Kontrollgruppe in der Qualität „bitter“ mit $2,4 \pm 1,5$ Punkten am schlechtesten ab. Bei den drei Qualitäten „süß“, „sauer“ und „salzig“ wurden in der Kontrollgruppe durchschnittlich bessere Ergebnisse erzielt. Dabei konnte

sowohl für „sauer“ ($p < 0,05$) als auch „salzig“ ($p < 0,05$) eine statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 9: Vergleich der erreichten Punktzahlen der einzelnen Geschmacksqualitäten von Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

		Patientenkollektiv (n = 23)	Kontrollgruppe (n = 20)	p-Wert
süß	MW	3,1	3,4	0,635
	SD	1,1	1,0	
sauer	MW	1,9	2,5	0,017
	SD	0,8	1,3	
salzig	MW	1,6	2,6	0,034
	SD	0,9	0,6	
bitter	MW	2,6	2,4	0,14
	SD	1,2	1,5	

Anmerkungen: MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung. Maximal erreichbare Punkte je Geschmacksqualität = 4 Punkte. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt signifikante Korrelationen der fragten Parameter innerhalb der Gruppe. Statistischer Test: Chi²

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Zuordnung der Ergebnisse des Patientenkollektivs in Normo-, Hypo- und Parageusie. Hierbei fällt auf, dass die objektive Erkennung der Qualität „salzig“ bei nahezu der Hälfte des Patientenkollektivs (47,8%) so weit reduziert ist, dass diese einer Hypogeusie entspricht.

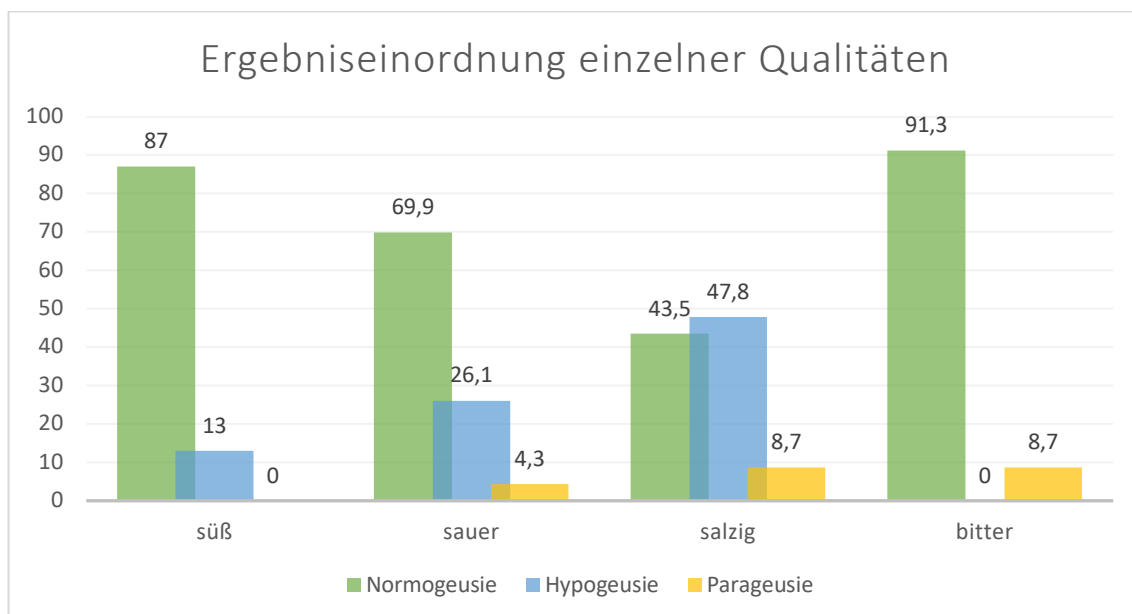


Abbildung 5: Patientenkollektiv n = 23. Relative Verteilung und Einordnung der Ergebnisse des Taste-Scores einzelner Geschmacksqualitäten.

Im Folgenden wurde mithilfe des Pearson-Chi-Quadrat-Tests auf eine statistische Korrelation zwischen „Geschmacksbeeinträchtigung“ / „keine

Geschmacksbeeinträchtigung“ und den jeweils unten aufgeführten kategorischen Variablen geprüft.

Für das Patientenkollektiv konnte für keinen der untersuchten Parameter ein statistisch signifikanter Einfluss und dem Auftreten einer Geschmacksbeeinträchtigung nachgewiesen werden.

3.2.2 Korrelation zwischen objektiver Geschmackswahrnehmung und Fumatorium des Patientenkollektivs

Bei der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen dem Rauchverhalten der Patienten und der Geschmackswahrnehmung konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (p-Wert= 0,59). Ex-Raucher, Raucher und Nicht-Raucher zeigten keinen Unterschied in Bezug auf das Vorhandensein einer objektiv nachgewiesenen Geschmacksbeeinträchtigung.

Tabelle 10: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs und dem Fumatorium

		Fumatorium				p-Wert
		Nicht-Raucher	Ex-Raucher	Raucher	Gesamt	
Geschmacksbeeinträchtigung	ja	4	8	2	14	0,592
	nein	1	6	2	9	
Gesamt		5	14	4	23	

Anmerkungen: $\chi^2 = 1,048$, $p = 0,592$, $n = 23$. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt signifikante Korrelationen der gefragten Parameter innerhalb der Gruppe. Statistischer Test: χ^2 .

3.2.3 Korrelation zwischen objektiver Geschmackswahrnehmung und adjuvanter Therapie-Verfahren des Patientenkollektivs

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Geschmacksbeeinträchtigung nach angewandter adjuvanter Therapie gefunden. Adjuvante und neoadjuvante Radio- und Chemotherapie haben somit 2-4 Jahre postoperativ keinen signifikanten Einfluss auf die objektive Geschmackswahrnehmung. Die Ergebnisse sind in den folgenden *Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14* dargestellt.

Tabelle 11: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs mit adjuvanter Chemotherapie

		Adjuvante Chemotherapie		Gesamt	p-Wert
		ja	nein		
Geschmacksbeeinträchtigung	ja	3	11	14	0,526
	nein	3	6	9	
Gesamt		6	17	23	

Anmerkungen: $\chi^2 = 0,403$, $p = 0,526$, $n = 23$. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt signifikante Korrelationen der gefragten Parameter innerhalb der Gruppe. Statistischer Test: χ^2 .

Tabelle 12: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs mit adjuvanter Radiotherapie

		Adjuvante Radiotherapie		Gesamt	p-Wert
		ja	nein		
Geschmacksbeeinträchtigung	ja	0	14	14	0,202
	nein	1	8	9	
Gesamt		1	22	23	

Anmerkungen: $\chi^2 = 1,626$, $p = 0,202$, $n = 23$. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt signifikante Korrelationen der gefragten Parameter innerhalb der Gruppe. Statistischer Test: χ^2 .

Tabelle 13: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs mit neoadjuvanter Chemotherapie

		neoadjuvante Chemotherapie		Gesamt	p-Wert
		ja	nein		
Geschmacksbeeinträchtigung	ja	6	8	14	0,552
	nein	5	4	9	
Gesamt		11	12	23	

Anmerkungen: $\chi^2 = 0,354$, $p = 0,552$, $n = 23$. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt signifikante Korrelationen der gefragten Parameter innerhalb der Gruppe. Statistischer Test: χ^2 .

Tabelle 14: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs mit neoadjuvanter Radiotherapie

		neoadjuvante Radiotherapie		Gesamt	p-Wert
		ja	nein		
Geschmacksbeeinträchtigung	ja	4	10	14	0,735
	nein	2	7	9	
Gesamt		6	12	23	

Anmerkungen: $\chi^2 = 0,115$, $p = 0,735$, $n = 23$. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt signifikante Korrelationen der gefragten Parameter innerhalb der Gruppe. Statistischer Test: χ^2 .

3.2.4 Korrelation zwischen objektiver Geschmackswahrnehmung und aufgetretener Anastomoseninsuffizienz, ASA-Risikoklassifikation und Mundtrockenheit des Patientenkollektivs

Weder die Anastomoseninsuffizienz als postoperative Komplikation noch die präoperativ bestimmte ASA-Einstufung zeigt statistisch einen signifikanten Einfluss auf die objektive Geschmackswahrnehmung. Auch die von Patienten subjektiv wahrgenommene Mundtrockenheit nimmt statistisch keinen signifikanten Einfluss auf das objektive Schmeckvermögen.

Tabelle 15: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs mit aufgetretener Anastomoseninsuffizienz

		Anastomoseninsuffizienz			Gesamt	p-Wert
		keine	Typ II	Typ III		
Geschmacksbeeinträchtigung	ja	9	4	1	14	0,709
	nein	6	3	0	9	
Gesamt		15	7	1	23	

Anmerkungen: $\chi^2 = 0,688$, $p = 0,709$, $n = 23$. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt signifikante Korrelationen der gefragten Parameter innerhalb der Gruppe. Statistischer Test: χ^2 .

Tabelle 16: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs und vorliegender ASA-Risikoklassifikation

		ASA				Gesamt	p-Wert
		ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV		
Geschmacksbeeinträchtigung	ja	0	4	9	1	14	0,36
	nein	0	5	4	0	9	
Gesamt		0	9	13	1	23	

Anmerkungen: $p = 0,36$, $n = 23$. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt signifikante Korrelationen der gefragten Parameter innerhalb der Gruppe. Statistischer Test: χ^2 .

Tabelle 17: Kategorischer Zusammenhang der subjektiv wahrgenommenen Mundtrockenheit und Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung der Patientengruppe (Prof. Hummels)

		Geschmacksbeeinträchtigung			p-Wert
		ja	nein	Gesamt	
Mundtrockenheit	ja	5	5	10	0,349
	nein	9	4	13	
Gesamt		14	9	23	

Anmerkungen: $p = 0,349$, $n = 23$. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt signifikante Korrelationen der gefragten Parameter innerhalb der Gruppe. Statistischer Test: χ^2 .

3.3 Fragebogen

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden nicht alle Inhalte des Fragebogens, sondern nur die für die Auswertung relevanten Aspekte aufgeführt.

73,9% der Patienten gaben an, kein Problem mit dem feinen Geschmack beim Essen zu haben. Insgesamt vermuteten 66,7% der Patienten, die ein Problem mit dem feinen Geschmack beim Essen nannten, die Ösophagektomie als Ursache. Während 83,3% dieser eine postoperative Verschlechterung mit nachfolgender Verbesserung schilderten, kam es bei einem Patienten zu keiner Verbesserung nach der Operation. 83,3% der Patienten, die ein subjektives „Problem mit dem feinen Geschmack beim Essen“ angaben, fühlten sich dadurch leicht bis moderat beeinträchtigt.

Tabelle 18: Relativer Anteil im Patientenkollektiv mit Begleiterscheinungen (Hummels modifiziert)

COVID-Infektion mit Geschmacks-/Geruchseinschränkung	MW	4,3%
Eingeschränkte Nasendurchgängigkeit	MW	4,3%
Chronische Nasenprobleme	MW	43,5%
Allergien	MW	17,4%
Verstopfte/ trockene Nase	MW	17,4%
Brennen im Mund	MW	13,0%
Mundtrockenheit	MW	43,0%

Anmerkungen: Patientengruppe: n = 23. MW = Mittelwert.

Tabelle 19: Vergleich der subjektiven Geschmacks- und Geruchswahrnehmung der Patienten- und Kontrollgruppe (Prof. Hummels)

		Patientenkollektiv (n = 23)	Kontrollgruppe (n = 20)
Problem mit dem Riechen	ja	4,3%	5,0%
	nein	95,7%	95,0%
Problem mit dem feinen Geschmack beim Essen	ja	26,1%	10,0%
	nein	73,9%	90,0%
Problem mit dem Schmecken	ja	8,7%	10,0%
	nein	91,3%	90,0%

3.4 Korrelation der subjektiven und objektiven Ergebnisse

Die subjektive Einschätzung der Beeinträchtigung fiel bei vielen Patienten besser aus, als die objektive Bewertung mithilfe der „Taste-Stripes“ offenbarte. Ein reduziertes Gesamt-Geschmacksergebnis trat dennoch auch bei Patienten auf, die „kein Problem“ angaben. Weder der feine Geschmack beim Essen (p-Wert = 0,676) noch das allgemeine Schmeckvermögen (p-Wert = 0,937) korrelieren statistisch signifikant mit einem objektiv nachgewiesenen reduzierten Schmeckvermögen.

Tabelle 20: Vergleich der subjektiven Einschätzung des feinen Geschmacks zur objektiven Geschmackswahrnehmung der Patientengruppe (Prof. Hummels)

		Geschmacksbeeinträchtigung			p-Wert
		ja	nein	Gesamt	
Problem mit dem feinen Geschmack beim Essen	ja	3	3	6	0,676
	nein	11	6	17	
Gesamt		14	9	23	

Anmerkungen: $p = 0,676$, $n = 23$. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt signifikante Korrelationen der fragten Parameter innerhalb der Gruppe. Statistischer Test: χ^2 .

Tabelle 21: Vergleich der subjektiven Einschätzung des Schmeckvermögens zur objektiven Geschmackswahrnehmung der Patientengruppe (Prof. Hummels)

		Geschmacksbeeinträchtigung			p-Wert
		ja	nein	Gesamt	
Problem mit dem Schmecken	ja	1	1	2	0,937
	nein	13	8	21	
Gesamt		14	9	23	

Anmerkungen: $p = 0,937$, $n = 23$. Der angegebene p-Wert ($p < 0,05$) zeigt signifikante Korrelationen der fragten Parameter innerhalb der Gruppe. Statistischer Test: χ^2 .

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die zwar bekannte, aber wenig isoliert betrachtete Nebenwirkung „Geschmackswahrnehmungsveränderung nach einer karzinombedingten Ösophagektomie“ zusätzlich zu subjektiven Erhebungen durch objektive Testungen zu untersuchen. Bei der Betrachtung und Einordnung der Ergebnisse sollten sowohl die Grenzen als auch die Stärken der durchgeführten Studie berücksichtigt werden.

4.1 Patientencharakteristika

Allgemeine demographische Parameter, wie das Alter, können Einfluss auf das Schmeckvermögen nehmen und sollten mit der aktuellen Literatur verglichen werden. Das mittlere Alter der Krebspatienten, die an der Studie teilgenommen haben, lag bei 65 ± 9 Jahren und deckte sich sowohl mit dem Durchschnittsalter anderer Studien als auch dem typischen Erkrankungsalter an einem Ösophaguskarzinom von 68 Jahren (RKI ZfKD, 2021).

Das durchschnittliche Alter des gesunden Kontrollkollektivs von 46 ± 10 Jahren stimmte nicht mit dem der Krebspatienten überein, sodass kein Vergleich zu altersgleichen Gesunden vorliegt und die Normwerte aufgrund im jüngeren Alter weniger vorliegender Komorbiditäten mit Einfluss auf das Schmeckvermögen, wie Medikamenteneinnahmen, Hyposalivation bis hin zu Xerostomie, verzerren könnte. Landis et al. stellten im Allgemeinen mithilfe der „Taste Strips“ eine deutliche Abnahme der Geschmacksfunktion mit dem Alter fest (Landis et al., 2009). Ähnliches wies eine Studie zum Einfluss des Alters und Geschlechts Gesunder auf das Schmeckvermögen nach, wobei zwar das Gesamtvermögen, nicht aber die Fähigkeit, zwischen den Geschmacksqualitäten zu differenzieren, abnahm (Wang et al., 2020). So zeigte sich auch in unserer Studie eine insgesamt schwächere Fähigkeit der objektiven Geschmackswahrnehmung im älteren Patientenkollektiv mit sowohl niedrigeren Gesamt-Scores, als auch niedrigeren Scores bei den einzelnen Qualitäten.

Vorwiegend war im Patientenkollektiv das männliche Geschlecht vertreten (4,7:1) und überstieg so die epidemiologischen Daten des RKI zur geschlechtsspezifischen Verteilung von 3:1 (RKI ZfKD, 2021) des Ösophaguskarzinoms.

In der Studie von Harris et al. betrug unter den 45% Betroffenen das Verhältnis von Männern zu Frauen 1,6:1. Ursächlich für die Abweichung vom bekannten Verhältnis könnte eine größere Bereitschaft für medizinische Interventionen bei Frauen sein.

Insgesamt nahmen an der Studie 23 Patienten teil, das Kontrollkollektiv umfasste 20 Probanden.

Andere Studien, die die subjektive Wahrnehmung untersuchten, verfügten im Vergleich über ein deutlich größeres Patientenkollektiv (Derogar & Lagergren, 2012; Harris & Griffin, 2003; Shen et al., 2013). Die begrenzte Teilnehmerzahl betont die Notwendigkeit weiterer Studien.

4.2 Objektive und Subjektive Geschmackswahrnehmung

4.2.1 Methodenkritik

Die verwendeten „Taste Strips“ bieten eine für den klinischen Einsatz gut reproduzierbare

Untersuchungsmethode zur Bewertung des Schmeckvermögens (Mueller et al., 2003). Harris et al. nehmen an, dass der solitäre Kern im ZNS durch vagale Afferenzen der unteren Speiseröhre, des Magens und der Baucheingeweide moduliert werden kann. So könnte es möglich sein, dass es nach distaler Schädigung des N.vagus, welche Teile des Ösophagus innervieren, zu einer übertragenen oder veränderten Empfindung kommt. Auch das Einführen einer Magensonde in der unmittelbar postoperativen Phase könnte zu einem sog. „Platzierungstrauma“ führen. Beides würde sich als reversible

Neurapraxie zeigen (Harris & Griffin, 2003). Unser Studienzeitraum befand sich jedoch nicht unmittelbar nach der Operation, sodass ein Platzierungstrauma als Ursache für ein häufiges Auftreten einer Hypogeusie, insbesondere bei der Qualität „salzig“, unwahrscheinlich scheint.

Eine deutliche Limitation des Studiendesigns stellt die Durchführung der Analysen zu nur einem Zeitpunkt postoperativ dar. Eine präoperative Bewertung, um festzustellen, ob die objektiven Beeinträchtigungen auf die Therapie zurückführbar waren oder bereits vorher bestanden, wäre vorteilhaft.

Hervorgehoben werden kann jedoch, dass in der aktuellen Literatur keine Studien existieren, in denen zusätzlich zur subjektiven Evaluierung eine objektive Untersuchung der Geschmackswahrnehmung bei Ösophagektomie-Patienten vorgenommen wurden. Somit wären weitere Studien zu diesem Thema unter Hinzuziehung objektiver Tests sinnvoll.

Zur Ermittlung der subjektiven Wahrnehmung wurde ein modifizierter Anamnesebogen nach Prof. Dr. Hummel verwendet (*siehe Anhang 1, S. 61-62*).

Andere Studien, bei denen Bezug auf Veränderungen der Geruchs- und Geschmackswahrnehmung nach Ösophagektomie genommen wurde, verwendeten Fragebögen der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs, EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), welche der Beurteilung der Lebensqualität onkologischer Patienten dienen. Hierbei handelt es sich um den sog. EORTC QLQ-C30, sowie den ergänzenden Speiseröhrenkrebs-spezifischen Fragebogen QLQ-OES18 (Derogar et al., 2012; Donohoe et al., 2011; Kauppila et al., 2018; Shen et al., 2013). Jedoch liegt bei den erwähnten Fragebögen sowie Fragestellungen der Studien der Fokus auf die Gesamtheit der Lebensqualität, wovon Geruchs- und Geschmackssinn nur einen Teilaspekt abbilden.

Eine Ausnahme stellt die Studie von Harris et al. dar, die die postoperativen Geschmacks- und Geruchsdefizite nach Krebsoperationen des oberen Gastrointestinaltraktes, Ösophagus- und Magenkarzinom, untersuchten. Den Patienten wurde ein selbst erstellter Fragebogen der Autoren per Post zugesandt, welcher zu unserem Nachteil nicht einsehbar ist. Die Patienten wurden nach postoperativem Verlust von Geschmack und/oder Geruch gefragt. Weitergehend wurde ein Zusammenhang von Defizit des Geschmacks und Art der Operation, postoperativer Komplikation sowie Krebsstadium untersucht (Harris & Griffin, 2003).

Aufgrund der unterschiedlichen Fragebögen und Fragestellungen sind Vergleiche nur eingeschränkt möglich und kritisch zu sehen.

In der vorliegenden Studie wurde sich aufgrund fehlender präoperativ erhobener objektiver sowie subjektiver Daten auf das Erinnerungsvermögen der Probanden

verlassen. Dabei handelt es sich um rein subjektive und damit nicht verlässliche Daten an eine Zeit, die mindestens 2-4 Jahre zurückliegt. Die Wahrnehmung, vor der Operation keinerlei verminderte Schmeckfähigkeit gehabt zu haben, könnte durch Gewöhnungsprozesse bei bereits präoperativ defizitärem Schmeckvermögen zu Informationsverzerrungen geführt haben.

Ähnlich wurde bei Derogar et al. das Fehlen präoperativer Ausgangsmessungen als potenzieller Schwachpunkt bewertet. Es sei jedoch zu beachten, dass die präoperativen Messungen zu diesem Zeitpunkt in hohem Maße durch psychologische Faktoren aufgrund der Tumordiagnose und laufende neoadjuvante Therapieverfahren auf unvorhersehbare und individuelle Weise beeinflusst würde, weshalb als Stellvertreter für echte HRQL-Basisdaten eine Hintergrundpopulation des selben Alters bevorzugt wurde. Die Studie zeigte, dass sich die meisten Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ auf ein Niveau der Normalbevölkerung erholte, sich die HRQL jedoch bei begrenzten Untergruppen verschlechterte. Die Autoren kritisierten jene Studien, welche einen vollständigen Rückgang der HRQL auf Anfangswerte 1-3 Jahre postoperativ mithilfe eines Vergleichs zu präoperativen Ergebnissen der Patienten feststellten, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt von der Krankheit betroffen gewesen seien (Derogar & Lagergren, 2012).

Beachtet man diesen Aspekt bei unserer Studie, so wurde zwar eine gesunde Hintergrundpopulation für den Vergleich herangezogen, jedoch unterschied sich diese, wie oben erwähnt, aufgrund eines durchschnittlich niedrigeren Lebensalters.

4.2.2 Ergebnisse

Ob und inwieweit die Ergebnisse die der Studie zugrunde liegenden Hypothesen bestätigen, dass 2-4 Jahre nach der Operation vermehrt Störungen der Geschmackswahrnehmung auftreten, die subjektive Geschmackswahrnehmung besser ausfällt, als die objektive Testung ergibt und inwiefern sich dies mit aktuellen Studien deckt, soll im Folgenden diskutiert werden.

Die Ergebnisse anderer Studien weisen eine starke Heterogenität auf. Der Großteil befasste sich mit einer Untersuchung der Lebensqualität von Ösophaguskarzinom-Patienten.

Donohoe et al. verglichen die mit dem EORTC QLQ-OES18 bewertete HRQL bei Patienten 70,34 ± 57,38 Monate nach einer erfolgten Ösophagektomie unter anderem mit einer altersgleichen Kohorte aus der Allgemeinbevölkerung und zeigten, dass eine Reihe von Symptomen, wie Schluckstörungen, Reflux und Husten eine deutliche Zunahme im Sinne einer Verschlechterung aufwiesen. Andere Symptome, wie Geschmacksveränderungen, Mundtrockenheit und Schwierigkeiten beim Essen nahmen hingegen signifikant ab (Donohoe et al., 2011). In der Studie von Shen et al.

konnten postoperativ signifikant schlechtere Reflux- und Geschmacks-Scores im Vergleich zur präoperativen Evaluierung festgestellt werden, wobei in dieser Studie nur Patienten mit Typ II oder Typ III AEG-Karzinomen einbezogen wurden. Zwei Jahre postoperativ kam es zu keiner Verbesserung von Schmeckvermögen und Reflux (Shen et al., 2013).

Derogar et al. kamen hingegen zu der Schlussfolgerung, dass sich die HRQL der meisten Patienten auf ein Niveau erhole, welches mit dem der Hintergrundbevölkerung vergleichbar sei und nur in begrenzten Untergruppen von Patienten Verschlechterungen im Laufe der Zeit festzustellen seien. Die Tatsache, dass die HRQL bei einigen Patienten nach einer Ösophagektomie gemindert bleibt, ist nicht überraschend, wenn man bedenkt, dass es sich um einen sehr anspruchsvollen chirurgischen Eingriff handelt (Derogar & Lagergren, 2012).

In einer weiteren Studie wurde bei 80% der Patienten ein alleiniger Geschmacksverlust und bei 18% ein Verlust von Geruchs- und Geschmackssinn festgestellt. In den meisten Fällen war das Defizit der sensorischen Sinne temporär. 67% der Patienten erreichten volle Regeneration innerhalb $7,2 \pm 6,3$ Monaten. Während sich die meisten der übrigen Patienten teilweise erholten, zeigte nur ein Patient 2 Jahre nach der Operation immer noch ein vollständiges Defizit (Harris & Griffin, 2003). In unserer Studie konnte bei keinem der Probanden eine tatsächliche Ageusie festgestellt werden. Eine Hypogeusie lag bei 39,1% der Patienten vor, während sich das Kontrollkollektiv bei 25% einordnete. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht aufgezeigt werden ($p > 0,05$). Mit der vorliegenden Studie konnten Veränderungen in der Unterscheidung und objektiven Erkennung der Geschmacksqualitäten „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“ festgestellt werden. Ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten wies eine Hypogeusie bei den Geschmacksqualitäten "salzig" (47,8%) und "sauer" (26,1%) auf. Im Vergleich zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe wiesen die Ersteren eine signifikant geringere Wahrnehmung von "sauer" ($p < 0,05$) und "salzig" ($p < 0,05$) auf. Es lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, ob dies allein durch das höhere Alter oder auch durch die langfristigen Nebenwirkungen einer Ösophagektomie verursacht wurde, sodass, wie im vorherigen Abschnitt bereits aufgegriffen, eine dem Alter entsprechende gesunde Hintergrundpopulation als Kontrollgruppe herangezogen werden sollte.

Interessant ist, dass bei der subjektiven Befragung 26,1% der Patienten ein „Problem mit dem feinen Geschmack beim Essen“, wovon wiederum 66,6% einen direkten Zusammenhang mit der OP angaben. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen objektiv festgestellter und subjektiv empfundener Schmeckstörung konnte jedoch nicht festgestellt werden. Die Mehrheit der Patienten gab in Bezug auf die Einschränkung des feinen Geschmackes beim Essen eine leichte bis moderate Stärke

der Beeinträchtigung an. In der aktuellen Literatur lassen sich dazu leider keine vergleichbaren Untersuchungen finden. Jedoch können obige Feststellungen einer nur temporären subjektiven Wahrnehmung einer Geschmacksbeeinträchtigung unterstrichen werden, da 5 von 6 Patienten, welche ein Problem mit dem feinen Geschmack beim Essen schilderten, von einer temporären Verschlechterung postoperativ sprachen und nur ein Patient keine Verbesserung über die Zeit beschrieb.

Schandl *et al.* bewerteten die HRQL 5 und 10 Jahre nach einer Ösophagektomie und konnten beim Vergleich der Patienten mit der Referenzpopulation Scores mit statistisch signifikanter und klinisch relevanter Verschlechterung der Rollenfunktion, globalen Lebensqualität, der sozialen Funktion und Symptomen im Gastrointestinaltrakt, wobei Reflux, Essprobleme, Durchfall und Appetitlosigkeit die schwerwiegendsten darstellten, aufzeigen (Schandl *et al.*, 2016). In ähnlicher Weise wurde die HRQL 15 Jahre nach durchgeführter Ösophagektomie in einer prospektiven Kohortenstudie überprüft, wobei insbesondere Symptome des Verdauungstraktes, wie Reflux, Dysphagie, Appetitlosigkeit, Übelkeit/Erbrechen und Diarrhö verzeichnet wurden. (Schandl *et al.*, 2022).

Mithilfe der vorliegenden Studie konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine objektiv diagnostizierte Geschmacksbeeinträchtigung 2-4 Jahre nach erfolgter Ösophagektomie statistisch mit Parametern, wie Rauchen, Anastomoseninsuffizienz als postoperative Komplikation, neo-/adjuvante Radio-und Chemotherapien, oder aber der präoperativ ermittelten ASA-Risikoklassifikation in Zusammenhang steht. So lässt sich vermuten, dass die Patienten insbesondere aufgrund des durchschnittlich höheren Alters altersbedingte Minderungen der Schmeckfähigkeit aufwiesen.

Die Chemotherapie als adjuvante Therapiemaßnahme nimmt einen Einfluss auf Schmeck- und Riechvermögen. So können sich chemotherapeutische Nebenwirkungen im gastrointestinalen Trakt unter anderem als Geschmacks- und Geruchswahrnehmungsveränderungen äußern (Reim & Friess, 2016). Geruchs- und Geschmackszellen zeigen eine Empfindlichkeit gegenüber unselektiver chemotherapeutischer Medikamente im Rahmen der Krebstherapie, wobei diese nach Abschluss in der Regel wieder regenerieren (Amézaga *et al.*, 2018). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang herrscht zwischen einer durch die Chemotherapie hervorgerufenen Xerostomie und dem Auftreten von Geschmacksverlust, da Speichel als Lösungsmittel für Lebensmittelpartikel zur Stimulation der Geschmacksrezeptorzellen in Geschmackspapillen benötigt wird (Amézaga *et al.*, 2018). Van Erning *et al.* zeigten mit ihrer Studie eine klinisch relevante Zunahme der Geschmacksstörungen nach neoadjuvanter Chemo(radio)therapie und

Ösophagektomie in den ersten 3 Monaten nach erfolgter Therapie. Der Anteil an Patienten, die nach 9-12 Monaten über ein oder mehrere schwere gastrointestinale Symptome berichteten, blieb mit 38,9% hoch. In der Studie wurden jedoch insbesondere in der Patientengruppe, die eine Gastrektomie erhielten, unter anderem Geschmacksstörungen (15,8%) als schwere gastrointestinale Symptome genannt. Nach einer Ösophagektomie wurden über alle Zeiträume hinweg Hustenbeschwerden, Appetitlosigkeit und Essenseinschränkungen als solche genannt (van Erning et al., 2023).

Auch in unserer Studie beschrieben 43% eine vorliegende Mundtrockenheit. Bei 50% derjenigen, die eine Mundtrockenheit angaben, konnte eine Hypogeusie mithilfe der Taste-Stripes festgestellt werden. Die statistische Korrelation ergab jedoch keine Signifikanz ($p = 0,349$). Dass der unmittelbare Zusammenhang von Mundtrockenheit und verminderter Geschmackswahrnehmung jedoch im Allgemeinen bekannt ist, wurde in vorherigen Abschnitten mit aktueller Literatur dargelegt.

Der Zusammenhang zwischen Langzeit-HRQL und alleiniger Operation oder multimodalem Therapiekonzept (Operation, neoadjuvante Chemo- und Radiotherapie) wurde in einer niederländischen Studie mit mehr als 6 Jahren Nachbeobachtungszeit untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass anhaltende Symptome und Funktionsverschlechterungen unabhängig vom Behandlungsregime waren (Noordman et al., 2018). Ähnliches bestätigten van Erning *et al.* bei der Untersuchung des Einflusses von neo-/adjuvanter Chemotherapie und alleiniger Operation auf die HRQoL (van Erning et al., 2023). Laut Amézaga et al. seien Chemotherapeutika-induzierte Dysgeusien eine temporäre Erscheinung (Amézaga et al., 2018).

In unserer Studie konnten diese Hypothesen bestätigt werden, da das Auftreten einer objektiven Geschmacksbeeinträchtigung keinen signifikanten Zusammenhang mit der Anwendung eines multimodalen Therapiekonzeptes zeigte. Die Studie fand 2-4 Jahre postoperativ statt, sodass es zum Zeitpunkt der Untersuchung mit großer Wahrscheinlichkeit bereits zu einer Regeneration der chemotherapeutisch induzierten Schäden gekommen sein muss.

Nebenwirkungen der Chemotherapie, wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und Dysgeusie führen bekannterweise zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme, die jedoch einen wichtigen Faktor für die Aufrechterhaltung der Lebensqualität darstellt. Für Erstere existieren bereits präventive Methoden und Behandlungen, jedoch gibt es derzeit keine erfolgreiche Intervention bei dem Vorliegen einer Dysgeusie (Ito et al., 2022). Weiterführende Untersuchungen könnten einen wichtigen Beitrag zur Steigerung der postoperativen Lebensqualität von Ösophaguskarzinom-Patienten leisten.

Yamashita et al. untersuchten den Einfluss einer Radiotherapie auf die Geschmackswahrnehmung bei Kopf-Hals-Tumor Patienten und konnten eine

unmittelbare Reduktion des Geschmacksempfindens mit signifikantem Wert aufzeigen. Einen Monat nach Beendigung der Therapie kam es jedoch zu einer Geschmackserholung und es wurden starke Tendenzen zu einer Korrelation mit der Speichelproduktion gefunden (Yamashita et al., 2006). Die Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen angewandter Radiotherapie, neoadjuvant oder adjuvant, und einer objektiv festgestellten Hypogeusie ergab in unserer Studie keinen statistische Signifikanz. Es liegt nahe, dass die geschädigten Geschmacksknospen im Zeitraum zwischen Studienzeitpunkt und durchgeführter Radiotherapie regeneriert sind. Im Unterschied zu der oben genannten Studie handelt es sich beim Ösophaguskarzinom um eine proximalere Lokalisation. Somit kann aufgrund eines anderen Bestrahlungsfeldes zusätzlich von einer weniger ausgeprägten Beeinträchtigung der Geschmackszellen ausgegangen werden. Veröffentlichte Daten zu Geschmacksveränderungen bei Patienten, die sich einer Radiotherapie unterziehen, sind insgesamt sehr begrenzt.

In einer Studie stellten schwere postoperative Komplikationen den wichtigsten Faktor für eine Verschlechterung der HRQL 15 Jahre nach der Operation dar (Schandl et al., 2022). Dieses Ergebnis wird in der aktuell vorhandenen wissenschaftlichen Literatur sowohl bestätigt als auch widerlegt. So ergab eine europäische Multicenterstudie mit 362 Teilnehmenden, dass chirurgische Komplikationen nicht mit lang anhaltenden Symptomen nach erfolgter Ösophagektomie zusammenhängen (Eyck et al., 2022). Mithilfe unserer Studie konnte bei der Untersuchung auf den Zusammenhang einer postoperativ aufgetretenen Anastomoseninsuffizienz, einer häufigen Komplikation bei der Ösophagektomie, und der objektiv diagnostizierten Beeinträchtigung des Schmeckvermögens keine statistische Korrelation nachgewiesen werden.

Eine landesweite schwedische Studie deutete hingegen darauf hin, dass postoperativ aufgetretene Komplikationen bis zu 10 Jahre nach chirurgischer Intervention mit erheblichen Beeinträchtigungen der HRQL verbunden waren (Kauppila et al., 2020). Diese beziehen sich vermutlich auf andere Symptome, als das Schmeckvermögen, wobei genauere Definitionen nicht gegeben wurden.

4.3 Schlussfolgerung

Es ist im Allgemeinen bekannt, dass die Prävalenz echter Geschmacksstörungen gering ist (Pribitkin et al., 2003). Als Nebenwirkung bei chirurgischen und chemoradiotherapeutischen Eingriffen kommen diese jedoch häufig vor und können einen relevanten Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Arbeitsproduktivität, die Funktionsfähigkeit und täglichen Aktivitäten, aber auch die Nahrungsaufnahme nehmen.

Beim Ösophaguskarzinom muss damit gerechnet werden, dass auch 2-4 Jahre nach kurativer Therapie eines Ösophaguskarzinoms sowohl objektiv nachweisbare als auch subjektiv wahrgenommene Geschmacksveränderungen auftreten, wobei über die genauen Ursachen und Zusammenhänge bisher wenig bekannt ist.

Leider sind Geschmacksstörungen in der Onkologie außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches nur unzureichend erforscht und werden wahrscheinlich unterschätzt. Dieses Problem erschwert Empfehlungen zu Diagnose, Therapie sowie Prognose von Geschmacksstörungen, sodass weitergehende Studien und Untersuchungen indiziert wären (Ito et al., 2022; van Erning & Vissers, 2023).

5 Zusammenfassung

Das Ösophaguskarzinom stellt eine Tumorart von großer Komplexität, die Diagnostik, Therapie und Nebenwirkungen betrifft, und ungünstigen Überlebenschancen mit kaum über 20% relativer 5-Jahres-Überlebensraten dar. Ziel der Studie war es, die Veränderung der Geschmackswahrnehmung nach einer krebsbedingten Ösophagektomie zu untersuchen, die von Patienten häufig wahrgenommen, in der Literatur aber nicht hervorgehoben wird.

Die am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführte Studie beinhaltete ein Patientenkollektiv (n = 23) und ein gesundes Kontrollkollektiv (n = 20). Ersteres wurden im Zeitraum von 2018-2020 mit der Diagnose eines Ösophaguskarzinoms resektiv und teilweise mit multimodalen Therapieschemata kurativ behandelt. Die Studie fand 2-4 Jahre postoperativ statt. Die Daten der Kontrollgruppe wurden einer Studie von 2018-2019 zu Geschmacks- und Geruchswahrnehmungsveränderungen bei Adipositas Patienten nach bariatrischer Operation entnommen.

In der vorliegenden Studie wurde unseres Wissens erstmalig zusätzlich zu einer subjektiven Befragung eine Untersuchung mithilfe sogenannter „Taste Strips“ und damit objektiven Beurteilung zu Veränderungen der Geschmackswahrnehmung nach einer Ösophagektomie durchgeführt. Demzufolge liegen in der aktuellen Literatur nur bedingt vergleichbare Studien vor.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der durchschnittlichen Geschmacks-Scores zwischen Patienten, die eine multimodale Therapie erhalten haben und jenen, die alleinig chirurgisch therapiert wurden, nachgewiesen werden. Außerdem lagen keine Unterschiede zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern oder Patienten mit postoperativem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz vor.

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe schnitt die Patientengruppe sowohl bei der Gesamtbewertung des Taste-Scores als auch bei den einzelnen Geschmacksqualitäten im Durchschnitt schlechter ab. Dabei konnten für die Qualitäten „salzig“ und „sauer“

statistisch signifikante Unterschiede aufgezeigt werden. Auffällig war, dass die subjektive Einschätzung der Patienten besser ausfiel, als die objektiven Ergebnisse darlegten. Die Inzidenz einer objektiven Geschmacksbeeinträchtigung war in der vorliegenden Studie in der Kontrollgruppe mit 25% gering, während in der Patientengruppe 39,1% eine verminderte Wahrnehmung aufwiesen. Jedoch wurde kein statistisch signifikanter Wert erzielt ($p > 0,05$). Da jedoch aufgrund des durchschnittlichen Altersunterschiedes der Kollektive altersbedingte Beeinträchtigungen des Schmeckvermögens Einfluss auf die Ergebnisse nehmen können, würde die Wahl einer geeigneten Hintergrundpopulation eine bedeutende Rolle spielen.

Wir können festhalten, dass auch 2-4 Jahre nach erfolgter Ösophagektomie reduzierte objektive Geschmackswahrnehmungen auftreten, wobei die genaue Ursache ungeklärt bleibt.

Mit Hilfe weiterer Studien, die sowohl prä- als auch postoperative Daten über ein größeres Kollektiv von Patienten und einer Kontrollgruppe des selben Alters mit Fragebögen und Geschmackstests umfassen, könnte das Verständnis und der Umgang mit derartigen Nebenwirkungen verbessert werden. Denn aufgrund der weltweit zunehmenden Inzidenz von Speiseröhrenkrebs und mit dem Fortschritt einhergehenden besseren Outcomes rückt die peri-und postoperative Betreuung der Patienten durchaus in den Vordergrund.

6 Abstract

Esophageal carcinoma is a tumor type of great complexity in terms of diagnosis, treatment and side effects, with unfavorable survival rates of just over 20% relative 5-year survival. The aim of the study was to investigate the change in taste perception after a cancer-related esophagectomy, which is often perceived by patients but not emphasized in the literature.

The study conducted at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf included a patient cohort ($n = 23$) and a healthy control cohort ($n = 20$). The former were treated resectively and partly curatively with multimodal therapy regimens in the period from 2018-2020 with a diagnosis of esophageal cancer. The study took place 2-4 years postoperatively. The data of the control group were taken from a 2018-2019 study on taste and odor perception changes in obese patients after bariatric surgery.

To our knowledge, this study was the first to conduct an investigation using so-called "taste strips" in addition to a subjective survey and thus an objective assessment of changes in taste perception after esophagectomy. As a result, there are only limited comparable studies in the current literature.

No significant differences in average taste scores were found between patients who received multimodal therapy and those who did not.

Furthermore, there were no differences between smokers and non-smokers or patients with postoperative anastomotic insufficiency.

Compared to the healthy control group, the patient group performed worse on average both in the overall evaluation of the taste score and in the individual taste qualities. Statistically significant differences were found for the qualities "salty" and "sour". It was striking that the subjective assessment of the patients was better than the objective results showed. In the present study, the incidence of objective taste impairment was low in the control group at 25%, while in the patient group 39.1% showed a reduced perception. However, no statistically significant value was obtained ($p > 0.05$). However, due to the average age difference between the groups, age-related impairments in the ability to taste may influence the results, so the choice of a suitable background population would play an important role.

We can state that even 2-4 years after esophagectomy, reduced objective taste perceptions occur, although the exact cause remains unclear. What is certain is that a multimodal therapy concept has no influence.

With the help of further studies that include both pre- and postoperative data on a larger group of patients and a control group of the same age with questionnaires and taste tests, the understanding and management of such side effects could be improved. Due to the increasing incidence of esophageal cancer worldwide and the better outcomes associated with progress, the perioperative and postoperative care of patients is definitely coming to the fore.

7 Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenokarzinom
AEG	Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs
ASA	<i>American SAociety of Anaesthesiologists</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i> = Körpermassenindex
BMS	Burning Mouth Syndrome
BÖ	Barrett Ösophagus
CRT	Chemoradiotherapie
CTx	Chemotherapie
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
MIC	Minimalinvasive Ösophagektomie
RKI	Robert-Koch-Institut
RTx	Radiotherapie
PEC	Plattenepithelkarzinom
UICC	Union for International Cancer Control
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome und Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der TNM-Klassifikation entnommen aus (AWMF S3-Leitlinie, 2022) _____	8
Tabelle 2: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome - Plattenepithelkarzinome entnommen aus (AWMF S3-Leitlinie, 2022) _____	9
Tabelle 3: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome - Adenokarzinome entnommen aus (AWMF S3-Leitlinie, 2022) _____	9
Tabelle 4: Vergleich Patienten-und Kontrollgruppe: Patientencharakteristika (Alter, Größe, Geschlecht, Fumatorium) _____	29
Tabelle 5: Gesundheitsbezogene Patientencharakteristika _____	30
Tabelle 6: Multimodale Therapiekonzepte _____	31
Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte des Geschmackstests im Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe _____	31

Tabelle 8: Vergleich des relativen Anteils im Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe mit und ohne Geschmacksbeeinträchtigung _____	31
Tabelle 9: Vergleich der erreichten Punktzahlen der einzelnen Geschmacksqualitäten von Patientenkollektiv und Kontrollgruppe _____	33
Tabelle 10: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs mit dem Fumatorium _____	34
Tabelle 11: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs mit adjuvanter Chemotherapie _	35
Tabelle 12: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs mit adjuvanter Radiotherapie __	35
Tabelle 13: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs mit neoadjuvanter Chemotherapie _____	35
Tabelle 14: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs mit neoadjuvanter Radiotherapie	36
Tabelle 15: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs mit aufgetretener Anastomoseninsuffizienz _____	36
Tabelle 16: Kategorischer Zusammenhang der Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung des Patientenkollektivs und vorliegender ASA-Risikoklassifikation _____	37
Tabelle 17: Kategorischer Zusammenhang der subjektiv wahrgenommenen Mundtrockenheit und Ergebnisse der Geschmackswahrnehmung der Patientengruppe (Prof. Hummels) _____	37
Tabelle 18: Relativer Anteil im Patientenkollektiv mit Begleiterscheinungen (Hummels modifiziert) _____	38
Tabelle 19: Vergleich der subjektiven Geschmacks- und Geruchswahrnehmung der Patienten- und Kontrollgruppe (Prof. Hummels) _____	38
Tabelle 20: Vergleich der subjektiven Einschätzung des feinen Geschmacks zur objektiven Geschmackswahrnehmung der Patientengruppe (Prof. Hummels) _____	39
Tabelle 21: Vergleich der subjektiven Einschätzung des Schmeckvermögens zur objektiven Geschmackswahrnehmung der Patientengruppe (Prof. Hummels) _____	39

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapie bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs mod. nach aktueller S3-Leitlinie 2023 _____	11
Abbildung 2: Therapie bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus mod. Nach aktueller S3-Leitlinie 2023 ____	11
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der Patienten- und Kontrollgruppe. Patientengruppe: n = 23. Kontrollgruppe: n = 20. _____	28
Abbildung 4: Boxplot: Vergleich der Mittelwerte des Geschmackstests des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe. Maximaler Taste Score = 16 Punkte. X = Mittelwert. _____	32
Abbildung 5: Patientenkollektiv n = 23. Relative Verteilung und Einordnung der Ergebnisse des Taste-Scores einzelner Geschmacksqualitäten. _____	33

10 Literaturverzeichnis

- Alexander, C., Bader, J. B., Schaefer, A., Finke, C., & Kirsch, C. M. (1998). Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 39(9), 1551–1554.
- Al-Ezzi, M. Y., Pathak, N., Tappuni, A. R., & Khan, K. S. (2017). Primary Sjögren's syndrome impact on smell, taste, sexuality and quality of life in female patients: A systematic review and meta-analysis. *Modern Rheumatology*, 27(4), 623–629.
- Amézaga, J., Alfaro, B., Ríos, Y., Larraioz, A., Ugartemendia, G., Urruticoechea, A., & Tueros, I. (2018). Assessing taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy according to treatment. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 26(12), 4077–4086.
- Anandavadivelan, P., & Lagergren, P. (2016). Cachexia in patients with oesophageal cancer. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 13(3), 185–198.
- Aumüller, G., Aust, G., Conrad, A., Engele, J., & Kirsch, J. (2020). *Duale Reihe Anatomie: Bd. In: Duale Reihe. 5., korrigierte Auflage*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1 Online-Ressource.
- AWMF S3-Leitlinie. (2022). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.1, 2022, AWMF-

Registernummer: 021/023OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>; Zugriff am [05.04.2023].

- Baker, M., Halliday, V., Williams, R. N., & Bowrey, D. J. (2016). A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 35(5), 987–994.
- Behrends, J., Bischofberger, J., Deutzmann, & Ehmke. (2021). *Duale Reihe Physiologie* (4., unveränderte Auflage). Georg Thieme Verlag, Stuttgart. Online-Ressource
- Bernhardson, B.-M., Tishelman, C., & Rutqvist, L. E. (2007). Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: A qualitative interview study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 34(4), 403–412.
- Biere, S. S. A. Y., van Berge Henegouwen, M. I., Maas, K. W., Bonavina, L., Rosman, C., Garcia, J. R., Gisbertz, S. S., Klinkenbijn, J. H. G., Hollmann, M. W., de Lange, E. S. M., Bonjer, H. J., van der Peet, D. L., & Cuesta, M. A. (2012). Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 379(9829), 1887–1892.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (Hrsg.). (2006). Geschmack und Geruch. In *Biologische Psychologie* (S. 439–457). Springer.
- Birkmeyer, J. D., Siewers, A. E., Finlayson, E. V. A., Stukel, T. A., Lucas, F. L., Batista, I., Welch, H. G., & Wennberg, D. E. (2002). Hospital volume and surgical mortality in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 346(15), 1128–1137.
- Blazeby, J. M., Conroy, T., Hammerlid, E., Fayers, P., Sezer, O., Koller, M., Arraras, J., Bottomley, A., Vickery, C. W., Etienne, P. L., Alderson, D., & European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal and Quality of Life Groups. (2003). Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 39(10), 1384–1394.
- Bollschweiler, E., & Hölscher, A. H. (2001). [Carcinoma of the esophagus—Actual epidemiology in Germany]. *Onkologie*, 24(2), 180–184.
- Büntzel, J., Schuth, J., Küttner, K., & Glatzel, M. (1998). Radiochemotherapy with amifostine cytoprotection for head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 6(2), 155–160.
- Campagna, S., Gonella, S., Sperlinga, R., Giuliano, P. L., Marchese, R., Pedersini, R., Berchiolla, P., & Dimonte, V. (2018). Prevalence, Severity, and Self-Reported

- Characteristics of Taste Alterations in Patients Receiving Chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 45(3), 342–353.
- Coleman, H. G., Xie, S.-H., & Lagergren, J. (2018). The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 154(2), 390–405.
- Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J. H., Nicolson, M., Scarffe, J. H., Lofts, F. J., Falk, S. J., Iveson, T. J., Smith, D. B., Langley, R. E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y. J., & MAGIC Trial Participants, null. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 355(1), 11–20.
- Dahlslett, S. B., Goektas, O., Schmidt, F., Harms, L., Olze, H., & Fleiner, F. (2012). Psychophysiological and electrophysiological testing of olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *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*, 269(4), 1163–1169.
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M.-P., Klussmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., & Hummel, T. (2004). [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *HNO*, 52(2), 112–120.
- Derogar, M., & Lagergren, P. (2012). Health-related quality of life among 5-year survivors of esophageal cancer surgery: A prospective population-based study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(4), 413–418.
- Derogar, M., Orsini, N., Sadr-Azodi, O., & Lagergren, P. (2012). Influence of major postoperative complications on health-related quality of life among long-term survivors of esophageal cancer surgery. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(14), 1615–1619.
- DGHNO-KHC. (2016). S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen. AWMF online: Das Portal der wissenschaftlichen Medizin: 1-59.
- Djäv, T., & Lagergren, P. (2012). Quality of life after esophagectomy for cancer. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 6(1), 115–122.
- Dong, J., & Thrift, A. P. (2017). Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 31(5), 509–517.

- Donohoe, C. L., McGillicuddy, E., & Reynolds, J. V. (2011). Long-term health-related quality of life for disease-free esophageal cancer patients. *World Journal of Surgery*, 35(8), 1853–1860.
- Doty, R. L., Shah, M., & Bromley, S. M. (2008). Drug-induced taste disorders. *Drug Safety*, 31(3), 199–215.
- Douglass, R., & Heckman, G. (2010). Drug-related taste disturbance: A contributing factor in geriatric syndromes. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, 56(11), 1142–1147.
- Eliav, E., Kamran, B., Schaham, R., Czerninski, R., Gracely, R. H., & Benoliel, R. (2007). Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 138(5), 628–633.
- Enzinger, P. C., & Mayer, R. J. (2003). Esophageal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 349(23), 2241–2252.
- Epstein, J. B., & Barasch, A. (2010). Taste disorders in cancer patients: Pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncology*, 46(2), 77–81.
- Eyck, B. M., Klevebro, F., van der Wilk, B. J., Johar, A., Wijnhoven, B. P. L., van Lanschot, J. J. B., Lagergren, P., Markar, S. R., Lagarde, S. M., & LASER study group. (2022). Lasting symptoms and long-term health-related quality of life after totally minimally invasive, hybrid and open Ivor Lewis esophagectomy. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 48(3), 582–588.
- Fabbi, M., Hagens, E. R. C., van Berge Henegouwen, M. I., & Gisbertz, S. S. (2021). Anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: Definitions, diagnostics, and treatment. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 34(1), doaa039.
- Fark, T., Hummel, C., Hähner, A., Nin, T., & Hummel, T. (2013). Characteristics of taste disorders. *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*, 270(6), 1855–1860.
- Femiano, F. (2004). Damage to taste system and oral pain: Burning mouth syndrome. *Minerva Stomatologica*, 53(9), 471–478.
- Femiano, F., Lanza, A., Buonaiuto, C., Gombos, F., & Cirillo, N. (2008). Burning mouth disorder (BMD) and taste: A hypothesis. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 13(8), E470-474.

- Gammon, M. D., Schoenberg, J. B., Ahsan, H., Risch, H. A., Vaughan, T. L., Chow, W. H., Rotterdam, H., West, A. B., Dubrow, R., Stanford, J. L., Mayne, S. T., Farrow, D. C., Niwa, S., Blot, W. J., & Fraumeni, J. F. (1997). Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *Journal of the National Cancer Institute*, 89(17), 1277–1284.
- Gutschow, C. A., & Schmidt, H. (2017). Transthorakale Ösophagektomie mit radikaler Lymphadenektomie. *info@onkologie*, 5, 23–26.
- Harris, A. M., & Griffin, S. M. (2003). Postoperative taste and smell deficit after upper gastrointestinal cancer surgery—An unreported complication. *Journal of Surgical Oncology*, 82(3), 147–150; discussion 150-152.
- Haverkamp, L., Seesing, M. F. J., Ruurda, J. P., Boone, J., & V Hillegersberg, R. (2017). Worldwide trends in surgical techniques in the treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 30(1), 1–7.
- Hoepfner, J., Glatz, T., Claus, R., Fischer, A., Kraywinkel, K., & Brunner, T. (2017). [Esophageal Adenocarcinoma—Appraisal of a Rapidly Increasing Disease]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, 142(19), 1453–1460.
- Hölscher, A. H., Stahl, M., Messmann, H., Stuschke, M., Meyer, H. J., & Porschen, R. (2016). Die neue S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom. *Der Chirurg*, 87(10), 865–872.
- Hummel, T., Landis, B. N., & Hüttenbrink, K.-B. (2011). [Dysfunction of the chemical senses smell and taste]. *Laryngo- Rhino- Otologie*, 90 Suppl 1, S44-55.
- Irino, T., Tsekrekos, A., Coppola, A., Scandavini, C. M., Shetye, A., Lundell, L., & Rouvelas, I. (2017). Long-term functional outcomes after replacement of the esophagus with gastric, colonic, or jejunal conduits: A systematic literature review. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 30(12), 1–11.
- Ishikawa, T., Morita, J., Kawachi, K., & Tagashira, H. (2013). [Incidence of dysgeusia associated with chemotherapy for cancer]. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 40(8), 1049–1054.
- Ito, K., Yuki, S., Nakatsumi, H., Kawamoto, Y., Harada, K., Nakano, S., Saito, R., Ando, T., Sawada, K., Yagisawa, M., Ishiguro, A., Dazai, M., Iwanaga, I., Hatanaka, K., Sato, A., Matsumoto, R., Shindo, Y., Tateyama, M., Muranaka, T., ... Komatsu, Y. (2022). Multicenter, prospective, observational study of chemotherapy-induced dysgeusia in gastrointestinal cancer. *Supportive Care in Cancer*, 30(6), 5351–5359.

- Kauppila, J. H., Johar, A., & Lagergren, P. (2020). Postoperative Complications and Health-related Quality of Life 10 Years After Esophageal Cancer Surgery. *Annals of Surgery*, 271(2), 311–316.
- Kauppila, J. H., Ringborg, C., Johar, A., Lagergren, J., & Lagergren, P. (2018). Health-related quality of life after gastrectomy, esophagectomy, and combined esophagogastrectomy for gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 21(3), 533–541.
- Klein, B., Thoppay, J. R., De Rossi, S. S., & Ciarrocca, K. (2020). Burning Mouth Syndrome. *Dermatologic Clinics*, 38(4), 477–483.
- Klevebro, F., Alexandersson von Döbeln, G., Wang, N., Johnsen, G., Jacobsen, A.-B., Friesland, S., Hatlevoll, I., Glenjen, N. I., Lind, P., Tsai, J. A., Lundell, L., & Nilsson, M. (2016). A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(4), 660–667.
- Klevebro, F., Johar, A., & Lagergren, P. (2020). Impact of co-morbidities on health-related quality of life 10 years after surgical treatment of oesophageal cancer. *BJS Open*, 4(4), 601–604.
- Kraywinkel, K., & Buttman-Schweiger, N. (2020). Epidemiologie bösartiger Tumoren der Speiseröhre in Deutschland unter Berücksichtigung der histologischen Typen. *Der Onkologe*, 26(4), 311–316.
- Kubo, A., & Corley, D. A. (2006). Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 15(5), 872–878.
- Kutup, A., Nentwich, M. F., Bollschweiler, E., Bogoevski, D., Izbicki, J. R., & Hölscher, A. H. (2014). What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: Transthoracic versus transhiatal esophagectomy. *Annals of Surgery*, 260(6), 1016–1022.
- Lamey, P. J., Darwazeh, A. M., & Frier, B. M. (1992). Oral disorders associated with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 9(5), 410–416.
- Landis, B. N., & Just, T. (2010). Schmeckstörungen. *HNO*, 58, 650–655.

- Landis, B. N., & Lacroix, J.-S. (2006). Postoperative/posttraumatic gustatory dysfunction. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 63, 242–254.
- Landis, B. N., Welge-Luessen, A., Brämerson, A., Bende, M., Mueller, C. A., Nordin, S., & Hummel, T. (2009). „Taste Strips“—A rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *Journal of Neurology*, 256(2), 242–248.
- Lazzarino, A. I., Nagpal, K., Bottle, A., Faiz, O., Moorthy, K., & Aylin, P. (2010). Open versus minimally invasive esophagectomy: Trends of utilization and associated outcomes in England. *Annals of Surgery*, 252(2), 292–298.
- Lewis, I. (1945). Carcinoma of the OEsophagus. Radical Resection with OEsophago-gastrostomy for a Midthoracic Growth by a Right Transpleural Approach. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 38(9), 483–484.
- Mahmodlou, R., & Yousefiazar, A. (2022). Incidence of chylothorax over nineteen years of transhiatal esophagectomy: A case series and review study. *Turkish Journal of Surgery*, 38(4), 401–408.
- Malhotra, G. K., Yanala, U., Ravipati, A., Follet, M., Vijayakumar, M., & Are, C. (2017). Global trends in esophageal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 115(5), 564–579.
- Mann, D., Benbow, J. H., Gower, N. L., Trufan, S., Watson, M., Colcord, M. E., Squires, M. H., Raj, V. S., Hill, J. S., & Salo, J. C. (2022). Swallowing dysfunction after minimally invasive oesophagectomy. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 12(2), 235–242.
- Mariette, C., Markar, S. R., Dabakuyo-Yonli, T. S., Meunier, B., Pezet, D., Collet, D., D'Journo, X. B., Brigand, C., Perniceni, T., Carrère, N., Mabrut, J.-Y., Msika, S., Peschard, F., Prudhomme, M., Bonnetain, F., Piessen, G., & Fédération de Recherche en Chirurgie (FRENCH) and French Eso-Gastric Tumors (FREGAT) Working Group. (2019). Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 380(2), 152–162.
- Mboumi, I. W., Reddy, S., & Lidor, A. O. (2019). Complications After Esophagectomy. *The Surgical Clinics of North America*, 99(3), 501–510.
- McKeown, K. C. (1976). Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *The British Journal of Surgery*, 63(4), 259–262.
- McMillan, R., Forssell, H., Buchanan, J. A., Glenny, A.-M., Weldon, J. C., & Zakrzewska, J. M. (2016). Interventions for treating burning mouth syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD002779.

- Mirza, N., Machtay, M., Devine, P. A., Troxel, A., Abboud, S. K., & Doty, R. L. (2008). Gustatory impairment in patients undergoing head and neck irradiation. *The Laryngoscope*, 118(1), 24–31.
- Mott, A. E., Grushka, M., & Sessle, B. J. (1993). Diagnosis and management of taste disorders and burning mouth syndrome. *Dental Clinics of North America*, 37(1), 33–71.
- 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“. *Rhinology*, 41(1), 2–6.
- Murray, L., & Romero, Y. (2009). Role of obesity in Barrett’s esophagus and cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 18(3), 439–452.
- Nolden, A. A., Hwang, L.-D., Boltong, A., & Reed, D. R. (2019). Chemosensory Changes from Cancer Treatment and Their Effects on Patients’ Food Behavior: A Scoping Review. *Nutrients*, 11(10), 2285.
- Noordman, B. J., Verdam, M. G. E., Lagarde, S. M., Shapiro, J., Hulshof, M. C. C. M., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., Nieuwenhuijzen, G. a. P., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Plukker, J. T. M., Spillenaar Bilgen, E. J., Steyerberg, E. W., van der Gaast, A., Sprangers, M. a. G., van Lanschot, J. J. B., & CROSS Study Group. (2018). Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in long-term survivors of esophageal or junctional cancer: Results from the randomized CROSS trial. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(2), 445–451.
- Offner, F. A. (2000). Ätiologie, Molekularbiologie und Pathologie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. *Der Pathologe*, 21(5), 349–357.
- Oguma, J., Ozawa, S., Ishiyama, K., & Daiko, H. (2022). Clinical significance of sarcopenic dysphagia for patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: A review. *Annals of Gastroenterological Surgery*, 6(6), 738–745.
- Onoda, K., Ikeda, M., Sekine, H., & Ogawa, H. (2012). Clinical study of central taste disorders and discussion of the central gustatory pathway. *Journal of Neurology*, 259(2), 261–266.
- Oshikiri, T., Takiguchi, G., Hasegawa, H., Yamamoto, M., Kanaji, S., Yamashita, K., Matsuda, T., Nakamura, T., Suzuki, S., & Kakeji, Y. (2021). Postoperative recurrent laryngeal nerve palsy is associated with pneumonia in minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *Surgical Endoscopy*, 35(2), 837–844.

- Pennathur, A., Zhang, J., Chen, H., & Luketich, J. D. (2010). The “Best Operation” for Esophageal Cancer? *The Annals of thoracic surgery*, 89(6), S2163–S2167.
- Peregrin, T. (2006). Improving taste sensation in patients who have undergone chemotherapy or radiation therapy. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(10), 1536–1540.
- Ponticelli, E., Clari, M., Frigerio, S., De Clemente, A., Bergese, I., Scavino, E., Bernardini, A., & Sacerdote, C. (2017). Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A cross-sectional study. *European Journal of Cancer Care*, 26(2).
- Pribitkin, E., Rosenthal, M. D., & Cowart, B. J. (2003). Prevalence and causes of severe taste loss in a chemosensory clinic population. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 112(11), 971–978.
- Reim, D., & Friess, H. (2016). Feeding Challenges in Patients with Esophageal and Gastroesophageal Cancers. *Gastrointestinal Tumors*, 2(4), 166–177.
- RKI ZfKD. (2021). RKI-Zentrum für Krebsregisterdaten. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_no_de.html
- Rothwell, B. R. (1987). Prevention and treatment of the orofacial complications of radiotherapy. *Journal of the American Dental Association* (1939), 114(3), 316–322.
- Sadow, P. L., Hejrat-Yazdi, M., & Heft, M. W. (2006). Taste loss and recovery following radiation therapy. *Journal of Dental Research*, 85(7), 608–611.
- Sanikini, H., Muller, D. C., Chadeau-Hyam, M., Murphy, N., Gunter, M. J., & Cross, A. J. (2020). Anthropometry, body fat composition and reproductive factors and risk of oesophageal and gastric cancer by subtype and subsite in the UK Biobank cohort. *PloS One*, 15(10), e0240413.
- Schandl, A., Cheng, Z., Johar, A., & Lagergren, P. (2022). Health-related quality of life 15 years after oesophageal cancer surgery: A prospective nationwide cohort study. *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice*.
- Schandl, A., Lagergren, J., Johar, A., & Lagergren, P. (2016). Health-related quality of life 10 years after oesophageal cancer surgery. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 69, 43–50.
- Seesing, M. F. J., Gisbertz, S. S., Goense, L., van Hillegersberg, R., Kroon, H. M., Lagarde, S. M., Ruurda, J. P., Slaman, A. E., van Berge Henegouwen, M. I., & Wijnhoven, B. P. L. (2017). A Propensity Score Matched Analysis of Open Versus

- Minimally Invasive Transthoracic Esophagectomy in the Netherlands. *Annals of Surgery*, 266(5), 839–846.
- Seikaly, H., Jha, N., Harris, J. R., Barnaby, P., Liu, R., Williams, D., McGaw, T., Rieger, J., Wolfaardt, J., & Hanson, J. (2004). Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 130(8), 956–961.
- Sharma, A., Kumar, R., Aier, I., Semwal, R., Tyagi, P., & Varadwaj, P. (2019). Sense of Smell: Structural, Functional, Mechanistic Advancements and Challenges in Human Olfactory Research. *Current Neuropharmacology*, 17(9), 891–911.
- Shen, C., Yang, H., Zhang, B., Chen, H., Chen, Z., & Chen, J. (2013). Changes of quality of life after gastric tube reconstruction in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 29(5), 1193–1198.
- Speth, M. M., Speth, U. S., Sedaghat, A. R., & Hummel, T. (2022). [Olfactory and gustatory disorders]. *HNO*, 70(2), 157–166.
- Stahl, M., Al-Batran, S.-E., Borner, M., Gockel, I., & Lars Grenacher, Holger Hass, Dieter Köberle, Markus Möhler, Rainer Porschen, Ron Pritzkeleit, Holger Rumpold, Marianne Sinn, Martin Stuschke. (2022, April). *Onkopedia Leitlinie ICD-10:C15 [Connector]*. Onkopedia. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom>
- Stawinski, P. M., Dziadkowiec, K. N., Kuo, L. A., Echavarria, J., & Saligram, S. (2023). Barrett's Esophagus: An Updated Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(2), 321.
- Steffen, A., Huerta, J.-M., Weiderpass, E., Bueno-de-Mesquita, H. B. A., May, A. M., Siersema, P. D., Kaaks, R., Neamat-Allah, J., Pala, V., Panico, S., Saieva, C., Tumino, R., Naccarati, A., Dorronsoro, M., Sánchez-Cantalejo, E., Ardanaz, E., Quirós, J. R., Ohlsson, B., Johansson, M., ... Boeing, H. (2015). General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer*, 137(3), 646–657.
- Stieb, S., Mohamed, A. S. R., Deshpande, T. S., Harp, J., Greiner, B., Garden, A. S., Goepfert, R. P., Cardoso, R., Ferrarotto, R., Phan, J., Reddy, J. P., Morrison, W. H., Rosenthal, D. I., Frank, S. J., Fuller, C. D., & Brandon Gunn, G. (2020). Prospective observational evaluation of radiation-induced late taste impairment kinetics in oropharyngeal cancer patients: Potential for improvement over time? *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 22, 98–105.

- Straatman, J., van der Wielen, N., Cuesta, M. A., Daams, F., Roig Garcia, J., Bonavina, L., Rosman, C., van Berge Henegouwen, M. I., Gisbertz, S. S., & van der Peet, D. L. (2017). Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Annals of Surgery*, 266(2), 232–236.
- Then, E. O., Lopez, M., Saleem, S., Gayam, V., Sunkara, T., Culliford, A., & Gaduputi, V. (2020). Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. *World Journal of Oncology*, 11(2), 55–64.
- Toh, Y., Morita, M., Yamamoto, M., Nakashima, Y., Sugiyama, M., Uehara, H., Fujimoto, Y., Shin, Y., Shiokawa, K., Ohnishi, E., Shimagaki, T., Mano, Y., & Sugimachi, K. (2022). Health-related quality of life after esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Esophagus*, 19(1), 47–56.
- Turner, K. M., Delman, A. M., Johnson, K., Patel, S. H., Wilson, G. C., Shah, S. A., & Van Haren, R. M. (2023). Robotic-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy: Postoperative Outcomes in a Nationwide Cohort. *The Journal of Surgical Research*, 283, 152–160.
- Uhlenhopp, D. J., Then, E. O., Sunkara, T., & Gaduputi, V. (2020). Epidemiology of esophageal cancer: Update in global trends, etiology and risk factors. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 13(6), 1010–1021.
- Umar, S. B., & Fleischner, D. E. (2008). Esophageal cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*, 5(9), 517–526.
- van Erning, F. N., Nieuwenhuijzen, G. A. P., van Laarhoven, H. W. M., Rosman, C., Gisbertz, S. S., Heisterkamp, J., Lagarde, S. M., Slingerland, M., van den Berg, J.-W., Kouwenhoven, E. A., Verhoeven, R. H. A., & Vissers, P. A. J. (2023). Gastrointestinal Symptoms After Resection of Esophagogastric Cancer: A Longitudinal Study on Their Incidence and Impact on Patient-Reported Outcomes. *Annals of Surgical Oncology*.
- van Erning, F. N., & Vissers, P. A. J. (2023). ASO Author Reflections: Gastrointestinal Symptoms After Esophagectomy or Gastrectomy Do Not Represent a Temporary Problem. *Annals of Surgical Oncology*.
- van Hagen, P., Hulshof, M. C. C. M., van Lanschot, J. J. B., Steyerberg, E. W., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., Richel, D. J., Nieuwenhuijzen, G. a. P., Hospers, G. a. P., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J. B., Busch, O. R. C., ten Kate, F. J. W., Creemers, G.-J., Punt, C. J. A., Plukker, J. T. M., Verheul, H. M. W., Spillenaar Bilgen, E. J., ... CROSS Group. (2012). Preoperative

- chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *The New England Journal of Medicine*, 366(22), 2074–2084.
- van Workum, F., van der Maas, J., van den Wildenberg, F. J. H., Polat, F., Kouwenhoven, E. A., van Det, M. J., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Luyer, M. D., & Rosman, C. (2017). Improved Functional Results After Minimally Invasive Esophagectomy: Intrathoracic Versus Cervical Anastomosis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 103(1), 267–273.
- Varshney, V. K., Suman, S., Garg, P. K., Soni, S. C., & Khera, P. S. (2021). Management options for post-esophagectomy chylothorax. *Surgery Today*, 51(5), 678–685.
- Vincis, R., & Fontanini, A. (2019). Central taste anatomy and physiology. *Handbook of Clinical Neurology*, 164, 187–204.
- Walliczek-Dworschak, U., & Hummel, T. (2017). The Human Sense of Olfaction. *Facial Plastic Surgery*, 33(4), 396–404.
- Wang, J.-J., Liang, K.-L., Lin, W.-J., Chen, C.-Y., & Jiang, R.-S. (2020). Influence of age and sex on taste function of healthy subjects. *PloS One*, 15(6), e0227014.
- Welge-Lüssen, A. (2005). Gestörte Riech- und Schmeckfunktion Therapieoptionen bei Riech- und Schmeckstörungen. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 84(S 1), 92–105.
- Welge-Lüssen, A., Dörig, P., Wolfensberger, M., Krone, F., & Hummel, T. (2011). A study about the frequency of taste disorders. *Journal of Neurology*, 258(3), 386–392.
- Xu, Q.-L., Li, H., Zhu, Y.-J., & Xu, G. (2020). The treatments and postoperative complications of esophageal cancer: A review. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 15(1), 163.
- Yamashita, H., Nakagawa, K., Tago, M., Nakamura, N., Shiraishi, K., Eda, M., Nakata, H., Nagamatsu, N., Yokoyama, R., Onimura, M., & Ohtomo, K. (2006). Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head & Neck*, 28(6), 508–516.
- Yang, S., Lin, S., Li, N., Deng, Y., Wang, M., Xiang, D., Xiang, G., Wang, S., Ye, X., Zheng, Y., Yao, J., Zhai, Z., Wu, Y., Hu, J., Kang, H., & Dai, Z. (2020). Burden, trends, and risk factors of esophageal cancer in China from 1990 to 2017: An up-to-date overview and comparison with those in Japan and South Korea. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 146.
- Yuda, M., Nishikawa, K., Ishikawa, Y., Takahashi, K., Kurogochi, T., Tanaka, Y., Matsumoto, A., Tanishima, Y., Mitsumori, N., & Ikegami, T. (2022). Intraoperative nerve monitoring during esophagectomy reduces the risk of recurrent laryngeal nerve palsy. *Surgical Endoscopy*, 36(6), 3957–3964.

Zendejdel, K., Nyrén, O., Edberg, A., & Ye, W. (2011). Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(1), 57–61.

11 Anhang

Anhang 1: Fragebogen Hummels modifiziert



Klinik und Poliklinik für
Allgemein-, Viszeral-,
und Thoraxchirurgie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Martinistraße 52 | 20246 Hamburg

Code:

Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Izbiccki
Priv.-Doz. Dr. med. Reeh
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Universitäres Zentrum für
Allgemein- Viszeral und
Thoraxchirurgie

Martinistr. 52
20246 Hamburg

Koordination
allgemeinchirurgie@uke.de
Gebäude O10, 2. OG
Telefon: +49 (0) 407410 - 52401
Fax: +49 (0) 407410 - 44995
www.uke.de

1: Womit haben Sie Probleme? (Mehrere Angaben möglich)

- mit dem Riechen
- mit dem feinen Geschmack beim Essen
- mit dem Schmecken (süß, sauer, salzig, bitter)
- kein Problem

2: Haben Sie in den letzten 2 Jahren eine COVID-Infektion durchlaufen, bei der es zu Geruchs- und Geschmacksverlust kam?

- Ja
- Nein

3: Worauf führen Sie Ihr Problem zurück?

- Unfall
- Medikamenteneinnahme
- Erkältung/ Infekt
- Operation
- Nasenatmung/Polypen/ Nasennebenhöhlen Entzündung
- Mundtrockenheit
- Zahnersatz
- Andere Ursache
- Weiß ich nicht
- Ich habe kein Problem

4: Seit wann besteht/bestand dieses Problem?

- Seit der Operation
- Schon vor der Operation/ ich habe noch nie im Leben gerochen
- Schon vor der Operation, aber mit Verschlechterung nach erfolgter OP
- Ich habe kein Problem
- Weiß ich nicht

5: Bestehen diese Probleme noch immer?

- Ja
- Nein
- Ich habe kein Problem

6: Konnten Sie nach der Operation zunächst eine Verschlechterung mit nachfolgender Verbesserung wahrnehmen? Wie lange dauerte diese Verschlechterung in etwa an?

- Ja, <6 Monate
- Ja, <24 Monate
- Nein, gar keine Verschlechterung wahrgenommen
- Verschlechterung ohne Verbesserung
- Weiß ich nicht mehr

7: Wie stark fühlen Sie sich insgesamt durch Ihr Problem eingeschränkt?

- Extrem stark
- Stark
- Mittel
- mäßig
- Kaum
- Gar nicht
- Ich habe kein Problem

8: Wie würden Sie Ihre Nasendurchgängigkeit beschreiben?

- Sehr gut
- Gut
- Schlecht
- Sehr schlecht
- Ich bekomme keine Luft durch die Nase

9: Haben Sie chronische Nasenprobleme?

- Nein
- Ja: Nasenlaufen, verstopfte oder trockene Nase, Niesen, Allergien, Polypen, Gesichtsschmerzen (Bitte bei zutreffend unterstreichen)

10: Haben/hatten Sie im Mund ständig eine der folgenden Empfindungen?

- Brennen: Ja/Nein
- Bitterer Geschmack: Ja/Nein
- Salziger Geschmack: Ja/Nein
- Mundtrockenheit: Ja/Nein
- Fremdkörpergefühl: Ja/Nein
- Andere Störung

11: Wurde bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Therapien zusätzlich zur chirurgischen Operation durchgeführt?

- Neoadjuvante Chemotherapie
- Neoadjuvante Radiotherapie
- Adjuvante Chemotherapie
- Adjuvante Radiotherapie
- Keine zusätzliche Therapie

12: Haben Sie einen konstanten Zigarettenkonsum?



- Nein, ich rauche nicht
- Ich rauche nicht mehr seit Jahren
- Ja

Anhang 2: Auswertungsbogen Geschmack

ODOFIN™



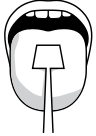


TasteStrips 50

Auswertung/Evaluation (Kopiervorlage/Copy template)





 _____ /  _____

 _____

 _____

































































♀ ♂  
  |  | 

Notes:

	Σ
	
	+
	
	+
	
	+
	
	=
	$\Sigma\Sigma$



Wenden sie den Test nicht an schwangeren Patientinnen an.
Do not use the test on pregnant patients.

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

12 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt den Patienten und Patientinnen, die sich die Zeit genommen haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Bei meinem Doktorvater Herrn Dr. Matthias Reeh bedanke ich mich dafür, dass er immer offen für Fragen und darum bemüht war, die Arbeit voran zu bringen. Aber auch für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Korrektur möchte ich mich herzlich bedanken.

Meinem Betreuer José Antonio Giron Ramirez gilt ein großer Dank für die andauernde Präsenz und dass er mir jederzeit für Rat und Tat zur Seite stand.

Meiner Mutter möchte ich für die Hilfe beim Korrekturlesen und tollen Denkanstöße danken.

Mein letzter Dank gilt meiner lieben Familie und meinem Partner für die stetige Unterstützung im Hintergrund.

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift