

**Diplomarbeit**

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität und  
Speichelmengemessung bei Patientinnen und Patienten  
mit Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches unter  
primärer Radiochemotherapie**

eingereicht von

**Jakob Pock**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Hals-Nasen-Ohren-Universitätsklinik Graz**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr.med.univ. et scient.med. Axel Wolf

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Dietmar Thurnher

Graz, 23.07.2017

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 23.07.2017*

*Jakob Pock eh*

# **Vorwort**

Meiner Großmutter, meinen Eltern und meinen Schwestern gewidmet.

## Danksagungen

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr.med.univ. et scient.med. Axel Wolf für die Betreuung der Diplomarbeit und die weitreichende Unterstützung.

Danken möchte ich überdies Frau Anita Leitner für die schöne Zusammenarbeit und die mir entgegengebrachte Geduld.

Herrn ao.Univ.-Prof. Mag. DDr. Michael G. Schimek, MPhil (Bath Univ.) danke ich für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

## Zusammenfassung

Patientinnen und Patienten mit Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches leiden häufig unter einer Vielzahl an funktionellen Einschränkungen. Die in vielen Fällen notwendigen aggressiven Therapieschemata, bedingen überdies mehr oder weniger stark ausgeprägte Nebenwirkungen. Eine der häufigsten dieser Nebenwirkungen stellt die strahlenbedingte Xerostomie dar, welche als Folge einer Destruktion der oralen Speicheldrüsen auftritt. Aufgrund der vielfältigen Aufgaben des Speichels resultiert daraus ein breites Spektrum an Beschwerdebildern. Neben funktionellen Einbußen, sind häufig auch das soziale, kognitive und emotionale Wohlbefinden beeinträchtigt, was zu einer Minderung der Lebensqualität insgesamt führt. Im Prozess meiner vorliegenden Arbeit hatte ich durch die Messung der Speichelmenge und zeitgleiche Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch multidimensionale Fragebögen zum Ziel, einen möglichen Zusammenhang der beiden Faktoren herzustellen. Dies geschah einerseits mit zwei ausreichend auf Validität und Reliabilität geprüften Messinstrumenten zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Bestimmung der Speichelmengemessung erfolgte mittels des von Sarstedt® hergestellten Produktes „Salivette“. Bei den vorliegenden zwölf PatientInnen, welche alle an einem Malignom des oberen Aerodigestivtraktes erkrankten, erfolgte zwischen erster und letzter durchgeführter Messung ausnahmslos eine statistisch signifikante Verminderung der Speichelmenge. Auch die erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität und ausgewählte symptomrelevante Aspekte der Fragebögen zeigten zwischen erster und letzter Messung eine Zunahme der subjektiv wahrgenommenen Beschwerden. Die Testergebnisse bestätigen die Vorausgegangene Annahme eines Zusammenhangs des subjektiven Wohlbefindens und der körperlichen Fehlfunktionen von PatientInnen mit bösartigen Kopf-Hals-Tumoren.

## Abstract

Patients with malignant tumours in the head and neck area often suffer from numerous functional restrictions. Moreover, the aggressive therapy models that are necessary in a high number of cases cause pronounced adverse effects. One of the most frequently occurring adverse effects is xerostomia caused by radiotherapy, which occurs after the destruction of the oral salivary gland. Due to saliva's various functions, this phenomenon results in a wide spectrum of symptoms. Besides functional restrictions, the social, cognitive, and emotional well-being is frequently affected, which leads to an overall mitigation of the quality of life. The following thesis aims at drawing a connection between the patient's quality of life and the amount of saliva before, during and after primary radio chemotherapy. This was done by using multidimensional questionnaires. On one hand, this aim was met through two measuring devices that had been adequately tested for validity and reliability to elicit the patient's health-related quality of life. On the other hand, the amount of saliva produced was determined with the help of Sarstedt's® product "Salivette". The twelve patients at hand, who all suffer from a malignant tumour in the upper respiratory and digestive tract, showed, with no exceptions, a significant decrease in the amount of saliva produced between the first and last conducted measurement. In addition, the surveyed health-related quality of life and selected aspects of the questionnaires that were relevant to the symptoms, showed an increase in the subjectively perceived impairments and restrictions between the first and the last measurement. The results of the survey confirm the assumed connection between the subjective feeling of well-being and the physical malfunctions of patients suffering from malignant tumours.

## Inhalt

Vorwort.....	ii
Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract.....	v
Abkürzungen .....	viii
Abbildungsverzeichnis .....	ix
Tabellenverzeichnis .....	x
1 Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Ätiologie .....	3
1.2.1 Humane Papilloma Viren .....	4
1.2.2 Epstein-Barr-Virus .....	5
1.2.3 Refluxösophagitis .....	6
1.2.4 Helicobacter Pylori .....	6
1.3 TNM-Klassifikation .....	7
1.4 Bösartige Tumore der Kopf-Hals-Region.....	12
1.4.1 Tumore der Mundhöhle und der Lippe.....	12
1.4.2 Tumore von Naso-, Oro- und Hypopharynx .....	13
1.4.3 Tumore des Larynx.....	14
1.5 Therapie bösartiger Kopf-Hals-Tumore .....	16
1.5.1 Chirurgische Therapie .....	16
1.5.2 Radiotherapie.....	18
1.5.3 Medikamentöse Therapie .....	19
1.6 Lebensqualität .....	22
1.6.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	25
1.6.2 Instrumente zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	26
1.7 Xerostomie.....	26
2 Material und Methoden .....	29
2.1 Einschlusskriterien.....	29
2.2 Patientenkollektiv .....	29
2.3 Erhebung der Speichelmenge .....	31
2.4 Erhebung der gesundheitspezifischen Lebensqualität.....	31
2.4.1 FACT H&N .....	32
2.4.2 EORTC QLQ-H&N35.....	33
2.4.3 Anzahl der Speichelmessungen .....	35
2.4.4 Anzahl der Erhebungen der hrQoL .....	36
3 Ergebnisse – Resultate.....	37
3.1 Messungen der Speichelmengen.....	37
3.1.1 Speichelmengen vor und nach primärer RCHT .....	38
3.2 Messungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	40
3.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität vor und nach primärer RCHT .....	40
3.3 Gruppierung der PatientInnen.....	47
3.3.1 Gruppierung in zwei Gruppen zu je 6 PatientInnen .....	47
3.4 Speichelmengen und gesundheitsbezogene Lebensqualität im zeitlichen Verlauf	56
3.5 Statistisch signifikante Ergebnisse der Speichelmengen und ausgewählter	
Subgruppen der Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	61
3.5.1 Abnahme der Speichelmenge zwischen erster und letzter Messung.....	61
3.5.2 Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	61

4	Diskussion .....	63
5	Literaturverzeichnis .....	69
	Anhang – Fragebogen.....	76

## Abkürzungen

µl Mikroliter

5-FU 5-Fluorouracil

EBV Epstein Barr Virus

EORTC European Organisation for Research and Treatment on Cancer

FACIT Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

FACT Functional Assessment of Cancer Therapy

HPV Humanes Papilloma Virus

hrQoL health-related Quality of Life

IMRT Intensitätsmodulierte Radiotherapie

PEC Plattenepithelkarzinom

RCHT Radiochemotherapie

TOI Trial Outcome Index

WHO World Health Organisation

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Geschlechterverteilung	29
Abbildung 2 - Komorbiditäten	31
Abbildung 3 - Anzahl der Speichelmessungen	35
Abbildung 4 - Anzahl der hrQoL-Messungen	36
Abbildung 5 - Speichelmengen aller PatientInnen vor und nach primärer Radiochemotherapie	38
Abbildung 6 - Mittelwerte der Speichelmengen bei erster und letzter Messung	39
Abbildung 7 - Verminderung der Speichelmengen zwischen erster und letzter Messung	40
Abbildung 8 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung FACT-G total score	41
Abbildung 9 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung FACT-G H&N total score	42
Abbildung 10 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung FACT-H&N Trial Outcome Index	42
Abbildung 11 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Schmerzen"	43
Abbildung 12 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn"	44
Abbildung 13 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Klebriger Speichel"	44
Abbildung 14 - Skalenpunktwerte aller PatientInnen EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Klebriger Speichel"	45
Abbildung 15 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Mundtrockenheit"	46
Abbildung 16 - Skalenpunktwerte aller PatientInnen EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Mundtrockenheit"	47
Abbildung 17 - Mittelwerte der Speichelmengen zum Zeitpunkt der ersten Messung	48
Abbildung 18 - Mittelwerte der Speichelmengen zum Zeitpunkt der letzten Messung	48
Abbildung 19 - Mittelwerte der Speichelverminderung zwischen erster und letzter Messung	49
Abbildung 20 - Mittlere Skalenpunktwerte FACT-G H&N total score zum Zeitpunkt der ersten Messung	50
Abbildung 21 - Mittlere Skalenpunktwerte FACT-G H&N total score zum Zeitpunkt der letzten Messung	50
Abbildung 22 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Schmerz" zum Zeitpunkt der ersten Messung	51
Abbildung 23 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Schmerz" zum Zeitpunkt der letzten Messung	52
Abbildung 24 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Geschmacks- und Geruchssinn" zum Zeitpunkt der ersten Messung	52
Abbildung 25 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Geschmacks- und Geruchssinn" zum Zeitpunkt der letzten Messung	53
Abbildung 26 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Klebriger Speichel" zum Zeitpunkt der ersten Messung	54
Abbildung 27 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Klebriger Speichel" zum Zeitpunkt der letzten Messung	54
Abbildung 28 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Mundtrockenheit" zum Zeitpunkt der ersten Messung	55
Abbildung 29 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Mundtrockenheit" zum Zeitpunkt der letzten Messung	55
Abbildung 30 - Mittelwerte der Speichelmengen aller PatientInnen an vier Messpunkten	57
Abbildung 31 - FACT-G total score im zeitlichen Verlauf	57
Abbildung 32 - FACT-G H&N total score	58
Abbildung 33 - FACT-H&N TOI im zeitlichen Verlauf	58
Abbildung 34 - Mundtrockenheit im zeitlichen Verlauf	59
Abbildung 35 - Klebriger Speichel im zeitlichen Verlauf	60
Abbildung 36 - Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn im zeitlichen Verlauf	60

# Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 - TNM-Klassifikation, T-Primärtumor</i>	8
<i>Tabelle 2 - TNM-Klassifikation, N-Regionäre Lymphknoten</i>	8
<i>Tabelle 3 - TNM-Klassifikation, M-Fernmetastasen</i>	9
<i>Tabelle 4 - TNM-Klassifikation, G-histopathologisches Grading</i>	9
<i>Tabelle 5 - TNM-Klassifikation, C-Faktor</i>	9
<i>Tabelle 6 - Symbole TNM-Klassifikation</i>	10
<i>Tabelle 7 - TNM-Klassifikation, L-Lymphgefäßinvasion</i>	10
<i>Tabelle 8 - TNM-Klassifikation, V-Veneninvasion</i>	10
<i>Tabelle 9 - TNM-Klassifikation, Pn-Perineurale Invasion</i>	10
<i>Tabelle 10 - TNM-Klassifikation, R-Residualtumor</i>	11
<i>Tabelle 11 - TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung</i>	11
<i>Tabelle 12 - Mögliche Indikationen bei lateraler Pharyngotomie</i>	18
<i>Tabelle 13 - Normbereiche Speichelmenge stimuliert/unstimuliert</i>	27
<i>Tabelle 14 - Grenzwerte Hyposalivation stimuliert/unstimuliert</i>	27
<i>Tabelle 15 - Altersverteilung</i>	30
<i>Tabelle 16 - Geschlechter, Primärtumoren, TNM-Klassifikation, Histologie</i>	30
<i>Tabelle 17 - Frage 61 bis 65 EORTC QLQ-H&amp;N35</i>	34
<i>Tabelle 18 - Gruppierung der PatientInnen</i>	47
<i>Tabelle 19 - Definition der vier Messpunkte</i>	56

# 1 Einleitung

Aufgrund der anatomischen Beziehungen zueinander werden unter dem Begriff „Kopf-Hals-Tumore“ diverse kutane Malignome der Kopf-Hals-Region ebenso wie alle von der Schleimhaut von Mundhöhle, Lippe, Nasenhaut- und Nebenhöhlen, Pharynx, sowie Larynx ausgehenden bösartigen Neubildungen zusammengefasst. Neben den soeben genannten, fallen auch Malignome der Speicheldrüsen unter die große Gruppe der Kopf-Hals-Tumore (1,2). Die potenziell kurativen Therapieoptionen inkludieren chirurgische, medikamentöse oder radiotherapeutische Ansätze, beziehungsweise deren Kombinationen. Trotz der Möglichkeit, unter größtmöglicher Aussparung der Speicheldrüsen, letztere im Falle einer Bestrahlung zu schonen, zählt die Mundtrockenheit (Xerostomie) zu den häufigsten Nebenwirkungen und hat großen Einfluss auf die Lebensqualität im Allgemeinen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Speziellen. Bisherig durchgeführte Studien kommen teilweise zu dem Schluss, dass eine objektiv gemessene Xerostomie nicht zwingend mit einer Änderung der subjektiv angegebenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht (3).

## 1.1 Epidemiologie

Bei den Tumoren der Kopf-Hals-Region handelt es sich weltweit um die sechshäufigste Entität, die, je nach Quelle, mit einer globalen Häufigkeit von 6 - 7% aller Tumoren auftritt (2,4,5). Gemäß Statistik Austria beträgt die Anzahl der jährlich neu aufgetretenen Krebserkrankungen etwa 39.000 Personen, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Insgesamt liegen, was die Todesursache anbelangt, jedoch geschlechtsunabhängig die bösartigen Tumorerkrankungen an zweiter Stelle. Lediglich an Herz-Kreislauf-Erkrankungen sterben hierzulande noch mehr Menschen. Betrachtet man österreichweit die Inzidenz im Jahre 2012, bezogen auf alle erfassten Malignome und in absoluten Zahlen, so liegen die bösartigen Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich an elfter Stelle. Insgesamt erkrankten 2012 1085 Menschen an einer bösartigen Neoplasie des Kopf-Hals-Bereiches. Davon entfielen 803 Erkrankungen auf Männer und 282 Erkrankungen auf Frauen. Männer sind also beinahe dreimal so häufig betroffen, wie Frauen. Diese Diskrepanz spiegelt sich zwar auch bei der Betrachtung aller erfassten Malignome wider, ist jedoch bei den Kopf-Hals-Tumoren wesentlich deutlicher ausgeprägt. In den letzten Jahrzehnten haben sich die

beiden Geschlechter aber angenähert: Im Jahre 1983 erkrankten noch mehr als dreimal so viele Männer wie Frauen. Die Gründe für diesen Umstand scheinen vielfältig zu sein. Zu den wichtigsten zählen jedoch mit einiger Sicherheit die Risikofaktoren, allen voran der Tabakabusus, denen Frauen heutzutage häufiger ausgesetzt sein dürften als noch vor 30 Jahren. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die Krebserkrankungen, wiederum gemessen an den absoluten Zahlen, selbst nach Berücksichtigung des Bevölkerungswachstums im selben Zeitraum, insgesamt zugenommen haben. Die bösartigen Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich wiederum nahmen im Vergleichszeitraum jedoch unabhängig vom Geschlecht in Österreich überproportional stark zu (Statistik Austria). Bezogen auf die Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten je 100.000 Einwohner in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union liegt Österreich auf Platz 18 und damit zahlenmäßig hinter dem EU-Schnitt (1). Europaweit befindet sich Österreich auch in Hinblick auf Inzidenz, Prävalenz und Mortalität sowohl bei den Karzinomen von Lippe, Mundhöhle und Pharynx, als auch bei jenen des Larynx, hinter dem Schnitt der 27 EU-Mitgliedsstaaten (6–8). Die Anzahl der in Deutschland jährlich neu diagnostizierten oralen und pharyngealen Karzinome wird mit etwa 10.000 angegeben (9). Eine im Jahr 2014 veröffentlichte deutsche Studie, welche sich mit den Grundlegendaten von oralen und pharyngealen Karzinomen des deutschen Krebsregisters befasste, bestätigte die Tatsache, dass bei Männern zwar immer noch häufiger ein derartiger Tumor diagnostiziert wird und auch die Wahrscheinlichkeit an einem solchen Tumor zu versterben im Vergleich zu Frauen deutlich erhöht ist. Während hingegen Mortalität und Inzidenz unter der männlichen Bevölkerung in den letzten Jahrzehnten gleichbleibend hoch stagnierten, nahmen Sterblichkeit und Häufigkeit unter Frauen leicht zu. Die Zahlen unterschieden sich jedoch nicht nur in Hinblick auf das Geschlecht. Der Trend zeigt einen Anstieg der Erkrankungen bei älteren Menschen und einen Rückgang unter jungen Menschen, der laut den Autoren mit zunehmenden und erfolgreichen Kampagnen zur Beeinflussung des Rauchverhaltens zu erklären sein könnte (10). In den letzten Jahren und Jahrzehnten kam es zu einer deutlichen Zunahme der Inzidenz oraler Karzinome bei Frauen, die in erster Linie auf den vermehrten Nikotin-Abusus in dieser Bevölkerungsgruppe zurückzuführen ist (1). Betrug die Inzidenz früher etwa 7:1, hat sie sich mit 3-4:1 in den letzten Jahren jener der Männer deutlich angenähert (5). Das Nasopharynxkarzinom imponiert in Taiwan durch eine hohe Erkrankungsrate, wobei als Grund für diese Häufung der in diesem Land weit verbreitete Genuss von Betelnüssen vermutet wird (4).

## **1.2 Ätiologie**

Die Ursachen für die Entstehung von bösartigen Kopf-Hals-Tumoren sind vielfältig, beeinflussen sich teilweise gegenseitig und sind trotz intensiver Forschungstätigkeit bis heute nicht restlos geklärt. Unumstritten jedoch ist, dass Alkohol und Tabak die zwei wichtigsten Auslöser sind (4,11). Ein Umstand der diese Tatsache maßgeblich mitbestimmt, ist der oftmals jahrzehntelange Konsum dieser beiden Karzinogene. Derzeit lassen sich im Zigarettenrauch etwa 70 krebserregende Stoffe und Verbindungen nachweisen. Der Rauch von dunklen Tabaken enthält mehr Nitrosamine und aromatische Amine, als jener von hellem Tabak und birgt somit ein höheres karzinogenes Risiko (5). Insbesondere die Entstehung von Mundbodenkarzinomen korreliert häufig mit einer positiven Raucheranamnese. Dies gilt für Frauen und Männer zwar in gleichem Maße. Insgesamt scheinen Frauen in Bezug auf Mundhöhlen- und Pharynxkarzinome jedoch eine erhöhte tabakassoziierte Suszeptibilität zu besitzen (12). Des Weiteren scheint ein synergistischer Effekt bei gleichzeitigem Tabak- und Alkoholabusus zu existieren, der sich durch die Eigenschaften von Alkohol als Lösungsmittel für die im Tabakrauch vorhandenen Karzinogene erklären lässt. Hochprozentiger Alkohol beeinflusst diesen Umstand in höherem Ausmaß negativ, als niedrigprozentiger Alkohol (13). Eine Korrelation zwischen dem Konsum von Schnupf- und Kautabak und der Entstehung von oralen Tumoren scheint nicht zu bestehen (12). Die Beziehung zwischen dem Auftreten von Tumoren in der Kopf-Hals-Region und dem chronischen Konsum von Alkohol ist seit Jahrzehnten bekannt, erfuhr jedoch bis heute nicht die gleiche Aufmerksamkeit wie der Risikofaktor Tabak. Die Vermutung, dass Alkohol gar kein eigenständiges Kanzerogen darstellt, da selbiger Abusus häufig mit intensivem Tabakkonsum vergesellschaftet ist, konnte widerlegt werden. Im Gegenteil scheint Alkohol unter Nichtrauchern den wichtigsten Risikofaktor bei der Ausbildung von Karzinomen der Mundhöhle und des Pharynx zu bilden (14). Ein Umstand der, angesichts der Tatsache, dass Europa jene Region mit dem höchsten Alkoholkonsum weltweit darstellt, zumindest Aufmerksamkeit verdient (15). Außerdem ist es gelungen, eine lineare Beziehung zwischen Dauer der Einnahme und Menge des Alkoholkonsums, und dem Risiko zu erkranken, herzustellen (16). Dass Ernährungsgewohnheiten einen Einfluss auf die Entstehung von Tumoren haben können, ist hinlänglich bekannt. Selbiges dürfte auch auf die Entstehung von Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich zutreffen. Während eine vornehmlich auf Obst und Gemüse aufbauende Ernährungsweise als protektiv anzusehen ist, führt regelmäßiger Genuss von industriell verarbeitetem und rotem Fleisch zu einem

erhöhten Risiko, an einem Kopf-Hals-Tumor zu erkranken (17). Da Personen deren Ernährung sich hinreichend aus Obst und Gemüse zusammensetzt zumeist insgesamt als gesundheitsbewusst einzuschätzen sind, lässt sich der isolierte Einfluss von eben jenen Lebensmitteln nicht mit Sicherheit bewerten (14). Es wird vermutet, dass in der westlichen Welt die Ausbildung von bis zu einem Viertel der oralen und pharyngealen bösartigen Neubildungen durch Ernährungsgewohnheiten zu erklären sind (18).

Neben den beiden wichtigen Risikofaktoren Alkohol und Tabak, gibt es eine Vielzahl weiterer Einflüsse und Faktoren, welche die Entstehung von Karzinomen auslösen oder zumindest begünstigen. Die nach momentanem Wissenstand wichtigsten dieser Risikofaktoren werden im Anschluss vorgestellt.

### **1.2.1 Humane Papilloma Viren**

Während sich der Fokus wissenschaftlicher Anstrengungen zunächst auf den Zusammenhang zwischen Malignomen des Anogenitalbereiches und einer HPV-Infektion konzentrierte, hat sich in den letzten Jahren die Erkenntnis durchgesetzt, dass HPV-Infektionen auch einen wesentlichen ätiologischen Faktor bei der Erkrankung insbesondere der oralen Kopf-Hals-Tumore darstellen (19,20). Die Diagnose wird mittels histopathologischen Untersuchungsmethoden gestellt, eine sichere Differenzierung zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Tumoren alleine mittels bildgebender Verfahren ist derzeit nicht möglich (21). Die Prävalenz der HPV-positiven Kopf-Hals-Tumoren in Europa beträgt etwa 40 %, und wird von der Tumorlokalisation signifikant beeinflusst (19). In einer umfangreichen US-amerikanischen Studie aus dem Jahr 2017 geben Stenmark et al. eine Häufigkeit der HPV-positiven Oropharynx-Karzinome von 65,4% an (22). Die geographischen Unterschiede bezüglich des Vorkommens HPV-assoziiierter Kopf-Hals-Tumore scheinen innerhalb Europas nicht stark ausgeprägt zu sein (19). Es wird davon ausgegangen, dass ein wesentlicher Übertragungsweg für die Viren oraler Geschlechtsverkehr darstellt (23). Obgleich in vielen Regionen der Erde die Inzidenz der Alkohol- und Nikotin-assoziierten Kopf-Hals Tumore sinkt, nimmt die Häufigkeit dieser Malignome insgesamt jedoch zu. Dieser Umstand wird mit dem vermehrten Auftreten an HPV-assoziierten Tumoren erklärt und voraussichtlich in den nächsten Jahren, auch aus sozioökonomischer Sicht, an Bedeutung gewinnen (24). Zwischen 1984 und 2004 ist die Inzidenz der HPV-DNA-positiven oralen Plattenepithelkarzinome in den Vereinigten Staaten um 225 Prozent gestiegen. Unter der Annahme, dass sich diese Entwicklung in den

nächsten Jahren fortsetzen wird, wird bis 2020 die Inzidenz der oralen Plattenepithelkarzinome jene der Zervix uteri-Karzinome überschreiten (24). Klinisch imponieren die HPV-assoziierten Kopf-Hals-Tumore durch große, zystische Hals-Lymphknoten-Metastasen und relativ kleine Primärtumore. Im Vergleich zu Patienten mit nicht HPV-assoziierten Kopf-Hals-Tumoren, sind die Betroffenen meist jünger, häufiger männlich, Nicht- beziehungsweise Nieraucher und kaukasischer Abstammung, wobei die Gründe für die beiden zuletzt genannten Häufungen derzeit noch unklar sind (25). Es wird vermutet, dass ein risikobereiteres Sexualverhalten der Grund für das gehäufte Auftreten unter jüngeren Menschen ist (23). Des Weiteren scheint der HPV-Status eine wesentliche Rolle in Bezug auf Wachstum, Lymphknotenbefall und Metastasierung zu haben: Es gibt Hinweise, dass HPV-negative Tumore mit einem fortgeschrittenen Primärtumor korrelieren und häufiger metastasieren. HPV-negative Karzinome wiederum korrelieren mit einem signifikant erhöhten Lymphknotenbefall im Vergleich zu HPV-positiven Tumoren (22). Darüber hinaus wurde unter den Erkrankten mit HPV-positiven Tumoren ein signifikant besseres Überleben beobachtet (24,26). Auch die Gründe für diesen Umstand sind derzeit noch nicht abschließend geklärt. Es wird von einer erhöhten Strahlen- und Chemosensibilität ausgegangen, was sich letztlich positiv auf das Überleben auswirkt (27).

### **1.2.2 Epstein-Barr-Virus**

Seit seiner Entdeckung in den 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts, wird der ätiologische Einfluss des Epstein-Barr-Virus für die Entwicklung von Lymphzell- als auch Epithelzellkarzinomen mitverantwortlich gemacht und ist insbesondere beim Nasopharynxkarzinom von Bedeutung (4,28). Die Einteilung dieser Tumorentität wird nach der WHO-Klassifikation in drei sich histologisch unterscheidende Typen vorgenommen. Demnach handelt es sich bei Typ 1 um ein verhornendes Plattenepithelkarzinom. Der WHO-Typ 2 ist als nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom definiert und WHO-Typ 3 wird als undifferenziertes Karzinom bezeichnet. Synonym für den letztgenannten WHO-Typ werden die Termini lymphoepitheliales Karzinom oder Lymphoepithelioma Schmincke-Regaud verwendet (29). Für die Vereinigten Staaten wird eine Inzidenz von 0.2 – 0.5 pro 100.000 angegeben (30). Eine mögliche Relevanz des Epstein Barr Virus bei der Ausbildung eines Nasopharynxkarzinoms wird seit vielen Jahren diskutiert und gilt heute als gesichert. Epstein Barr Viren können in allen Nasopharynxkarzinomen nachgewiesen werden, das EBV-Genom ist in jeder einzelnen Tumor-Zelle zu finden und das virale Genom wird bei dieser

Tumorerkrankung permanent exprimiert. All diese Umstände untermauern den Verdacht, dass, neben Umwelt- und genetischen Faktoren, eine EBV-Infektion für die Entstehung eines Nasopharynxkarzinoms von Bedeutung ist (28,31). Das Onkoprotein LMP-1 dürfte über eine induzierende Wirkung bei Invasion, Metastasierung und Angiogenese entscheidend an der Ausbildung des nasopharyngealen Karzinoms beteiligt sein (32). LMP-1 wird nur von rund 40 – 70 % der Tumor-Zellen exprimiert, weist also eine relativ hohe Variabilität auf, wohingegen die RNA des Proteins LMP-2 in allen tumorösen Zellen nachweisbar ist. Es wird daher vermutet, dass das Zusammenspiel beider Onkoproteine eine wichtige pathophysiologische Rolle spielt. Das Fehlen oder Vorhandensein des EBV-Virus beim Nasopharynxkarzinom könnte in Zukunft außerdem einen wesentlichen Faktor in Bezug auf therapeutische und diagnostische Vorgangsweisen darstellen (4).

### **1.2.3 Refluxösophagitis**

Der mögliche Einfluss eines laryngo-pharyngealen Refluxes auf die Entwicklung von Larynxkarzinomen ist seit einigen Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Forschungsanstrengungen. Die chronisch entzündliche Komponente des Reflux-Geschehens wird dabei als potenziell kanzerogen gesehen (33). Hinweise darauf, dass langjähriger biliärer Reflux einen signifikanten zusätzlichen Risikofaktor für das Auftreten von Präkanzerosen und Plattenepithelkarzinomen von Larynx und Pharynx im ösophagealen Level darstellen, wurden bereits 2006 von Galli et al. mittels 24 Stunden pH-Metrie untersucht (33). In einer 2010 veröffentlichten chinesischen Meta-Analyse, konnte zwar ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer gastroösophagealen Reflux-Krankheit und der Ausbildung eines Larynx-Karzinoms nachgewiesen werden. Eine Korrelation zwischen GERD und Pharynx-Karzinom wurde jedoch nicht nachgewiesen (34). Nach einer von Langevin et al. durchgeführten Studie wiederum, stellt gastrischer Reflux einen unabhängigen Risikofaktor zur Ausbildung sowohl von Pharynx- als auch Larynx-Karzinomen dar. Eine mögliche chemopräventive Rolle von Antazida wird diskutiert (35).

### **1.2.4 Helicobacter Pylori**

Der Umstand, dass eine Besiedelung mit dem gram-negativen Bakterium *Helicobacter pylori* zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Ausbildung von kolorektalen- und

Magenkarzinomen gehört, steht mittlerweile außer Frage (36,37). Darüber, ob und inwieweit dies auch auf maligne Tumore von Larynx und Pharynx zutrifft, kann aufgrund der vorliegenden Datenlage kein abschließendes Urteil abgegeben werden. Die inflammatorische Rolle, welche H.P. in Bezug auf die Entstehung von gastrointestinalen Tumoren einzunehmen scheint, lässt zwar auf einen ähnlichen Einfluss bei der Ausbildung von Kopf-Hals-Tumoren schließen. Zu widersprüchlich stellen sich allerdings die vorhandenen Studienergebnisse dar (11,38–40). Cekin et al. sehen keinen Zusammenhang zwischen einer H.P. Infektion und einem erhöhten laryngopharyngealen Reflux. Es konnte jedoch eine signifikante Beziehung zwischen laryngopharyngealem Reflux und dem Vorhandensein von malignen und prämaligen laryngealen Läsionen gezeigt werden (41).

### **1.3 TNM-Klassifikation**

Die von P. Denoix in den 40er und 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts entwickelte und in regelmäßigen Abständen an die aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse adaptierte TNM-Klassifikation, stellt die international gebräuchlichste Einteilung von malignen Tumoren dar. Seit dem Jahre 1950 wird die Klassifikation von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) weitergeführt. Das Akronym „TNM“ steht hierbei für „tumor-node-metastasis“ und kodiert das Ausmaß und Verhalten des Primärtumors, das Fehlen bzw. Vorhandensein regionaler Lymphknotenmetastasen, sowie das Fehlen oder Vorhandensein von hämatogenen Fernmetastasen und bietet Klinikern ein auf diesen drei Kriterien aufgebautes Instrument zur Stadieneinteilung. Mithilfe von nachgestellten Ziffern erfolgt die Angabe der Ausbreitung. Es handelt sich also um eine Kurzschrift. Die Ziele und somit auch der Anspruch der Klassifikation umfassen eine Hilfestellung für Klinikerinnen und Kliniker bei Behandlungsplänen, eine verlässliche und kontinuierliche Erforschung menschlicher Krebserkrankungen und den Informationsaustausch zwischen Behandlungszentren. Außerdem liefert die Klassifikation dienliche Hinweise in Hinblick auf die Prognose (42,43). Die ersten durch das TNM-System klassifizierten Tumorentitäten waren der Larynx- und der Brustkrebs. Die bis anno 1968 veröffentlichten Broschüren, wurden in jenem Jahr in einem Taschenbuch (Livre de Poche) zusammengefasst. In den folgenden Jahren und Jahrzehnten erfolgten die Publikationen stetig aktualisierter und ergänzender Auflagen. Gegenwärtig stellt die 8. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren, welche im Jänner 2017 erschienen ist, die aktuellste Version dar. Das erklärte Ziel war stets eine gegebene Einheitlichkeit, um Onkologen aus aller Welt ein Werkzeug zu

bieten, mit dem das Patientengut adäquat vergleichbar in Hinblick auf Tumorerkrankungen betrachtet werden kann. Lange Zeit galten Lage und Ausbreitung der Tumore gegenüber anatomischer Strukturen als Maßstäbe in Bezug auf Einteilung und Klassifikation derselben (42). Aufgrund eines immer besseren Verständnisses der komplexen biologischen Vorgänge im Zuge der Karzinogenese, hat dieser Aspekt in den letzten Jahren massiv an Bedeutung gewonnen und wird auch in Zukunft eine immer größere Rolle spielen. Das American Joint Committee on Cancer hat in der Bewertung der siebenten Edition des „Cancer Staging Manuals“ auf die Notwendigkeit der Implementierung dieses Aspekts hingewiesen. Neben einer zu bewahrenden, eindeutigen anatomischen Einteilung, wird die Bedeutung des Einfließens biologischer prognostischer Faktoren hervorgehoben (44). Für jede Klassifikation existieren grundsätzlich zwei Klassifikationen. Als Resultat der prätherapeutisch durchgeführten Untersuchungen ergibt sich die klinische Klassifikation, die mit einem vorangestellten kleingeschriebenen „c“ gekennzeichnet wird und als Maßstab für die Auswahl der Therapie herangezogen wird. Die sogenannte pathologische Klassifikation setzt eine Resektion des Primärtumors oder durchgeführte Biopsien voraus und basiert auf den postoperativ durchgeführten histopathologischen Befunden. Obgleich sich die Definitionen, abhängig von der Tumorentität, unterscheiden, haben folgende Bezeichnungen allgemeine Gültigkeit:

#### T - Primärtumor

<b>TX</b>	<b>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</b>
<b>T0</b>	<b>Kein Anhalt für Primärtumor</b>
<b>Tis</b>	<b>Carcinoma in situ</b>
<b>T1-T4</b>	<b>Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors</b>

Tabelle 1 - TNM-Klassifikation, T-Primärtumor

#### N – Regionäre Lymphknoten

<b>NX</b>	<b>Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden</b>
<b>N0</b>	<b>Keine regionären Lymphknotenmetastasen</b>
<b>N1-N3</b>	<b>Zunehmender Befalls regionärer Lymphknoten</b>

Tabelle 2 - TNM-Klassifikation, N-Regionäre Lymphknoten

## M – Fernmetastasen

<b>M0</b>	<b>Keine Fernmetastasen</b>
<b>M1</b>	<b>Fernmetastasen</b>

**Tabelle 3 - TNM-Klassifikation, M-Fernmetastasen**

Ein weiterer Aspekt in der Einteilung von Tumoren ist das histopathologische Grading, das Aufschluss über den histologischen Differenzierungsgrad des Tumors gibt:

## G -histopathologisches Grading

<b>GX</b>	<b>Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden</b>
<b>G1</b>	<b>Gut differenziert</b>
<b>G2</b>	<b>Mäßig differenziert</b>
<b>G3</b>	<b>Schlecht differenziert</b>
<b>G4</b>	<b>Undifferenziert</b>

**Tabelle 4 - TNM-Klassifikation, G-histopathologisches Grading  
(45)**

Abgesehen von den oben genannten Kriterien, wurde die Klassifikation im Laufe der Zeit um einige Aspekte erweitert. Der C-Faktor zeigt die Zuverlässigkeit der gestellten Diagnose an und wird mit einer Zahl von 1 bis 5 versehen. Das groß geschriebene „C“ steht in diesem Fall für das englische Wort „certainty“.

<b>C1</b>	Evidenz aufgrund klinischer Untersuchungen allein
<b>C2</b>	Evidenz unter Zuhilfenahme spezieller diagnostischer Hilfsmittel
<b>C3</b>	Evidenz allein aufgrund chirurgischer Exploration
<b>C4</b>	Evidenz der Krankheitsausdehnung nach erfolgter definitiver chirurgischer Behandlung, einschließlich des Resektionspräparates
<b>C5</b>	Evidenz aufgrund der Biopsie

**Tabelle 5 - TNM-Klassifikation, C-Faktor  
(43)**

Zur näheren Beschreibung existieren vier weitere, mit kleingeschriebenen Buchstaben vorangestellte Kennzeichnungen, die jedoch keinen Einfluss auf die Stadiengruppierung haben:

<b>m-Symbol</b>	<b>bei multiplen Primärtumoren in einem anatomischen Bezirk</b>
<b>y-Symbol</b>	<b>bei Klassifikation während oder nach initialer multimodaler Therapie</b>
<b>r-Symbol</b>	<b>bei Rezidivtumoren nach krankheitsfreiem Intervall</b>
<b>a-Symbol</b>	<b>bei Klassifikation anlässlich einer Biopsie</b>

Tabelle 6 - Symbole TNM-Klassifikation

Fakultative Deskriptoren stellen eine mögliche Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion oder perineurale Invasion dar:

L – Lymphgefäßinvasion

<b>LX</b>	<b>Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden</b>
<b>L0</b>	<b>Keine Lymphgefäßinvasion</b>
<b>L1</b>	<b>Lymphgefäßinvasion</b>

Tabelle 7 - TNM-Klassifikation, L-Lymphgefäßinvasion

V – Veneninvasion

<b>VX</b>	<b>Veneninvasion kann nicht beurteilt werden</b>
<b>V0</b>	<b>keine Veneninvasion</b>
<b>V1</b>	<b>Mikroskopische Veneninvasion</b>
<b>V2</b>	<b>Makroskopische Veneninvasion</b>

Tabelle 8 - TNM-Klassifikation, V-Veneninvasion

Pn – Perineurale Invasion

<b>PnX</b>	<b>Perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden</b>
<b>Pn0</b>	<b>Keine Perineurale Invasion</b>
<b>Pn1</b>	<b>Perineurale Invasion</b>

Tabelle 9 - TNM-Klassifikation, Pn-Perineurale Invasion

Ebenso lässt sich das Fehlen oder Vorhandensein eines Resttumors nach erfolgter therapeutischer Maßnahme mithilfe der Klassifikation darstellen. Damit werden der Effekt und letztendlich auch der Erfolg einer Behandlung sichtbar gemacht:

<b>RX</b>	<b>Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden</b>
<b>R0</b>	<b>Kein Residualtumor</b>
<b>R1</b>	<b>Mikroskopischer Residualtumor</b>
<b>R2</b>	<b>Makroskopischer Residualtumor</b>

**Tabelle 10 - TNM-Klassifikation, R-Residualtumor**

Die Einteilung nach dem TNM-System dient in erster Linie der Dokumentation und übersichtlichen Deskription des jeweiligen Tumors, erlaubt jedoch für sich betrachtet noch keine Rückschlüsse auf die Überlebensrate und ist auch nur bedingt zur raschen Beurteilung geeignet. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen und eine bessere Übersicht unter Berücksichtigung der einzeln erhobenen Faktoren der TNM-Klassifikation zu erhalten, wurden die Kategorien in sogenannte „Stadien“ zusammengefasst. Das Hauptaugenmerk der so entstandenen Unterteilungen liegt auf einer größtmöglichen Homogenität innerhalb der Gruppen und erhebt zugleich den Anspruch, in Bezug auf Prognose und Überlebensraten der unterschiedlichen Tumorentitäten, ein Unterscheidungsmerkmal zu implementieren. Die möglichen vier Stadien, die durch römische Ziffern ausgedrückt werden, basieren für alle Tumorlokalisationen auf folgenden Grundlagen:

<b>Stadium 0</b>	Carcinoma in situ
<b>Stadium I-II</b>	Auf das Ursprungsgewebe beschränkt
<b>Stadium III</b>	Ausgedehnte lokale Ausbreitung (inklusive Lymphknoten-Befall)
<b>Stadium IV</b>	Ausgedehnte Ausbreitung mit Fernmetastasen

**Tabelle 11 - TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung**

In der 2017 erschienenen achten und somit derzeit aktuellsten Auflage des von Wittekind herausgegebenen Buches „TNM – Klassifikation maligner Tumoren“ wird der Terminus „Stadium“ ausschließlich zur Festlegung der anatomischen Ausbreitung benutzt. Zur Klassifikation der Prognosefaktoren, die unter dem Begriff „prognostische Gruppenbildung“ Verwendung finden, werden folgende Aspekte herangezogen:

- Anatomische Ausbreitung der Erkrankung
- Tumorprofil
- Patientenprofil
- Umwelt

(46)

## **1.4 Bösartige Tumore der Kopf-Hals-Region**

Die Tumore der Kopf-Hals-Region werden nach ihrem Auftreten in der jeweiligen anatomischen Region eingeteilt. Die für die vorliegende Arbeit relevanten Neubildungen lassen sich wie folgt unterteilen:

- Mundhöhlenkarzinome
- Nasopharynxkarzinome
- Oropharynxkarzinome
- Hypopharynxkarzinome
- Larynxkarzinome

### **1.4.1 Tumore der Mundhöhle und der Lippe**

Der Großteil der in der Mundhöhle auftretenden bösartigen Tumore sind Plattenepithelkarzinome und imponieren klinisch meist als ulzeröse Gebilde mit induriertem Charakter. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind häufig bereits beidseitig auftretende Lymphknoten-Metastasen vorhanden (47). Männer sind etwa zehnmal häufiger von Mundhöhlenkarzinomen betroffen als Frauen (48).

#### **1.4.1.1 Anatomie**

Die Gliederung der Mundhöhle umfasst zunächst die Unterscheidung zwischen der eigentlichen Mundhöhle, Cavitas oris propria, sowie dem Vorhof der Mundhöhle, Vestibulum oris.

Die Cavitas oris propria, die als Raum einwärts der Zahnbögen definiert ist, wird von folgenden Strukturen begrenzt:

- Vorne: Lippen
- Hinten und medial: die mit Zahnfleisch bedeckten Alveolarfortsätze und die Zähne
- Seitlich: Wangen
- Oben: harter und weicher Gaumen

Das Vestibulum oris stellt den Raum außerhalb der Zahnbögen, also zwischen Zahnbögen und Lippen, dar.

Die bei weit geöffnetem Mund sichtbaren relevanten anatomischen Strukturen umfassen Zunge, Tonsilla palatina, Arcus palatoglossus und Arcus palatopharyngeus, die Uvula sowie den weichen Gaumen.

Die Innervation der Mundhöhle erfolgt in erster Linie über den Nervus lingualis, Nervus glossopharyngeus und Nervus hypoglossus für die Zunge. Die Zähne, Zahnfleisch und Mundschleimhaut werden sensorisch von Nervus maxillaris und Nervus mandibularis, zwei Ästen des Nervus trigeminus, versorgt.

Die Blutversorgung der Mundhöhle entstammt Ästen der Arteria carotis externa (49,50).

#### **1.4.2 Tumore von Naso-, Oro- und Hypopharynx**

Bei Tumoren des Oropharynx handelt es sich in 9 von 10 Fällen um ein Plattenepithelkarzinom. In Hinblick auf die histologische Differenzierung erfolgt eine Unterteilung in 4 Grade:

- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- G4: undifferenziert

Neben Plattenepithelkarzinomen treten in dieser Region Lymphoepitheliale Karzinome, sowie bösartige Neubildungen der Speicheldrüsen auf. Im Bereich des Waldeyer'schen Rachenrings sind zudem maligne Lymphome möglich (51).

### **1.4.2.1. Anatomie**

Als Pharynx wird der dorsal von Mund- und Nasenhöhle gelegene gemeinsame Atem- und Speiseweg bezeichnet, welcher in seiner Wand einzelne Geschmacksknospen trägt sowie Organe der Immunabwehr, in Form des Waldeyer-Rachenrings, beinhaltet. Die Cavitas pharyngis wird in drei Etagen unterteilt, die in weiterer Folge klinisch als Landmarken zur topographischen Einteilung von Tumoren dienen. Der am weitesten kranial gelegene Abschnitt, der sich vom Fornix pharyngis bis zum weichen Gaumen erstreckt und über die Choanen mit der Nasenhöhle in Verbindung steht, wird als Naso- oder Epipharynx bezeichnet. Der mittlere Abschnitt, Meso- oder Oropharynx, reicht vom weichen Gaumen bis zum Oberrand des Kehldeckels und steht über die Schlundenge mit der Mundhöhle in Verbindung. Der distalste Abschnitt des Pharynx erstreckt sich vom Oberrand des Kehldeckels bis zum Ringknorpel und geht in den Ösophagus über. Diese Etage wird als Hypo- oder Laryngopharynx bezeichnet.

Histologisch besteht die Pharynxwand aus drei Schichten:

- Tunica mucosa
- Tunica muscularis
- Tunica adventitia

Die Muskeln des Pharynx lassen sich in zwei Gruppen, nämlich die Schlundschnürer und die Schlundheber, einteilen und sind maßgeblich am Schluckakt, insbesondere im Zuge der pharyngealen und oesophagealen Phase, beteiligt. Die nervale Versorgung der entsprechenden Muskeln erfolgt durch Nervus glossopharyngeus und Nervus vagus. Die Blutversorgung wird auch hier über Äste der Arteria carotis externa gewährleistet (52).

### **1.4.3 Tumore des Larynx**

Tumore des Larynx entstehen häufig auf der Grundlage von Präkanzerosen. Zu ihnen werden neben der Leukoplakie auch die Pachydermie und die Papillome gezählt. Letztere treten als „breitbasig aufsitzende, höckrige, rötliche Tumormassen im Kehlkopflumen“ in Erscheinung. Das Kehlkopf-Karzinom zählt zu den häufigsten Tumoren der Kopf-Hals-Region und macht gemeinsam mit dem Hypopharynx-Karzinom etwa 50 Prozent der Kopf-Hals-Malignome aus (53). Histologisch handelt es sich in den allermeisten Fällen um

Plattenepithelkarzinome, wobei die verhornenden und nicht-verhornenden Typen die Mehrzahl ausmachen. Die klinische Unterteilung der Larynx-Karzinome erfolgt nach topographischen Gesichtspunkten, wobei die Stimmlippenebene als grenzziehendes Kriterium fungiert. Man unterscheidet:

- Supraglottische Karzinome,
- Stimmlippenkarzinome und
- Subglottische Karzinome

Stimmlippenkarzinome imponieren meist als einseitig der Glottis aufsitzende „verdickte, höckerig ulzerierte und mit Fibrin bedeckte“ Rötungen. Die Prognose gilt als relativ gut, da eine früh auftretende klinische Symptomatik in Form von Heiserkeit in vielen Fällen einen rechtzeitigen Behandlungsbeginn möglich macht. Ein weiterer Grund für die günstige Prognose dieser Tumore ist die Tatsache, dass eine Metastasierung in dieser Region aufgrund nur in geringer Anzahl vorhandener Lymphbahnen erst spät erfolgt (54,55). Entscheidend für den Outcome ist jedoch die noch erhaltene Beweglichkeit der Stimmlippen. Eine durch tumoröse Infiltration der Aryknorpel bedingte Fixation vermindert die Aussichten auf eine kurative Heilung. Auch der Befall zweier wichtiger anatomischer Landmarken, nämlich des Processus vocalis und der vorderen Kommissur, resultieren in einer Verschlechterung der Prognose. Grund ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Durchwanderung in Nachbargebiete. Im Falle des Processus vocalis und der Aryregion ist dies der paraglottische Raum. Die vordere Kommissur befindet sich nahe der Broyleschen Sehne. Ist diese beteiligt, besteht wegen der in ihr enthaltenen kollagenen Fasern die Gefahr des Einwachsens in den Schildknorpel mit nachfolgender Beteiligung der präalaryngealen Lymphknoten (54,56).

### **1.4.3.1 Anatomie**

Der Kehlkopf bildet einen Verschlussapparat, welcher Speise- und Luftweg trennt und sich aus knorpeligem Skelett, intrinsischer- und extrinsischer Muskulatur, sowie der Mukosa-Auskleidung zusammensetzt. Neben der Trennung von Speise- und Luftweg, gehört die Stimmbildung (Phonation) zu den wichtigsten Aufgaben des Larynx. Ermöglicht eine geöffnete Stimmritze die Atmung, so dient eine komplett geschlossene Stimmritze der Erhöhung des intraabdominellen Druckes. Zum sogenannten Kehlkopfskelett, das sich aus

mehreren Knorpeln zusammensetzt, welche teilweise miteinander gelenkig in Verbindung stehen, zählen: Schildknorpel, Ringknorpel, Stellknorpel, Kehleckenknorpel, sowie weitere Knorpel, die von geringerer Bedeutung sind: die paarigen Weizenkornknorpel, Keilknorpel, Spitzenknorpel und der inkonstante Sesamknorpel. Des Weiteren existieren zahlreiche Kehlkopfbänder, die einerseits eine Verbindung des Kehlkopfskeletts untereinander ermöglichen (innere Kehlkopfbänder) und andererseits die Aufhängung und Fixierung des Kehlkopfes zwischen Zungenbein und Trachea übernehmen (äußere Kehlkopfbänder). Das zu den inneren Kehlkopfbändern gehörende Ligamentum cricothyroideum (Ligamentum conicum) hat eine besondere klinische Bedeutung, da bei lebensbedrohlichem Verschluss der Stimmritze (Rima glottidis) mittels Durchtrennung desselben eine rasche künstliche Eröffnung des Luftweges möglich ist (57).

## **1.5 Therapie bösartiger Kopf-Hals-Tumore**

### **1.5.1 Chirurgische Therapie**

Die chirurgische Behandlung der fortgeschrittenen, bösartigen Kopf-Hals-Tumore ist einerseits wegen der anspruchsvollen anatomischen Verhältnisse, aber auch wegen des funktionell und aus ästhetischem Blickwinkel sensiblen Operationsgebietes, für den Chirurgen eine große Herausforderung (58). Die operative Herangehensweise wird in erster Linie von Lokalisation und Ausmaß des Primärtumors bestimmt. Allen Verfahren ist jedoch gemeinsam, dass eine vollständige Entfernung des Tumors, also eine sogenannte R0-Resektion, oberste Priorität hat. Die Prognose bei missglücktem erstem Behandlungsversuch verschlechtert sich drastisch. Die Erlangung einer sogenannten lokoregionären Kontrolle bereits ab dem ersten Behandlungsansatz sollte aus diesem Grund das erklärte Ziel sein (59). Der für eine Resektion im Gesunden notwendige Sicherheitsabstand variiert in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors. Während bei Tumoren des Hypopharynx ein Resektionsrand von zumindest 2 cm eingehalten werden sollte, beträgt dieser notwendige Minimalabstand beispielsweise bei Tumoren der Glottis lediglich 1 mm (60).

### **1.5.1.1 Chirurgische Therapie bösartiger Tumore der Mundhöhle und des Oropharynx**

Die chirurgische Therapie der Karzinome von Mundhöhle und Oropharynx erfolgt bei kleineren und auch bei gut zugänglichen größeren Tumoren transoral. Außerdem besteht die Möglichkeit transzervikal beziehungsweise kombiniert transoral und transzervikal vorzugehen. Abhängig von einer etwaigen Infiltration in den Kiefer-Knochen, kann bei großen Tumoren eine Mandibula-Teilresektion über einen transmandibulären Zugang erforderlich sein, was in den meisten Fällen auch eine Unterlippenspaltung nach sich zieht. Je nach Tumorlokalisation erfolgt die Spaltung der Mandibula median oder lateral (61). Tumore des harten Gaumens bedingen insbesondere in fortgeschrittenen Stadien spezielle Operationstechniken (Midfacial degloving, Oberlippenspaltung nach Weber-Fergusson). Neubildungen an Ober- und Unterlippe werden, soweit möglich, entlang der Spannungslinien der Haut reseziert (62).

### **1.5.1.2 Chirurgische Therapie bösartiger Tumore des Hypopharynx**

Wie bei der ausgedehnten Chirurgie der bösartigen Larynx-Tumore, erfolgt auch im Falle einer operativen Entfernung eines Karzinoms des Hypopharynx der Zugang je nach Tumorlokalisation und Größe transoral oder von außen. Die laterale Pharyngotomie dient als Zugang zur Durchführung der verschiedenen, je nach Ausmaß der Resektion unterschiedlich umfangreichen, Vorgehensweisen. Diese beinhalten die partielle Pharyngektomie mit oder ohne totaler Laryngektomie, die totale Pharyngolaryngektomie mit Jejunum oder Unterarm Rekonstruktion als Rohr und die totale Pharyngo-Laryngo-Ösophagektomie mit Magenhochzug oder Coloninterponat (63).

Partielle Pharyngektomie	Rachenhinterwandtumore bis T2 ohne Beteiligung des Ösophagusmundes
Partielle Pharyngektomie mit totaler Laryngektomie	Tumore des Sinus piriformis T2 – T3, die weder dorsal die Mittellinie überschreiten, noch die Postkrikoidregion infiltrieren
Totale Pharyngolaryngektomie mit Jejunum oder Unterarm Rekonstruktion als Rohr	Hypopharynxkarzinome bis T4a, die entweder die Mittellinie überschreiten oder bei Infiltration von Ösophagusmund oder Postkrikoidregion
Totale Pharyngo-Laryngo-Ösophagektomie mit Magenhochzug	Große postkrikoidale Tumore, sowie Tumore des zervikalen Ösophagus oder bei Einwachsen extrapharyngealer Tumore in den Hypopharynx
Totale Pharyngo-Laryngo-Ösophagektomie mit Coloninterponat	Große postkrikoidale Tumore, sowie Tumore des zervikalen Ösophagus oder bei Einwachsen extrapharyngealer Tumore in den Hypopharynx

**Tabelle 12 - Mögliche Indikationen bei lateraler Pharyngotomie**

### **1.5.1.3 Chirurgische Therapie bösartiger Tumore des Larynx**

Ebenso können Tumoren des Larynx je nach Lokalisation und Größe transoral im Rahmen einer Mikrolaryngoskopie (MLX) oder im Rahmen eines Zuganges von außen reseziert werden. Gegebenenfalls muss ein gestielter oder freier Gewebslappen zur Defektdeckung nach erfolgter Tumorresektion verwendet werden (64).

### **1.5.2 Radiotherapie**

Neben den chirurgischen und medikamentösen Ansätzen ist die Strahlentherapie die dritte wichtige Säule der Therapie-Optionen bei bösartigen Kopf-Hals-Tumoren. Diese lässt sich in Form von primärer (definitiver) Radiotherapie, postoperativer, neoadjuvanter sowie palliativer Radiotherapie einsetzen. Die Radiochemotherapie lässt sich weiter unterteilen in konkomitante, sequentielle und adjuvante Therapieschemata. Erstere wird parallel zur Radiatio durchgeführt und wirkt unter anderem durch Verstärkung des letalen Strahlenschadens der Tumorzellen, einer verstärkten Anhäufung der Tumorzellen in strahlensensible Phasen des Zellzyklus und einer zusätzlichen Abtötung der Tumorzellen.

Unter einer sequentiellen Radiochemotherapie versteht man eine medikamentöse Therapie, die vor oder nach der Strahlentherapie zum Einsatz kommt. Die primäre Radiotherapie ist zugleich bevorzugte Therapievariante bei nicht resektablen Tumoren und kommt außerdem bei operationsuntauglichen oder bei jenen Patientinnen und Patienten zur Anwendung, die einen operativen Eingriff ablehnen. Aufgrund unbefriedigender Ergebnisse bei alleiniger Bestrahlung, ist eine Kombination aus Chemotherapie und Radiatio anzustreben. Der absolute Überlebensvorteil wird durch eine zusätzlich durchgeführte Chemotherapie mit 8% angegeben. Nach Kornek et al. ist die primäre Radiotherapie als Alternative zur chirurgischen Therapie bei T1- und T2-Tumoren zu sehen. Die Indikationen zur adjuvanten Radiotherapie stellen Tumore ab einem T3-Stadium sowie ein Lymphknotenbefall dar und erfolgt mittels konventionell fraktionierter Dosis. Nach wie vor stellt die strahlenbedingte Toxizität eines der Hauptprobleme der konventionellen Bestrahlungstechniken dar. Die relativ starken Nebenwirkungen der Radiotherapie bedingen in vielen Fällen eine Minderung der Lebensqualität während und nach der Bestrahlung. Insbesondere eine verminderte Speichelproduktion mit nachfolgender Xerostomie kann sich in diesem Sinne auswirken und korreliert mit der Strahlendosis, der das Drüsengewebe ausgesetzt ist (65). Speziell hinsichtlich einer verbesserten Lebensqualität mit Vermeidung der damit einhergehenden Spätfolgen, stellt die technisch und organisatorisch aufwendige Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) bei Patientinnen und Patienten mit hoher Restlebenszeit eine vielversprechende Option dar. Im Gegensatz zur konventionellen Strahlentherapie erlaubt die IMRT eine weitaus selektivere Bestrahlung unter Aussparung sensibler, funktionell relevanter Strukturen (66). Vainshtein et al. konnten zeigen, dass im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapie bei Anwendung der IMRT die gesundheitsbezogene Lebensqualität unverändert war oder sogar verbessert werden konnte (67). Vorteile ergeben sich außerdem durch geringer ausgeprägte Schluckbeschwerden (68).

### **1.5.3 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Therapie der bösartigen Kopf-Hals-Tumore richtet sich primär nach dem zu erwartenden Verlauf der Erkrankung und ist daher in Abhängigkeit der Prognose auf Grundlage der körperlichen Verfassung des Patienten in Zusammenschau mit dem Status der Tumorerkrankung zu treffen. Aus diesen Überlegungen resultiert die Festlegung des Therapieziels: Ist eine Heilung nach Ansicht der behandelnden Therapeuten möglich, wird der Versuch eines kurativen Ansatzes gewählt werden. Demgegenüber steht die

Entscheidung zur palliativen Führung des Patienten, die bei fehlenden Heilungsaussichten eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung des Überlebens zum Ziel hat. Abgesehen von der, landläufig häufig als Chemotherapie bezeichneten, zytostatischen Chemotherapie stehen zur medikamentösen Behandlung von bösartigen Kopf-Hals-Tumoren die Gentherapie und die zielgerichtete Therapie (englisch: molecular targeted therapy) zur Verfügung (69).

### **1.5.3.1 Neoadjuvante Chemotherapie**

Die neoadjuvante Chemotherapie erfolgt entweder vor einem elektiven Eingriff in Form eines kurativen therapeutischen Ansatzes, oder kommt bei Patienten zum Einsatz, die sich gegen eine radikale Operation, welche nach wie vor die besten Heilungsaussichten hat, entscheiden. Im Zuge einer neoadjuvanten Therapie macht man sich den Umstand zu Nutze, dass vor der Lokalthherapie eine Gefäßversorgung des Tumors stattfindet. Darüber hinaus hat die systemische neoadjuvante Therapie die Verkleinerung des Primärtumors sowie die Eliminierung von Mikrometastasen zum Ziel (69).

### **1.5.3.2 Induktionschemotherapie**

Induktionschemotherapien kommen zum Einsatz, wenn die Patienten eine, mit zum Teil schwerwiegenden Konsequenzen behaftete, radikale Resektion ablehnen. Das seit den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts etablierte Vorgehen der Induktionschemotherapie, bestehend aus, von einer konventionell fraktionierten Radiotherapie gefolgt, Cisplatin-Gabe und kontinuierlicher 5-FU-Gabe für 3 Zyklen, wurde vom sogenannten DCF-Schema abgelöst. Es stellt eine medikamentöse Dreifachkombination dar. Das Akronym DCF steht für die Wirkstoffe Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (5-Fluorouracil). Die üblicherweise anschließende Radiotherapie erfolgt entweder einzig als solche, oder in Kombination mit einem Platin oder Cetuximab, einem chimären monoklonalen Antikörper. Domenge et al. konnten in einer 2000 veröffentlichten Studie bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen eine Überlegenheit der Behandlung mit neoadjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin und Fluorouracil in Hinblick auf das Gesamt-Überleben nachweisen (70). Eine von Pignon im Jahre 2000 publizierte Metaanalyse, welche den Einfluss einer Chemotherapie zusätzliche zur lokoregionalen Behandlung untersuchte, kam zu dem Schluss, dass der Nutzen in Hinblick auf das Überleben als gering zu bezeichnen ist (71). Kornek et al. bezeichnen

aufgrund der Resultate bisheriger Studien die Kombination Docetaxel, Cisplatin und 5-FU als „neuen Standard der Induktionschemotherapie“ und geben als Indikationen für eine Induktionschemotherapie

- den Wunsch nach Larynxerhalt bei Kehlkopf- oder Hypopharynxkarzinom,
- lokal fortgeschrittene Tumore und
- die Senkung der Inzidenz von Fernmetastasen vor konkomitanter Radiochemotherapie

an (72).

### **1.5.3.2 Palliative Chemotherapie**

Das Wort „palliativ“ entstammt dem lateinischen Wort „palliare“ und bedeutet übersetzt „mit einem Mantel bedecken“. Ziel ist die rechtzeitige Erkennung und Einschätzung von den Patienten beeinträchtigenden Komplikationen im Rahmen einer lebensbedrohlichen, also terminalen, Erkrankung (73). Entsprechend dieser Bedeutung soll die palliative Behandlung in erster Linie der Linderung akut bestehender Beschwerden dienen und stellt nicht den Anspruch die bestehende Krankheitssituation in all ihren Facetten zu beenden, um einen Zustand kompletter Gesundheit herzustellen. Die Entscheidung zur Führung des Patienten auf Basis eines palliativen Therapie-Regimes wird in erster Linie auf der Grundlage bestimmter Faktoren getroffen, die einen kurativen Ansatz als nicht aussichtsreich genug erscheinen lassen. Zu diesen Faktoren gehören neben dem Allgemeinzustand des Patienten, welcher in erster Linie durch vorhandene Komorbiditäten determiniert wird, auch eine ausreichende kognitive Leistungsfähigkeit, ein adäquates soziales Umfeld, der Ernährungszustand des Patienten und, insbesondere bei Tumorerkrankungen in der Kopf-Hals-Region, das Vorhandensein eines Alkohol- oder Tabakabusus. In Zusammenschau mit dem Tumorstadium, dem Therapieansprechen auf vorangegangene Behandlungen und der Bewertung der Nieren- und Leberfunktion wird schließlich die Entscheidung getroffen. Das Vorgehen unterscheidet sich in erster Linie dadurch, dass der Fokus auf der Erhaltung der Lebensqualität, einer unter den gegebenen Umständen größtmöglichen Schmerzreduktion und der Krankheitsstabilisierung liegt und nicht zwingend die Verkleinerung des Primärtumors im Vordergrund steht (74). Neben der Kombinationstherapie existiert das Therapieschema der Monotherapie, die in erster Linie bei Patienten mit beträchtlichen

Komorbiditäten zur Anwendung kommt. Eine Tumorkachexie kann eine Kombinationstherapie in ausreichender Dosierung verhindern und somit ein Grund zur Gabe einer Monotherapie sein. Insbesondere im palliativen Setting sollte aufgrund der Möglichkeit starker Nebenwirkungen, die Indikation zu den belastenden Dreifachkombinationen zurückhaltend gestellt werden. Zu den verbreitetsten Varianten der Anwendungen verschiedener Chemotherapeutika zählen:

- Platinanaloga und 5-Fluorouracil
- Platinanaloga und ein Taxan
- Platinanaloga, 5-Fluorouracil und ein Taxan
- Platinfreie Kombinationen
- Cetuximab mit Platin (mit oder ohne 5-Fluorouracil)
- Cetuximab mit Taxanen
- Der humane Antikörper Panitumumab mit Platin und 5-Fluorouracil (75)

Als Erstlinientherapie gilt in der palliativen chemotherapeutischen Versorgung die Gabe von Cisplatin oder Carboplatin kombiniert mit kontinuierlicher 5-Fluorouracil-Gabe. Alternativ kann die Therapie mittels Docetaxel oder Paclitaxel statt 5-Fluorouracil erfolgen. Als Zweitlinientherapie besteht bei Platinversagen die Möglichkeit, Cetuximab als Monotherapie einzusetzen (76,77).

## **1.6 Lebensqualität**

„Never try to define quality of life.“ Dieser vom britisch-österreichischen Philosophen Karl Popper stammende Satz illustriert, wie schwierig oder gemäß Karl Popper sogar ausweglos es ist, sich an eine Definition des Begriffes Lebensqualität zu wagen (78). Die Philosophen der Antike haben den Versuch dennoch unternommen. Dieser Umstand lässt darauf schließen, dass das, was wir heute als Lebensqualität bezeichnen, sowie die Einflussnahme auf diese, die Menschheit seit tausenden von Jahren beschäftigt. Platon sieht als Voraussetzung die Übereinstimmung des Menschen mit dem Guten. Dieses „Gute“ entsteht aus einer gerechten Ordnung für Seele, Staat und Welt. Für Aristoteles stand das tugendhafte Werk im Vordergrund, das, gepaart mit einer vernünftigen Lebenspraxis, zu einem glücklichen Leben führen kann. Von ihm stammt auch der Satz „...und oft ändert derselbe Mensch seine Meinung. Wird er krank, so ist es Gesundheit, ist er gesund, so ist es das Geld.“

Dieser Satz demonstriert anschaulich, wie stark Lebensqualität von individuellen Empfindungen abhängt, und dass die determinierenden Faktoren in variierenden Lebenslagen eine unterschiedliche Gewichtung erfahren (79,80). Lebensqualität und Wohlbefinden sind daher als Größen zu verstehen, die sich stets aus der Zusammenschau zwischen der aktuellen persönlichen Situation des Individuums und der Umwelt in der diese Situationen entstehen können, ergeben (80). Der österreichische Sozialpsychologe Peter R. Hofstätter postulierte 1986 ein Modell der Zufriedenheit. Dieses Modell besagt, dass die Motivation eine gegebene individuelle Lage zu verändern, umso größer ist, je größer die Diskrepanz zwischen der zu erhaltenen Leistung und den Erwartungen ist. Demnach stellt sich Zufriedenheit dann ein, wenn die persönlich ermittelte Differenz positiver als die Erwartungen ausfällt. In diesem Fall herrscht auch nur eine geringe Motivation, an den gegebenen Umständen eine Änderung herbeizuführen. Die zwei möglichen Formen der Bewältigung beinhalten nach Hofstätter entweder eine Herabsetzung des Zufriedenheitsquotienten oder eine Anhebung der Bewertung (78). Lebensqualität ist ein vergleichsweise junger Begriff, welcher erstmals von Cecil Pigou in den 1920er-Jahren des vorigen Jahrhunderts verwendet wurde und mit steigendem wirtschaftlichem Erfolg in gewissen Teilen der Erde in den 1950er-Jahren zunehmend an Bedeutung und Beachtung gewann. Glatzer nennt als einen wichtigen Grund für diese Entwicklung die zunehmende Einsicht, dass steter wirtschaftlicher Aufstieg mit einem Verbrauch an ökologischen Ressourcen und der unausweichlichen Beschädigung von Naturräumen vergesellschaftet ist. Zugleich wurde in immer stärkerem Ausmaß angezweifelt, ob ein steigendes Bruttoinlandsprodukt auf hohem Niveau sich zwangsläufig positiv auf das Wohlbefinden der Bevölkerung auswirkt (81). Standen bei Fragestellungen zur Lebensqualität anfangs grundlegende menschliche Bedürfnisse wie materielle Sicherheit, Einkommen oder Rechtssicherheit im Vordergrund, finden individuell mehr oder weniger stark variierende Einflussfaktoren wie der persönliche Grad an Zufriedenheit, in der Forschung zur Lebensqualität immer größere Beachtung (78).

Eine häufig zitierte Formulierung stammt von der World Health Organisation (WHO 1997), die Lebensqualität folgendermaßen definiert:

„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“

Diese Definition lässt erahnen, dass es der Betrachtung unterschiedlicher Ebenen bedarf, um all jenen Ansprüchen zu genügen, die Menschen an eine hohe Lebensqualität stellen. Die große Schwierigkeit, die sich zwangsläufig ergibt, liegt in der Vielschichtigkeit der

Bedürfnisse jedes Einzelnen. Aus diesem Grund hat sich der Begriff der Mehrdimensionalität durchgesetzt. Er soll dem Umstand Rechnung tragen, dass sich Lebensqualität weder aus rein körperlichen, noch rein geistigen Faktoren zusammensetzt, sondern das körperliche, psychische und soziale Befinden in unterschiedlicher Gewichtung miteinschließt (82). Diese Übereinkunft, nämlich die Anerkennung der Komplexität und des Einwirkens unterschiedlichster Faktoren, birgt jedoch ein Konfliktpotential bezüglich der Einflussnahme auf die Lebensqualität, welches sich am anschaulichsten anhand zweier sozialpolitischer Ausprägungen darstellen lässt. Unter den Objektivisten herrscht die Ansicht, dass es für die Allgemeinheit gültige Grundbedürfnisse gibt, deren Befriedigung und Erfüllung zu einem erhöhten Wohlbefinden jeder einzelnen Bürgerin und jedes einzelnen Bürgers führen. Das entscheidende Element dieser Sichtweise bildet die Annahme, dass eine wissenschaftliche Bewertung der individuellen Lebensqualität durch Außenstehende möglich ist. Das politische Korrelat dieser Theorietradition ist der Wohlfahrtsstaat, wie er in Mitteleuropa und speziell in Skandinavien anzutreffen ist, der eine maximale materielle Versorgung möglichst großer Teile der Bevölkerung zum Ziel hat. Parallel dazu entstand die Strömung der Subjektivisten, die der Ansicht sind, dass eine von außen vorgenommene Bewertung unzulänglich ist. Die persönliche Wahrnehmung sei entscheidend für individuelles Glück und als Gradmesser der Lebensqualität heranzuziehen. Die Sozialpolitik der Vereinigten Staaten orientiert sich an diesem Modell (81,83). Obgleich der Versuch des Arztes oder der Ärztin, die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in den Mittelpunkt des Interesses zu rücken und auf sie Einfluss zu nehmen immer schon essentieller Teil therapeutischen Handelns war, hat sich mit dem zunehmenden Bedürfnis nach Messbarkeit der Begriff erst in den 1980er-Jahren in der Medizin zu etablieren begonnen. Die zunehmende Abkehr von rein biologischen hin zu biopsychosozialen Modellen, die sich zur Krankheitsentstehung und der Linderung von Beschwerden multidimensionaler Erklärungsansätze bedienen, zeigt, wohin sich der Fokus in den letzten Jahrzehnten verschoben hat (84). Erklärt werden kann dieser Trend wohl nicht nur durch eine zunehmend humanistisch-empathische Sichtweise vonseiten der Klinikerinnen und Klinikern, sondern vielmehr durch die Erkenntnis, dass ein hoher Grad an subjektiver Lebensqualität einen nicht unwesentlichen Einfluss auf klinische Resultate hat. So zeigen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium und durchgeführter Radiotherapie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und unter der laufenden Therapie eine herabgesetzte Lebensqualität. Umgekehrt konnte aber bei Patientinnen und Patienten, welche vor Diagnosestellung eine hohe Lebensqualität aufwiesen, ein signifikant erhöhtes

Gesamtüberleben festgestellt werden (85). In einigen Studien konnte, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, ein positiver Zusammenhang zwischen erhöhter gesundheitsbezogener Lebensqualität und regelmäßiger körperlicher Ertüchtigung nachgewiesen werden (86–89).

### **1.6.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Als Evaluationskriterium hat sich in der Medizin das Konzept der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ (hrQoL) durchgesetzt. Unter diesem Begriff wird jene Facette des großen Feldes der Lebensqualität verstanden, die durch medizinisches Handeln beeinflussbar ist (90). Lebensqualität wird hierbei immer stärker als multidimensionales Konzept verstanden, welches über die Erfassung der sie zusammensetzenden Dimensionen erheb- und messbar ist. Es hat sich mittlerweile als Mittel der Wahl zur Erhebung der Effektivität von Behandlungen und als wichtiges Kriterium im Zuge von klinischen Studien etabliert (91). Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist, wie bereits zuvor im Zuge der Ausführungen zur Lebensqualität hervorgehoben, eine stark von individuellen Empfindungen geprägte Größe. Eine adäquate Messung derselben erfordert daher in besonderem Maße eine funktionierende Kommunikation zwischen Ärztin und Arzt sowie Patientinnen und Patienten (90). Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht ausschließlich zur Beurteilung des Therapieerfolges im Zuge klinischer Studien von Bedeutung. Auch der Nutzen, welcher sich aus gesellschaftlicher Perspektive ergibt, ist, insbesondere für Gesundheitsökonomien, von Interesse (84). Die klassischen Messgrößen zur Bewertung von Wirksamkeit und Erfolg im Zuge medizinischer Therapien, wie Symptomreduktion und Überleben, mussten einer immer kritischeren Betrachtung standhalten. Die Erkenntnis, dass es jenseits dieser Größen andere Kriterien gibt, die die Sinnhaftigkeit von therapeutischen Vorgehensweisen in Hinblick auf die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten maßgeblich mitbestimmen, hat sich mittlerweile verfestigt (84). Vor allem chronische Erkrankungen, welche sich durch eine immer älter werdende Gesellschaft zwangsläufig ergeben, haben immanente Bedeutung bei der Bewertung von Zufriedenheit und hrQoL. Aus dieser Betrachtungsweise ergibt auch der Ansatz, hrQoL ausschließlich an Parametern wie der Lebenserwartung zu messen, nur bedingt Sinn (80).

## **1.6.2 Instrumente zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität**

Zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität steht im klinischen Alltag eine Reihe an Werkzeugen zur Verfügung. Ein derartiges Werkzeug stellen standardisierte und auf Validität und Reliabilität geprüfte Fragebögen dar (88). Die European Organization for Research and Treatment on Cancer (EORTC) Quality of Life Group hat speziell zur Verwendung in klinischen Studien Fragebögen für unterschiedlichste Tumor-Lokalisationen entwickelt, die mittlerweile auch in einer Vielzahl von Sprachen veröffentlicht wurden. Die aktuellste Version des Kopf-Hals-Moduls wurde bereits in zehn Sprachen übersetzt (92). Sherman konnte eine ausreichende Sensitivität des QLQ-H&N35 sowohl bezüglich der Auswirkungen einer Radiotherapie, als auch in Hinblick der Tumorlokalisierung feststellen und eine Eignung des Kopf-Hals Moduls des Fragebogens zur Messung der Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren attestieren (89). Bjordal konnte eine hohe Akzeptanz verbunden mit einer guten Compliance der Patienten bei der Bearbeitung des QLQ-H&N35 nachweisen. Die Differenzierung verschiedener Tumorlokalitäten, Karnovsky-Indices und unterschiedlicher Krankheitsstadien kamen durch die Auswertung des Fragebogens klar zum Ausdruck (92).

## **1.7 Xerostomie**

Unter Xerostomie versteht man eine Mundtrockenheit infolge einer unzureichenden Benetzung der Mundschleimhaut mit Speichel aufgrund eines verminderten oder aussetzenden Speichelflusses. Die Prävalenz der Xerostomie wird mit 0,9 % - 64,8 % angegeben (93). Die Herabsetzung der produzierten Speichelmenge kann die Folge unterschiedlichster Ursachen sein (94). In vielen Fällen kann bei einer subjektiv empfundenen Mundtrockenheit keine objektiv messbare Verringerung der Speichelmenge festgestellt werden. Als Grund für diese scheinbar in Widerspruch stehende Beobachtung wird eine veränderte Zusammensetzung des Speichels vermutet. Nicht alleine die Menge scheint also ausschlaggebend für die empfundene ausreichende Benetzung der Mundschleimhaut zu sein (95). Im Falle einer strahlenbedingten Mundtrockenheit wird dennoch eine Destruktion der kleinen und großen Speicheldrüsen mit konsekutiv vermindertem Speichelfluss als Grund für die subjektive Missempfindung angenommen. Insbesondere eine fehlende Benetzung von hartem und weichem Gaumen führt zu Xerostomie. Um diesem Zustand vorzubeugen oder ihn zu beenden, sind unstimulierte

Speichelflussraten von zumindest  $\geq 0,1$  mL/Minute notwendig. Im Gegensatz zur Messung der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung des Speichels, lässt sich eine absolute Bestimmung der Speichelmenge relativ einfach erheben. Es existiert dazu eine Vielzahl an Methoden. Sie unterscheiden sich in erster Linie im zeitlichen Aufwand. Außerdem sind manche Arten der Speichelgewinnung vom Vorhandensein gewisser Instrumentarien abhängig und somit örtlich gebunden (96). Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Methode wird weiter unten beschrieben.

Folgende Normbereiche werden für die stimulierte und unstimulierte Speichelmenge pro Minute angegeben:

Normbereich Speichelmenge stimuliert	1,5 – 2,0 mL/Minute
Normbereich Speichelmenge unstimuliert	0,3 – 0,4 mL/Minute

**Tabelle 13 - Normbereiche Speichelmenge stimuliert/unstimuliert**

Von einer Hyposalivation spricht man bei Unterschreitung folgender Grenzwerte:

Hyposalivation stimuliert	$\leq 0,5 - 0,7$ mL/Minute
Hyposalivation unstimuliert	$\leq 0,1$ mL/Minute

**Tabelle 14 - Grenzwerte Hyposalivation stimuliert/unstimuliert**

Ein Zustand der Mundtrockenheit ergibt sich, wenn die Speichelflussmenge in einem definierten Zeitraum niedriger, als die im selben Zeitraum über die Mundschleimhaut aufgenommene Flüssigkeitsmenge plus die Menge des über den Mund verdunsteten Speichels, ist (95). Der Effekt des über den Mund verdunstenden Speichels tritt lediglich bei geöffnetem Mund auf. Die Absorption von Wasser resultiert aus einem Wasser-Gradienten über die Mukosa. Dieser ergibt sich aus der Tatsache, dass der osmotische Druck des Speichels, im Vergleich zu jenem des Extrazellular-Milieus, lediglich ein Sechstel beträgt. Mundtrockenheit ist ein Symptom, das klinisch an Bedeutung gewonnen hat. Es ist davon auszugehen, dass auch in Zukunft ein gesteigerter Bedarf an adäquaten diagnostischen und Behandlungsmöglichkeiten dieses Symptoms bestehen wird. Dies ist in den häufigsten Ursachen für Xerostomie begründet. Neben der Einnahme unterschiedlicher systemisch wirkender Medikamente ist es die strahlenbedingte Xerostomie infolge einer Zerstörung der Speicheldrüsen durch therapeutisch eingesetzte ionisierende Strahlung. Weitere Gründe sind chronische Sialadenitis, HIV-Infektionen, Sjögren-, Sicca-, Heerfordt- oder Plummer-

Vinson-Syndrom, fieberhafte Allgemeinerkrankungen sowie Diabetes mellitus und – insipidus (95,97). Im Gegensatz zur strahlen- und medikamentenbedingten Xerostomie spielen letztere Gründe bezüglich der Häufigkeit jedoch eine untergeordnete Rolle. Die negativen Auswirkungen ausbleibender Speichelproduktion sind vielfältig und haben, wenngleich nicht akut lebensbedrohend, massiven Einfluss auf das allgemeine Wohlbefinden. Das Kauen und Schlucken wird durch die herabgesetzten Gleiteigenschaften erschwert, bei harter und trockener Kost unter Umständen unmöglich und kann in letzter Konsequenz zu Mangel- und Unterernährung führen. Auch die Fähigkeit zu sprechen kann herabgesetzt sein. Häufig resultiert eine kloßige, schwer verständliche Sprache. Dies, gepaart mit häufig auftretender Halithosis, kann in einem Vermeidungsverhalten hinsichtlich sozialer Interaktion bis hin zu gesellschaftlicher Isolation münden. Weitere unerwünschte Folgen umfassen das Auftreten von Karies, Schmerzen im Bereich des Mundes und die Entwicklung oraler Pilzinfektionen (93). Ein dänisches Review konnte feststellen, dass Überlebende von Oropharynxkarzinomen unter einer stark verminderten Lebensqualität leiden, und dass die wichtigsten Aspekte dieser herabgesetzten Lebensqualität Mundtrockenheit sowie Beschwerden beim Schlucken und Kauen darstellen (98). Zur Therapie der Xerostomie wird neben diversen Speichelersatzverfahren eine umfangreiche Mundhygiene empfohlen. Daneben kann das bewusste Vermeiden von harter Kost, eine regelmäßige orale Flüssigkeitszufuhr und, bei Versagen der eben erwähnten Maßnahmen, die Einnahme des direkten Parasympathomimetikums Pilocarpin eine Linderung verschaffen (99). Studien zeigten außerdem, dass das einfache Kauen zuckerfreien Kaugummi einen positiven Effekt hat und von den Patientinnen und Patienten darüber hinaus gut angenommen wird (100).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Einschlusskriterien

Berücksichtigt wurden bösartige Kopf-Hals-Tumore, welche mit einer primären Radiochemotherapie therapiert wurden. Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren festgelegt und ein palliatives Therapieregime als Ausschlusskriterium herangezogen. Voraussetzung, um in die Studie eingeschlossen zu werden, war darüber hinaus die Unterzeichnung einer Einverständniserklärung, welche über Sinn und Zweck der Studie sowie über den Ablauf der notwendigen Untersuchungen Auskunft gab.

### 2.2 Patientenkollektiv

In diese prospektive Studie wurden 12 Patientinnen und Patienten mit bösartigen Kopf-Hals-Tumoren eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte an der Hals-Nasen-Ohren-Universitätsklinik des LKH-Universitätsklinikums Graz zwischen 31.03.2016 und 07.06.2017. Das Patientenkollektiv setzt sich aus einer Frau und elf Männern zusammen und wurde nach einer interdisziplinären Fallbesprechung im Rahmen des „Tumor-Boards“ an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie zur weiteren Therapieplanung vorgestellt.

#### GESCHLECHTERVERTEILUNG

■ männlich ■ weiblich

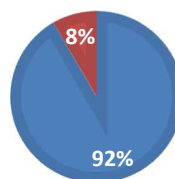


Abbildung 1 - Geschlechterverteilung

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung betrug 58,4 Jahre, wobei der älteste Patient 72 Jahre und der jüngste Patient 47 Jahre alt war. Das Alter der einzigen Frau betrug zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung 50 Jahre.

	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>	<b>Gesamt</b>
<u>Durchschnittsalter</u>	59,2	50	58,4
<u>Jüngste(r) Patient(in)</u>	47	50	47
<u>Älteste(r) Patient(in)</u>	72	50	72

**Tabelle 15 - Altersverteilung**

Es wurden PatientInnen mit histologisch verifizierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in diese Studie eingeschlossen.

Die Primärtumore, TNM-Klassifikationen und histologischen Einteilungen des Patientenkollektivs sind in der folgenden Grafik zusammengefasst:

Patient	Geschlecht	Primärtumor	TNM-Klassifikation	Histologie
1	männlich	Zungengrundkarzinom	T2 N1 M0	PEC G3
2	weiblich	3-Etagen-Tumor links	T4 N2c M0	PEC G3
3	männlich	Hypopharynx-Karzinom links	T1 N1 M1	PEC G3
4	männlich	Larynx-Karzinom	pT3 N1 V1 R1 M0	PEC G3
5	männlich	Epipharynxkarzinom	T2/3 N2b M0	PEC G3
6	männlich	Zungengrund-Karzinom rechts	cT4a N2c M0	PEC G2
7	männlich	Epiglottis-Karzinom	T3 N2b M0	PEC G3
8	männlich	Cancer of unknown primary cervical rechts	Tx N3 M0	PEC G3
9	männlich	Zungengrundkarzinom rechts	cT3 N0 M0	PEC G3
10	männlich	Karzinom der Tonsilla Lingualis links	cT1 N2b Mx	PEC
11	männlich	Zungengrund-/ Zungenrandkarzinom	T1-2 N2b M0	PEC G3
12	männlich	2-Etagen-Tumor Zungengrund und Hypopharynx	cT4 N3 M1	PEC G2

**Tabelle 16 - Geschlechter, Primärtumoren, TNM-Klassifikation, Histologie**

Die häufigste Komorbidität stellte die arterielle Hypertonie dar. Ebenfalls als Komorbiditäten wurde in der folgenden Grafik Alkohol- sowie Nikotinabusus dargestellt. Die restlichen erhebaren Vorerkrankungen traten jeweils einmal auf und wurden unter dem Punkt „sonstige Komorbiditäten“ zusammengefasst.

## KOMORBIDITÄTEN

■ Art. Hypertonie ■ Alkoholabusus ■ Nikotinabusus ■ sonstige Komorbiditäten

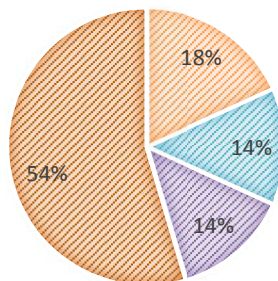


Abbildung 2 - Komorbiditäten

### **2.3 Erhebung der Speichelmenge**

Die Speichelmengemessung erfolgte mittels des von Sarstedt© vertriebenen Produktes „Salivette“ zur Messung der Speichelmenge. Die Patienten sowie die Patientin wurden angehalten, die Kunstfaserrolle durch Kauen derselben über einen Zeitraum von 30 Sekunden mit Speichel zu benetzen. Es handelt sich also um Speichel, welcher, im Gegensatz zu unstimuliert gewonnenem Speichel, durch Stimulation mittels Kauen gewonnen wurde. Im Anschluss erfolgte die Zentrifugierung der „Salivette“ über 5 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute. Die Menge des sich am Boden der Salivettenröhre gesammelten Speichels wurde mit einer Kolbenhubpipette gemessen und der Speichel anschließend bei -71 Grad Celsius gelagert.

### **2.4 Erhebung der gesundheitspezifischen Lebensqualität**

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte unter Verwendung zweier Fragebögen: dem krankheitsspezifischen Modul EORTC QLQ—H&N35 der „European Organisation for Research and Treatment on Cancer“ und dem krankheitsspezifischen Modul FACT – H&N (Fassung 4), einem Fragebogen, welcher Bestandteil einer Sammlung von Fragebögen, der „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“ (FACIT)-Sammlung, ist. Es handelt sich in beiden Fällen um multidimensionale Fragebögen, welche

von den Patientinnen und Patienten selbstständig auszufüllen waren. Die Bearbeitungsdauer beträgt bei beiden Fragebögen jeweils etwa 10 - 15 Minuten.

### **2.4.1 FACT H&N**

Die Bezeichnung FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) wurde im Jahr 1997 durch den Begriff FACIT ersetzt, um der Ausweitung der Fragebögen hinsichtlich der Anwendbarkeit Ausdruck zu verleihen. Das krankheitsspezifische Modul „FACT H&N“ in der vierten Fassung beinhaltet 39 Items, die in fünf Subskalen zusammengefasst werden, wobei in weiterer Folge lediglich die englischen Bezeichnungen herangezogen werden:

- Physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
- Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being)
- Krankheitsspezifische Kopf-Hals-Subskala (Head and Neck Cancer Subscale)
- Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
- Funktionelles Wohlbefinden (Emotional Well-Being)

Das krankheitsspezifische Modul beinhaltet neben der Kopf-Hals-Skala auch die Gesamtheit der Skalen des allgemeinen hrQoL-Fragebogens, des FACT-G. Folgende Scores lassen sich durch Auswertung der einzelnen Subskalen errechnen:

- FACT-G Total Score
- FACT-H&N Total Score
- FACT-H&N TOI (Trial Outcome Index)

Der FACT-G Total Score beinhaltet die Subgruppen „Physical Well-Being“ (PWB), „Social/Family Well-Being“ (SWB), „Emotional Well-Being“ (EWB) und „Functional Well-Being“ (FWB). Der FACT-H&N Total Score bezieht zusätzlich zu den Subgruppen des FACT-G Total Score die Subgruppe „Head and Neck Cancer Subscale“ (HNCS) mit ein. Der FACT H&N Trial Outcome Index umfasst die Subgruppen

„Physical Well-Being“, „Functional Well-Being“ und die „Head and Neck Cancer Subscale“. Da sich der FACT-H&N TOI auf die Inklusion funktioneller und physisch-körperlicher sowie symptomorientierter Skalen beschränkt, ist er zur Beschreibung von Veränderungen in diesen Bereichen besser geeignet als der Gesamtscore, und wurde als Kriterium speziell für klinische Studien entwickelt. Während das soziale und das emotionale Wohlbefinden unbestritten als wichtige Kriterien zur Erfassung der Lebensqualität Berücksichtigung finden sollten, eignet sich der Trial Outcome Index zur isolierten Betrachtung von sowohl erwünschten, als auch unerwünschten Neben- und Auswirkungen diverser Therapien (101). Sowohl Reliabilität als auch Validität wurden dem FACT-G in mehreren Studien attestiert. Es ist auch eine ausreichende Sensitivität in Bezug auf zeitlich auftretende Änderungen der Variablen gegeben. Cella et al. bescheinigen dem Modul daher, alle für klinisch-onkologische Studien erforderliche Anforderungen zu erfüllen (102).

#### **2.4.2 EORTC QLQ-H&N35**

Dieses von der „EORTC Quality of Life Group“ in den 1990er Jahren entwickelte krankheitsspezifische Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren inkludiert Kategorien, die insbesondere für die in dieser Region auftretenden Neubildungen sowie die Nebenwirkungen der Therapieformen von Belang sind. Es stellt eine Ergänzung des QLQ-C30-Fragebogens dar, der seit Anfang der 1990er Jahre in Verwendung ist und in über 80 Sprachen übersetzt wurde. Das in dieser Arbeit zur Verwendung gekommene speziell für Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumore konzipierte Modul setzt sich aus 35 Fragen zusammen. Die ersten 30 Fragen des Moduls sind mit „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ oder „Sehr“ zu beantworten und beziehen sich auf die vergangenen 7 Tage. Es handelt sich um Symptomskalen, wobei sich die Höhe der angekreuzten Ziffer direkt proportional zum Ausmaß des jeweilig abgefragten Symptoms verhält. Eine hohe Ziffer bedeutet also einen hohen „Symptomwert“ und ist als unerwünscht einzustufen. Selbiges gilt nicht zwingend für die letzten 5 Fragen, welche lediglich mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten sind. Diese werden folgendermaßen gestellt:

	<b>WÄHREND DER LETZTEN WOCHE:</b>	<b>NEIN</b>	<b>JA</b>
<b>61</b>	Haben Sie Schmerzmittel eingenommen?	1	2
<b>62</b>	Haben Sie Ihre Nahrung durch Zusatzstoffe ergänzt?	1	2
<b>63</b>	Haben Sie eine Ernährungs- sonde verwendet?	1	2
<b>64</b>	Haben Sie an Gewicht abgenommen?	1	2
<b>65</b>	Haben Sie an Gewicht zugenommen?	1	2

**Tabelle 17 - Frage 61 bis 65 EORTC QLQ-H&N35**

Alle Fragen lassen sich in Subgruppen unterteilen und erlauben somit eine Betrachtung der jeweiligen Symptomenkomplexe. Es lassen sich dadurch sieben „Multi-Item-Skalen“ und elf „Single-Item-Skalen“ ermitteln.

Folgende Multi-Item- und Single-Item-Skalen lassen sich berechnen:

<b>Multi-Item-Skalen:</b>	<b>Single-Item-Skalen:</b>	Krankheitsgefühl
Schmerzen	Zahnprobleme	Schmerzmittleinnahme
Schlucken	Öffnen des Mundes	Nahrungsergänzung
Geschmacks-/Geruchssinn	Mundtrockenheit	Ernährungs- sonde
Sprechen	Klebriger Speichel	Gewichtsverlust
Soziale Kontakte	Husten	Gewichtszunahme
Essen in Gesellschaft		
Sexualleben		

Die Berechnung der einzelnen Skalen erfordern zunächst die Bestimmung des sogenannten „Raw-Scores“, welcher als die Summe der Antwort-Punkte dividiert durch die Anzahl der beantworteten Fragen definiert ist. In einem weiteren Rechenschritt wird von der daraus resultierenden Zahl die Zahl „1“ subtrahiert. Sodann erfolgt die Multiplikation der dadurch erhaltenen Zahl mit „100“. Im letzten Rechenschritt wird diese zuletzt erhaltene Zahl durch den sogenannten „Range“, also die Bandbreite beziehungsweise den Wertebereich, dividiert. Dieser beträgt bei den ersten 30 Symptomskalen „3“. Die letzten fünf Fragen haben einen „Range“ von „1“. Der „Range“ ergibt sich aus der Subtraktion der niedrigsten zu vergebenden Antwort von der höchstmöglichen Antwort. Der aus diesen Rechenschritten erhaltene Wert hat einen Betrag zwischen 0 und 100.

### 2.4.3 Anzahl der Speichelmessungen

Bei elf Patienten und einer Patientin wurden die als Einschlusskriterium festgelegten vier Untersuchungen durchgeführt. Es konnte jedoch nicht bei jeder Untersuchung sowohl der Speichel, als auch die Lebensqualität gemessen werden, da in einigen wenigen Fällen die Patientinnen und Patienten eine der beiden Messungen aus unterschiedlichen Gründen ablehnten oder nicht durchführen konnten. Insgesamt erfolgten bei den zwölf Patientinnen und Patienten 63 Speichelmessungen. Dies ergibt im Durchschnitt 5,25 Speichelmessungen pro PatientIn. Im Zuge der fünften Speichelmessung bei Patient Nummer 11 kam es zu einer Blutung in der Mundhöhle. Daraus resultierte eine, in Anbetracht des klinischen Erscheinungsbildes und des Messzeitpunktes, ungewöhnlich hohe Speichelmenge (1220 µl), die sogar über dem Wert der ersten Messung lag. Der auf diese Weise zustande gekommene hohe Wert korrelierte auch nicht mit den Angaben zur hrQoL, weshalb diese Messung zwar bei der Anzahl der Untersuchungen aufscheint, jedoch in weiterer Folge im Zuge der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt und auf den vorletzten gemessenen Wert zurückgegriffen wurde.

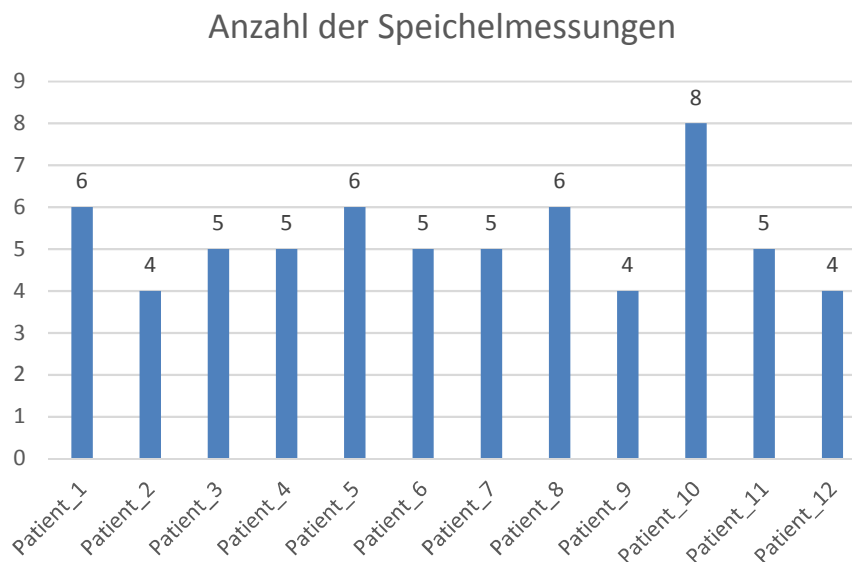


Abbildung 3 - Anzahl der Speichelmessungen

#### 2.4.4 Anzahl der Erhebungen der hrQoL

Insgesamt wurden bei den eingeschlossenen PatientInnen 62 Erhebungen zur hrQoL durchgeführt. Das ergibt einen Schnitt von 5,17 Messungen pro PatientIn.

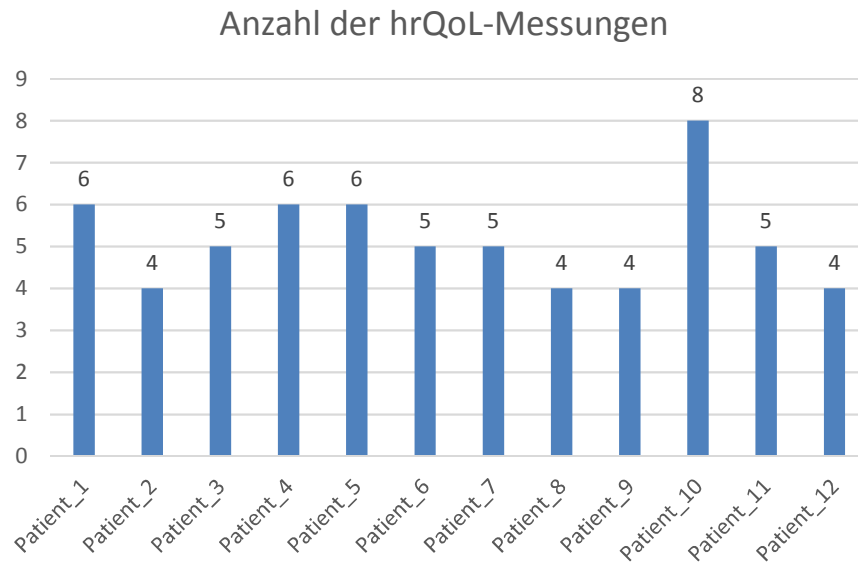


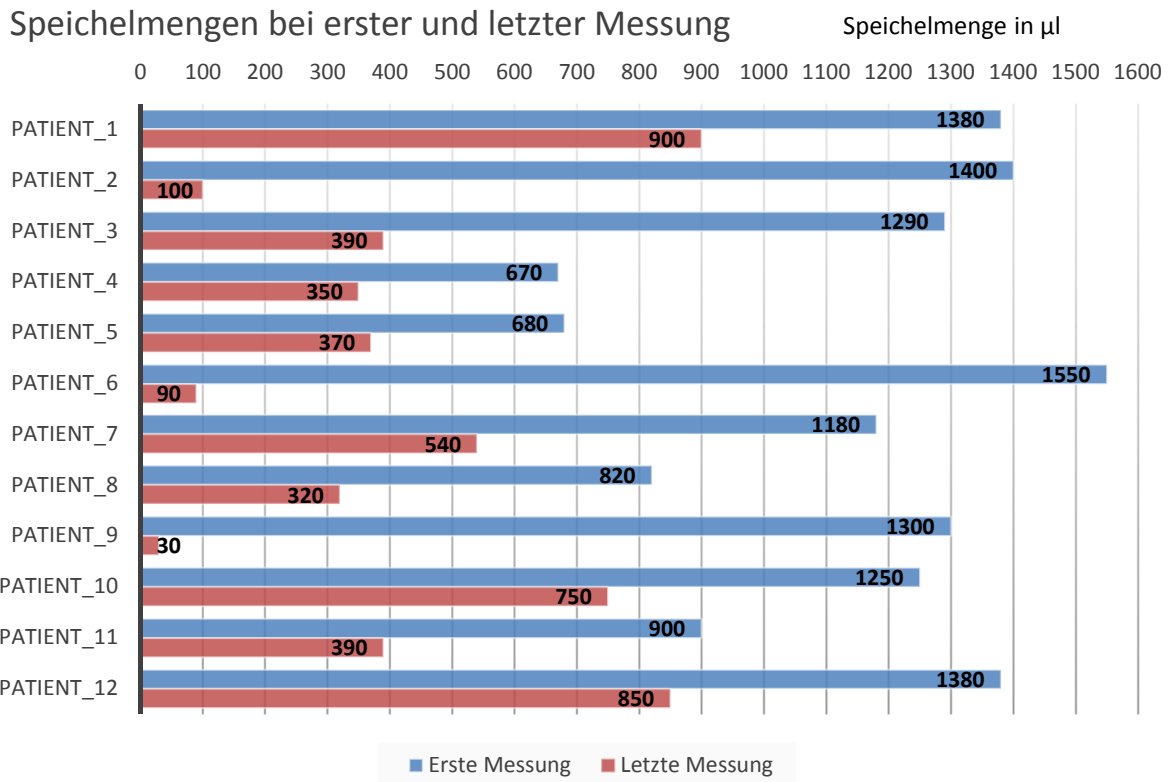
Abbildung 4 - Anzahl der hrQoL-Messungen

### **3 Ergebnisse – Resultate**

Die folgenden Abschnitte befassen sich mit den erhobenen Speichelmessungen sowie den Auswertungen der beiden Fragebögen und versuchen, einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der Speichelmengen im zeitlichen Verlauf unter Therapie und den Angaben zur hrQoL, beziehungsweise zu den krankheitsspezifischen Modulen der Fragebögen, darzustellen.

#### ***3.1 Messungen der Speichelmengen***

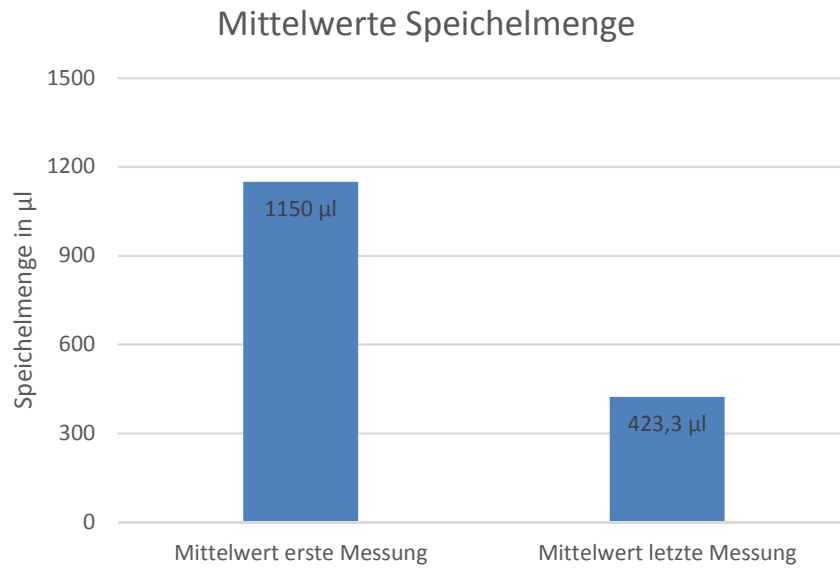
Bei ausnahmslos allen zwölf Patientinnen und Patienten trat eine deutliche Abnahme der Speichelmengen im Verlauf der primären RCHT zutage. Bei Betrachtung der Erst- sowie der Letztuntersuchung der jeweiligen Patienten und der Patientin, betrug die Differenz im Mittel 726,7  $\mu$ l. Auffällig ist in diesem Zusammenhang, dass Patientinnen und Patienten mit anfangs hohen Speichelmessungen bei der letzten Messung teilweise sehr niedrige Speichelmengen produzierten und jene mit niedrigen Werten bei der Erstuntersuchung nicht unbedingt niedrige Werte bei der letzten Messung aufwiesen. Jener Patient mit der höchsten gemessenen Speichelmenge bei der ersten Messung (Patient\_6 mit 1550  $\mu$ l), hatte bei der letzten Messung den zweitniedrigsten Wert (90  $\mu$ l). Der drittniedrigste Wert bei der letzten Messung wurde wiederum bei Patient\_2 gemessen (100  $\mu$ l), der jedoch den zweithöchsten Ausgangswert aufweist (1400  $\mu$ l). Patient\_4 und Patient\_5 produzierten zu Beginn am wenigsten Speichel (350  $\mu$ l bzw. 370  $\mu$ l). Bei der letzten Messung wurde bei ihnen am fünf wenigsten (Patient\_4) bzw. am sechstwenigsten (Patient\_5) Speichel gemessen.



**Abbildung 5 - Speichelmengen aller PatientInnen vor und nach primärer Radiochemotherapie**

### 3.1.1 Speichelmengen vor und nach primärer RCHT

Der Mittelwert der Messungen aller PatientInnen vor primärer Radiochemotherapie beträgt 1150  $\mu$ l. Der Mittelwert der Messungen nach primärer RCHT beträgt 423,3  $\mu$ l. Daraus ergibt sich eine mittlere Differenz zwischen Erst- und Letztuntersuchung, also ein mittlerer „Verlust“ an Speichel während der Therapie, von 726,7  $\mu$ l. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 63,19 % am Ausgangswert, also der Messung vor primärer RCHT (1150  $\mu$ l).



**Abbildung 6 - Mittelwerte der Speichelmengen bei erster und letzter Messung**

Die geringste Differenz zwischen der ersten und der letzten Untersuchung beträgt 310  $\mu\text{l}$ . Der höchste Wert bei Betrachtung der Differenz beträgt 1460  $\mu\text{l}$ . Die Differenz bei drei Patienten beträgt mehr als 1000  $\mu\text{l}$  (Patient\_2, Patient\_6 und Patient\_9). Drei Patienten weisen eine Differenz unter 500  $\mu\text{l}$  im Vergleich zur Erstuntersuchung auf (Patient\_1, Patient\_4 und Patient\_5). Die Differenzen der restlichen sechs Patientinnen und Patienten liegen zwischen diesen Werten (500  $\mu\text{l}$  – 900  $\mu\text{l}$  Differenz).

## Verminderung der Speichelmenge zwischen erster und letzter Messung

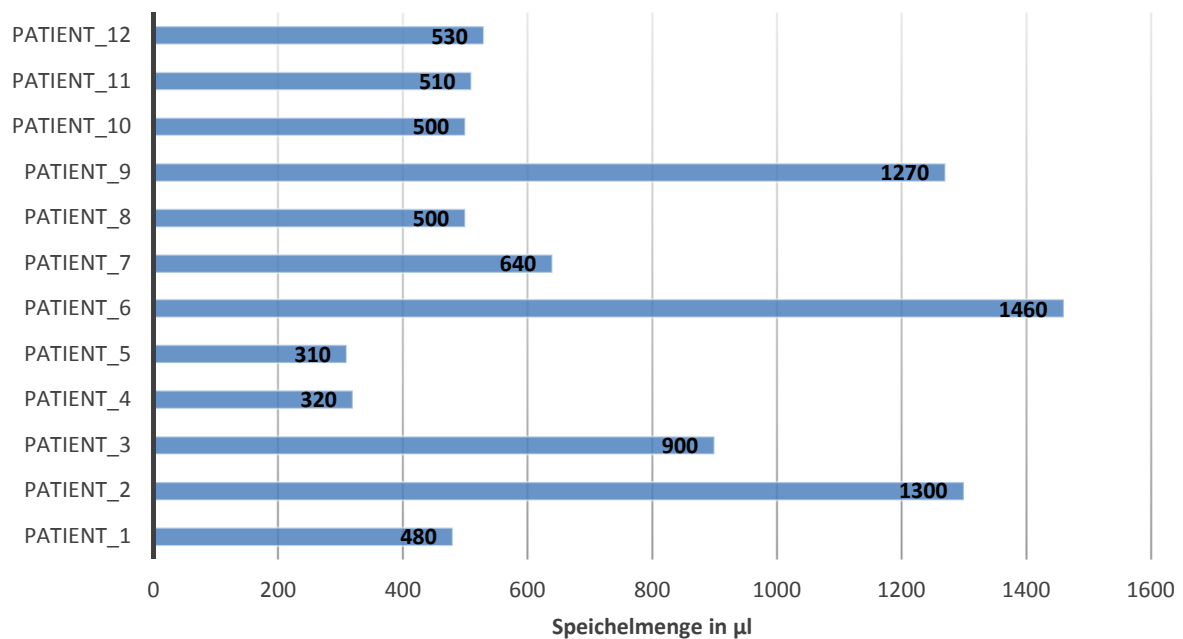


Abbildung 7 - Verminderung der Speichelmengen zwischen erster und letzter Messung

### 3.2 Messungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

#### 3.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität vor und nach primärer RCHT

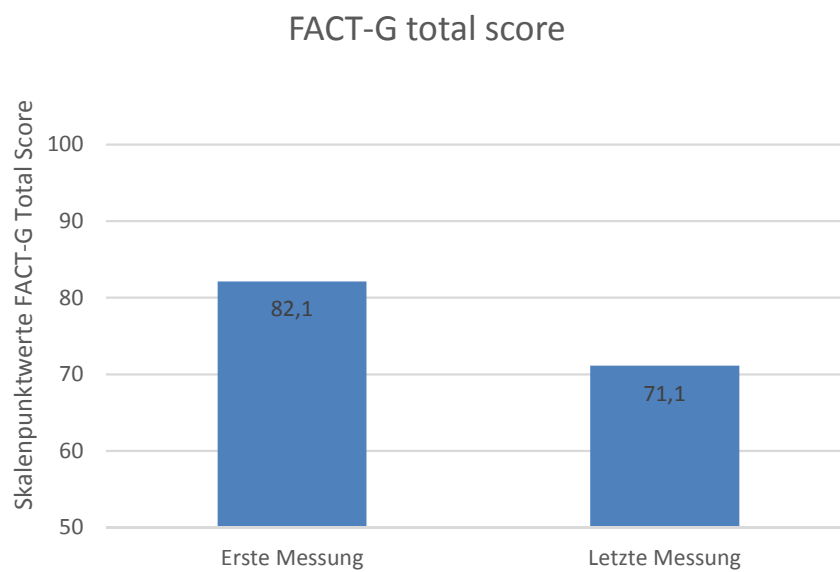
Es wurden die Mittelwerte der folgenden FACT-Scores beziehungsweise Symptom-Skalen des krankheitsspezifischen Fragebogens der „EORTC Quality of Life Group“ aller eingeschlossenen PatientInnen zum Zeitpunkt der ersten, sowie zum Zeitpunkt der letzten durchgeführten Messung ermittelt:

- FACT-G total score
- FACT-G H&N total score
- FACT-H&N TOI
- EORTC QLQ-H&N35 Symptom-Skala „Schmerzen“
- EORTC QLQ-H&N35 Symptom-Skala „Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn“

- EORTC QLQ-H&N35 Symptom-Skala „Mundtrockenheit“
- EORTC QLQ-H&N35 Symptom-Skala „Klebriger Speichel“

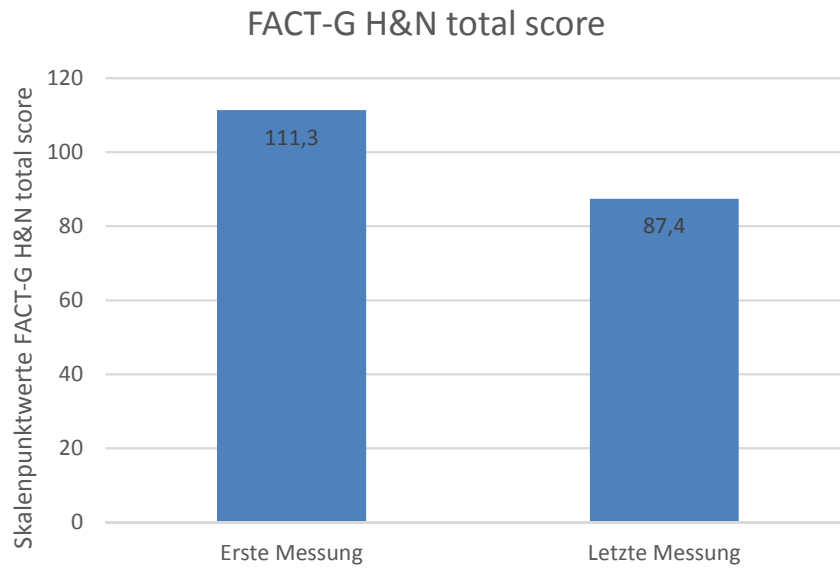
### 3.2.1.1 Scores des FACT H&N

Der Mittelwert der ersten Messung des FACT-G total scores beträgt 82,1 Punkte. Jener der letzten Messung beläuft sich auf 71,1 Punkte. Das ergibt eine Differenz von 11 Punkten.



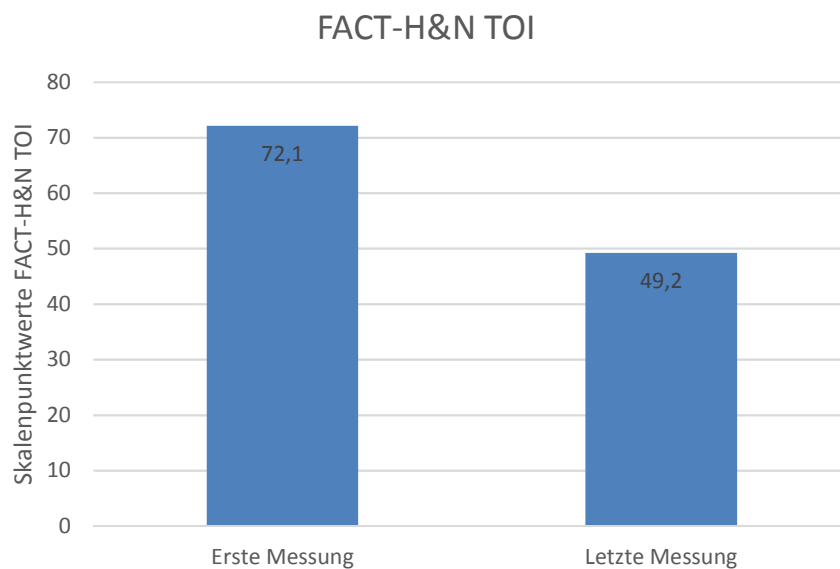
**Abbildung 8 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung FACT-G total score**

Der Mittelwert der ersten Messung des FACT-G H&N total scores beträgt 111,3 Punkte. Der Mittelwert der letzten Messung beläuft sich auf 87,4 Punkte. Die Differenz beträgt 23,9 Punkte.



**Abbildung 9 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung FACT-G H&N total score**

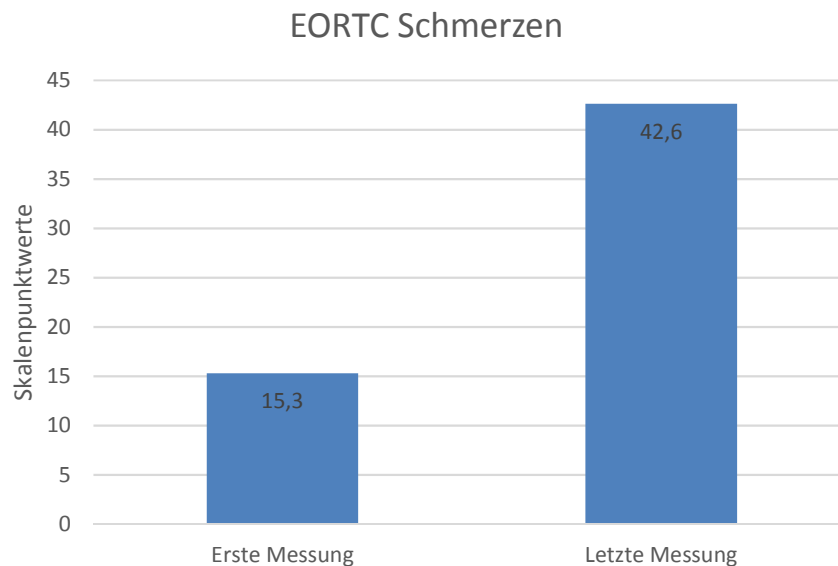
Der Mittelwert der ersten Messung des FACT-H&N TOI beträgt 72,1 Punkte. Jener der letzten Messung beträgt 49,2 Punkte. Die Differenz beträgt 22,9 Punkte.



**Abbildung 10 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung FACT-H&N Trial Outcome Index**

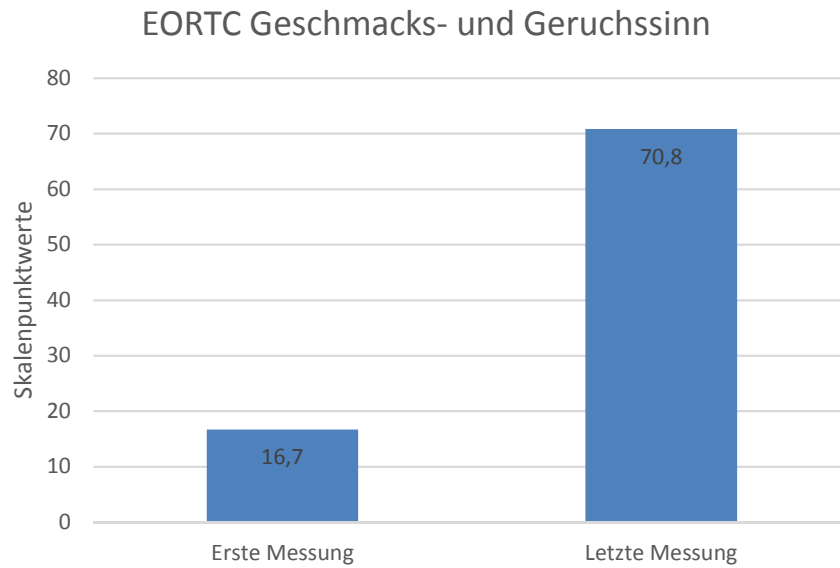
### 3.2.1.2 Ausgewählte Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35

Die Differenz der Symptom-Skala „Schmerz“ beläuft sich auf 27,3 Punkte. Zu beachten ist hierbei, dass ein hoher Wert mit größeren Beschwerden der jeweiligen Kategorie einhergeht und somit als unerwünscht einzustufen ist. Bei der ersten Messung wurde ein Mittelwert von 15,3 Punkten erhoben. Bei der letzten Messung ein Mittelwert von 42,6 Punkten.



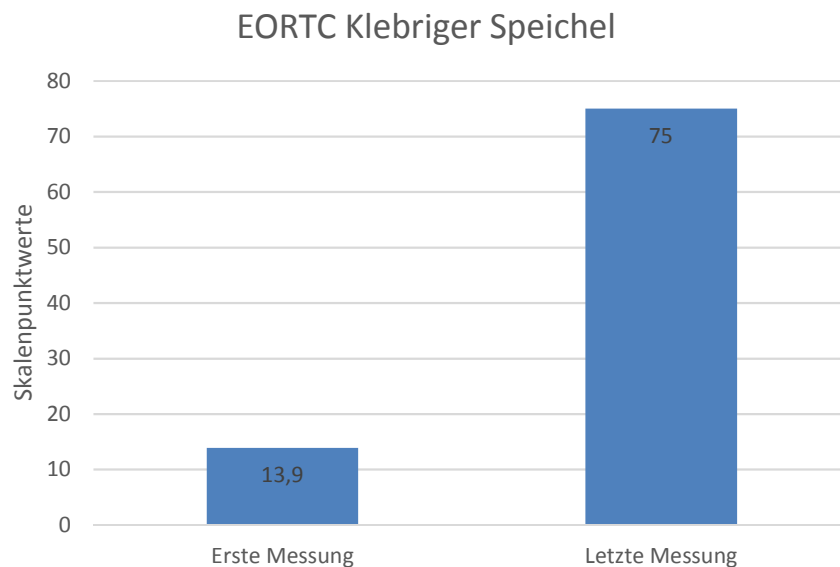
**Abbildung 11 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Schmerzen"**

Bezüglich der Symptomskala „Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn“ beträgt der gemittelte Wert der ersten Messung 16,7 Punkte. Demgegenüber wurde bei der letzten Messung ein Mittelwert von 70,8 Punkten erhoben, was einer Differenz zwischen beiden Werten von 54,1 Punkten entspricht.



**Abbildung 12 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn"**

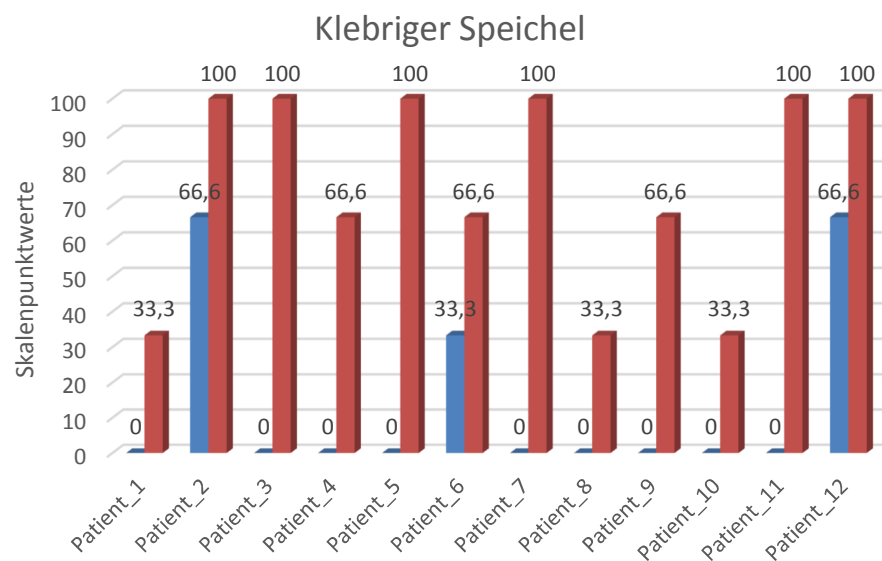
Noch deutlicher ist die Differenz bei der Symptom-Skala „Klebriger Speichel“. Der Mittelwert der ersten Messung beträgt 13,9 Punkte, während sich der Mittelwert der zweiten Messung auf 75 Punkte beläuft. Die Differenz beträgt 61,1 Punkte.



**Abbildung 13 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Klebriger Speichel"**

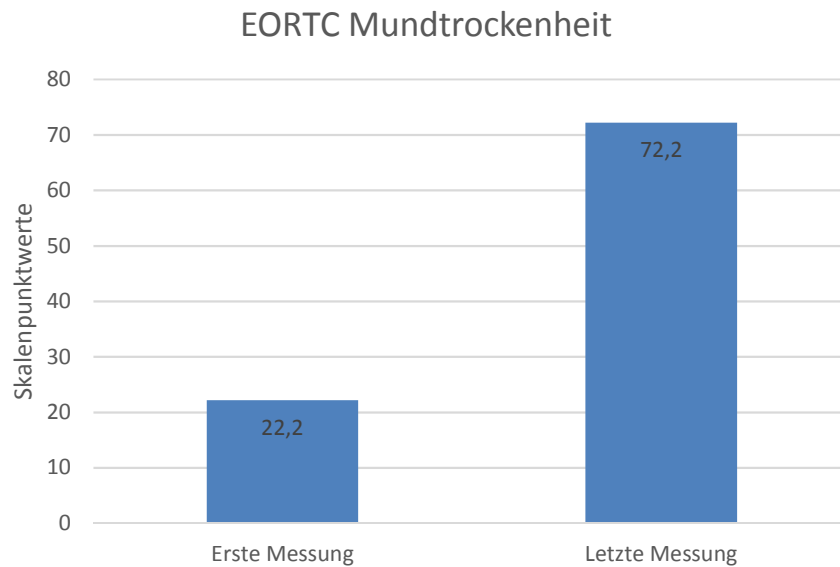
Da es sich bei den Kategorien „Klebriger Speichel“ und „Mundtrockenheit“ um „single-item“-Skalen handelt, also zu diesem Wert lediglich eine Frage existiert, ist es möglich, aus

den Zahlenpunktwerte direkt die gegebene Antwort abzulesen: Wurde eine Frage mit „überhaupt nicht“ beantwortet, beträgt der Wert „0“. Wurde die Frage mit „wenig“ beantwortet, beträgt der Wert „33,3“. Von den PatientInnen mit „mäßig“ beantwortete Fragen ergeben einen Wert von „66,6“ und wurde die Antwort „sehr“ gegeben, resultiert ein Wert von „100“. Die Werte aller zwölf PatientInnen zu beiden Messzeitpunkten zeigen, dass neun PatientInnen zum Zeitpunkt der ersten Messung angaben, überhaupt keinen klebrigen Speichel zu haben. Ein Patient beantwortete die Frage nach klebrigem Speichel mit „wenig“, zwei Patienten mit „mäßig“. Zum Zeitpunkt der letzten Messung beantwortete kein(e) einzige(r) Patient(in) die Frage mit „überhaupt nicht“. Sechs PatientInnen gaben an, „sehr“ klebrigen Speichel zu haben. Drei PatientInnen hatten „mäßig“, drei „wenig“ klebrigen Speichel. Aus Gründen der Anschaulichkeit, wurde bei diesem Diagramm die Verwendung der 3D-Optik bewusst gewählt, da somit durch die flächige Darstellung des Wertes „0“ ersichtlich wird, dass es sich um einen solchen handelt. Bei der zweidimensionalen Darstellung könnte der Irrtum entstehen, dass zum jeweiligen Messzeitpunkt überhaupt kein Wert existiert, was nicht der Fall ist.



**Abbildung 14 - Skalenpunktwerte aller PatientInnen EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Klebriger Speichel"**

Deutlich weniger ausgeprägt als in der Kategorie „Klebriger Speichel“, ist die Differenz zwischen beiden Messungen der Symptom-Skala „Mundtrockenheit“. Sie beträgt 50 Punkte. Der Mittelwert der ersten Messung beläuft sich auf 22,2 Punkte, jener der letzten Messung beträgt 72,2 Punkte.



**Abbildung 15 - Mittelwerte der ersten und letzten Messung EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Mundtrockenheit"**

Es beantworteten die Frage „Hatten Sie einen trockenen Mund?“ zwei PatientInnen zum Zeitpunkt der ersten Messung mit „sehr“. Zwei PatientInnen beantworteten die Frage mit „wenig“. Die restlichen acht PatientInnen gaben an, überhaupt keine Mundtrockenheit zu verspüren. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung, gaben fünf PatientInnen an, einen trockenen Mund zu haben. Jene beiden PatientInnen, die bereits zum Zeitpunkt der ersten Messung die Frage mit „sehr“ beantworteten, taten dies auch zum Zeitpunkt der letzten Messung. Aus denselben Gründen wie bereits bei der Symptomskala „Klebriger Speichel“ beschrieben, wurde auch in diesem Fall die 3D-Darstellung des Balkendiagramms bewusst gewählt.

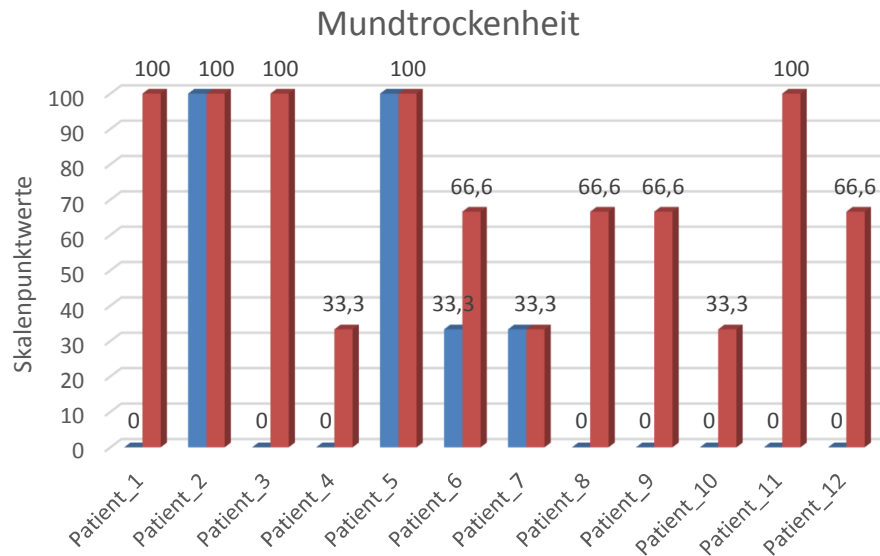


Abbildung 16 - Skalenpunktwerte aller PatientInnen EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Mundtrockenheit"

### 3.3 Gruppierung der PatientInnen

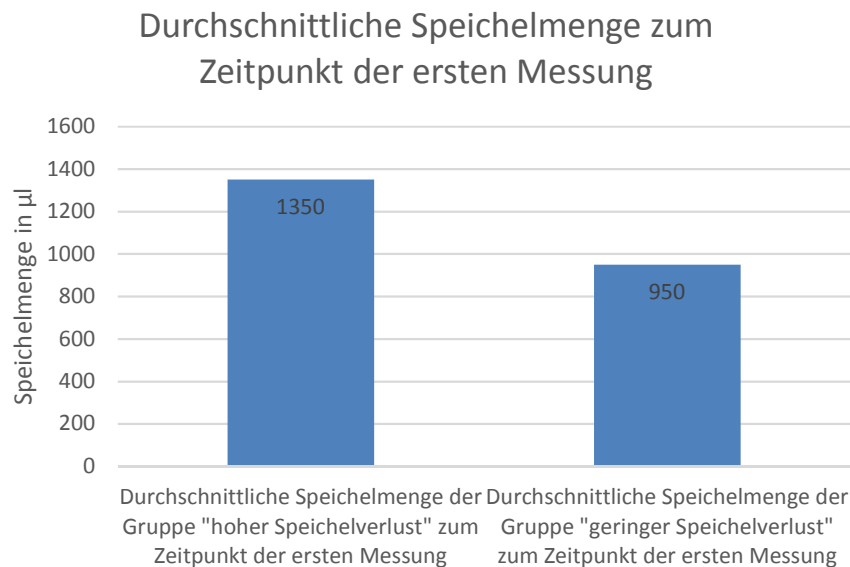
#### 3.3.1 Gruppierung in zwei Gruppen zu je 6 PatientInnen

Die zwölf PatientInnen wurden in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt: die Gruppe „hoher Speichelverlust“ inkludiert jene sechs Patienten, welche zwischen Erst- und Letztuntersuchung die größte Speichelverminderung (absolut) aufweisen. Die sechs Patienten mit geringeren Speichelverlusten bilden die Gruppe „geringer Speichelverlust“.

Gruppe „hoher Speichelverlust“	Gruppe „geringer Speichelverlust“
Patient_6 (1460 µl)	Patient_11 (510 µl)
Patient_2 (1300 µl)	Patient_10 (500 µl)
Patient_9 (1270 µl)	Patient_8 (500 µl)
Patient_3 (900 µl)	Patient_1 (480 µl)
Patient_7 (640 µl)	Patient_4 (320 µl)
Patient_12 (530 µl)	Patient_5 (310 µl)

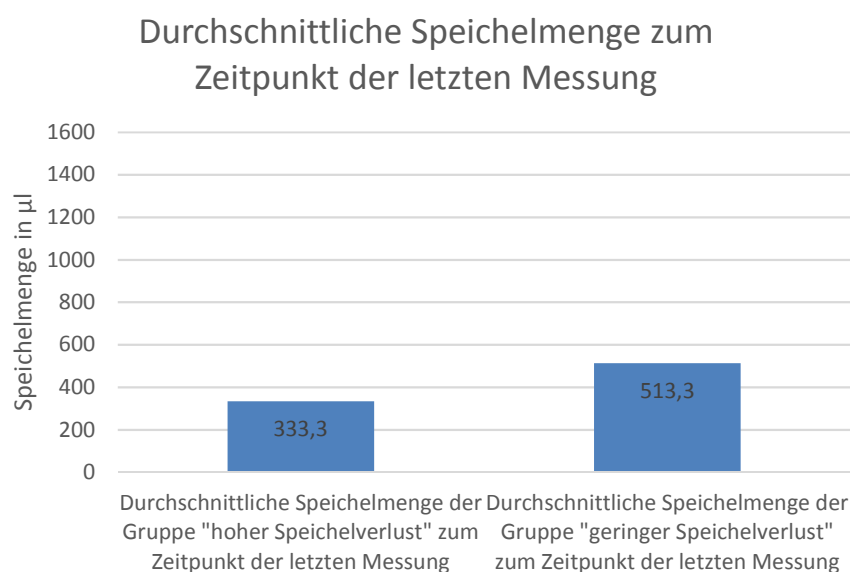
Tabelle 18 - Gruppierung der PatientInnen

Die durchschnittliche Speichelmenge der Gruppe „hoher Speichelverlust“ beträgt zum Zeitpunkt der ersten Messung 1350  $\mu\text{l}$  und liegt damit um 400  $\mu\text{l}$  höher als der entsprechende Wert der Gruppe „geringer Speichelverlust“, der 950  $\mu\text{l}$  beträgt.



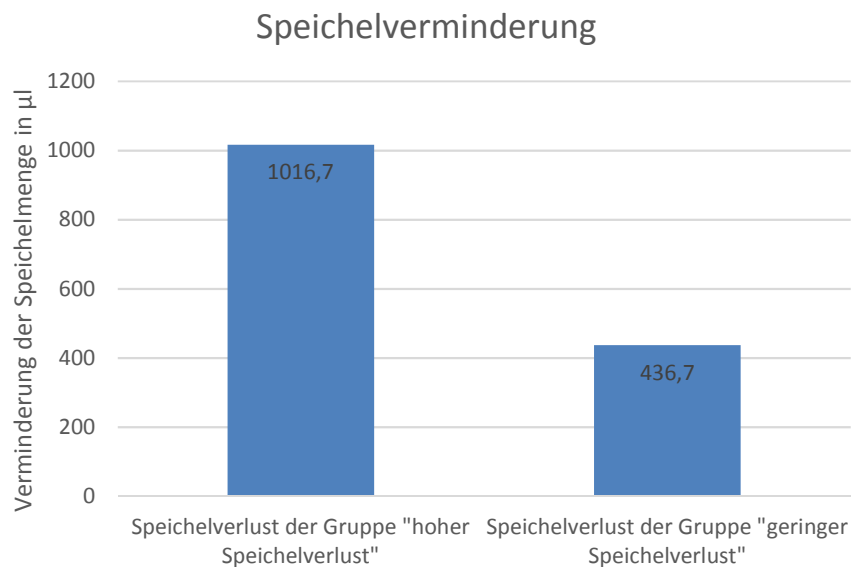
**Abbildung 17 - Mittelwerte der Speichelmengen zum Zeitpunkt der ersten Messung**

Zum Zeitpunkt der letzten Messung beträgt die durchschnittliche gemessene Speichelmenge in der Gruppe „hoher Speichelverlust“ nur mehr 333,3  $\mu\text{l}$ . In der Gruppe „geringer Speichelverlust“ ergibt sich ein Wert von 513,3  $\mu\text{l}$ . Die Differenz beträgt 180  $\mu\text{l}$ .



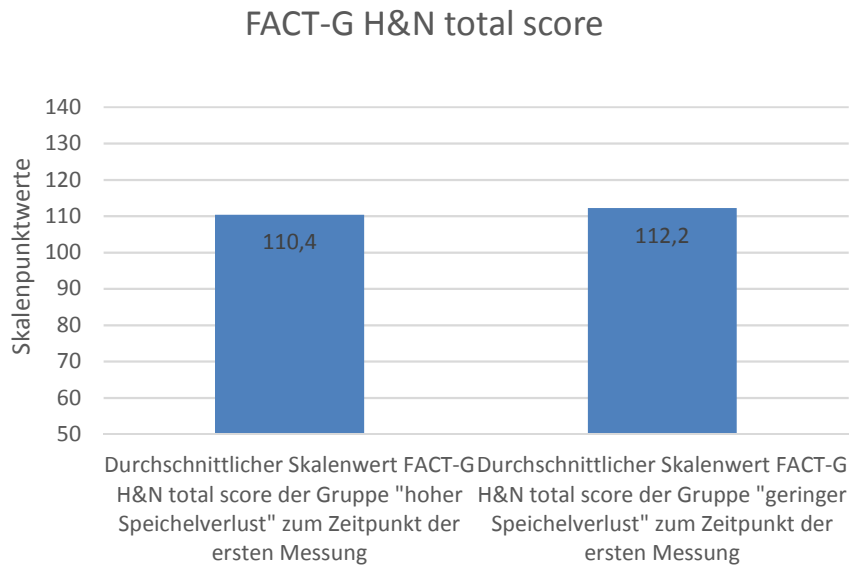
**Abbildung 18 - Mittelwerte der Speichelmengen zum Zeitpunkt der letzten Messung**

Der mittlere Speichelverlust der Gruppe „hoher Speichelverlust“ beträgt 1016,7 µl. Der mittlere Verlust der Gruppe „geringer Speichelverlust“ beläuft sich auf 436,7 µl. Es besteht eine Differenz von 580 µl bezüglich des Speichelverlustes zwischen Erst- und Letztuntersuchung.



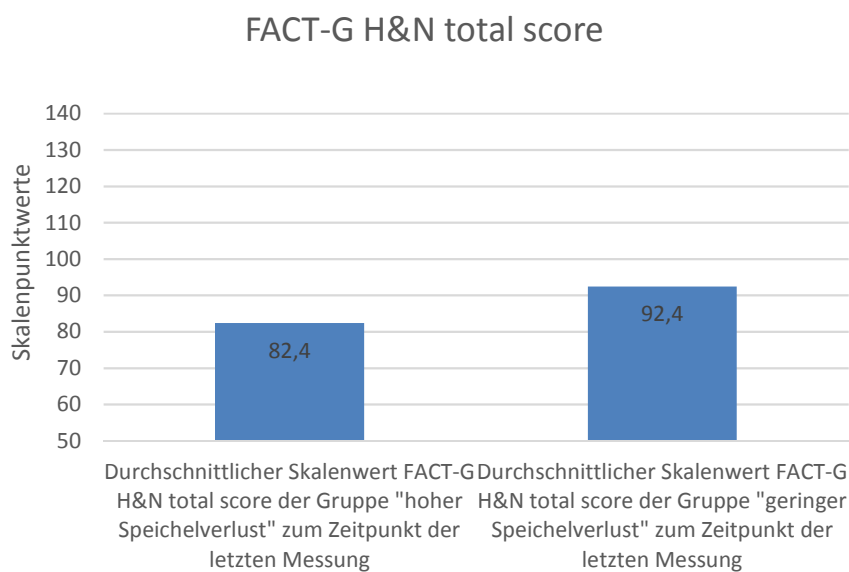
**Abbildung 19 - Mittelwerte der Speichelverminderung zwischen erster und letzter Messung**

Betrachtet man die FACT-G H&N total Scores der beiden Gruppen zum Zeitpunkt der ersten Speichelmessung, ist erkennbar, dass die Gruppe „hoher Speichelverlust“ im Vergleich zur Gruppe „geringer Speichelverlust“ einen um 1,8 Punkte verminderten FACT-G H&N total Score angibt.



**Abbildung 20 - Mittlere Skalenpunktwerte FACT-G H&N total score zum Zeitpunkt der ersten Messung**

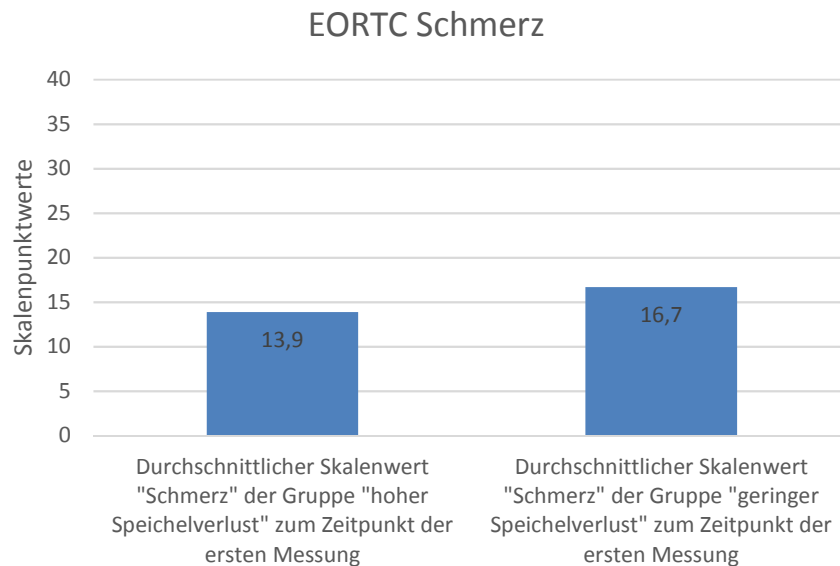
Die sechs Patienten der Gruppe „hoher Speichelverlust“ geben bei der letzten Erhebung einen durchschnittlichen Wert des „FACT-G H&N total Score“ von 82,4 an. Demgegenüber weist die Gruppe „geringer Speichelverlust“ einen Wert von 92,4 bei diesem Score zum Zeitpunkt der letzten Messung auf. Bei einem höheren Speichelverlust von 580 µl im Vergleich zur Gruppe „geringer Speichelverlust“, gibt die Gruppe „hoher Speichelverlust“ also eine geringere Lebensqualität im Ausmaß von exakt 10 Punkten an.



**Abbildung 21 - Mittlere Skalenpunktwerte FACT-G H&N total score zum Zeitpunkt der letzten Messung**

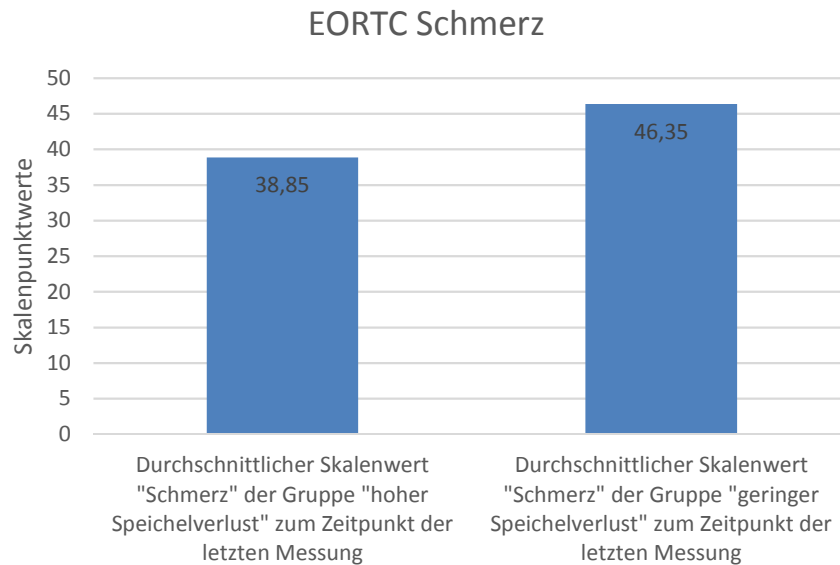
Im Anschluss erfolgt die Darstellung der EORTC-Symptomskalen „Schmerz“, „Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn“, „Klebriger Speichel“ und „Mundtrockenheit“ des krankheitsspezifischen Moduls QLQ-H&N35 der EORTC Quality of Life Group zu den Zeitpunkten der ersten Messung und der letzten Messung, wobei jeweils der Mittelwert der erhobenen Werte für die Gruppen „hoher Speichelverlust“ und „geringer Speichelverlust“ errechnet und anhand von Balkendiagrammen grafisch abgebildet wird.

Der Score der Symptomskala „Schmerz“ des EORTC-Fragebogens der Gruppe „hoher Speichelverlust“ zum Zeitpunkt der ersten Messung beträgt im Durchschnitt 13,9 Punkte. Dieser Wert beträgt bei der Gruppe „geringer Speichelverlust“ 16,7 Punkte und liegt somit um 2,8 Punkte höher.



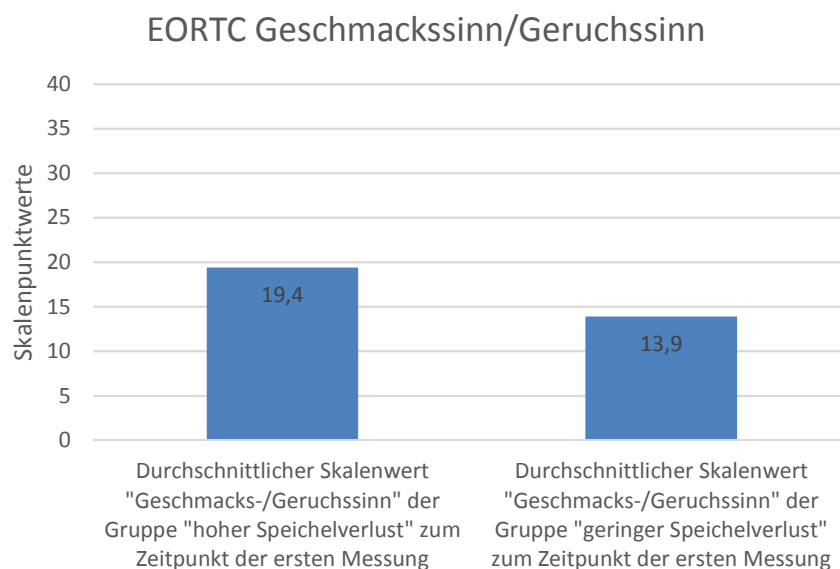
**Abbildung 22 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Schmerz" zum Zeitpunkt der ersten Messung**

In der Kategorie „Schmerz“ weist die Gruppe „geringer Speichelverlust“ zum Zeitpunkt der letzten Messung mit 46,35 einen um 7,5 Punkte höheren Wert auf, als die Gruppe „hoher Speichelverlust“ mit 38,85 Punkten.



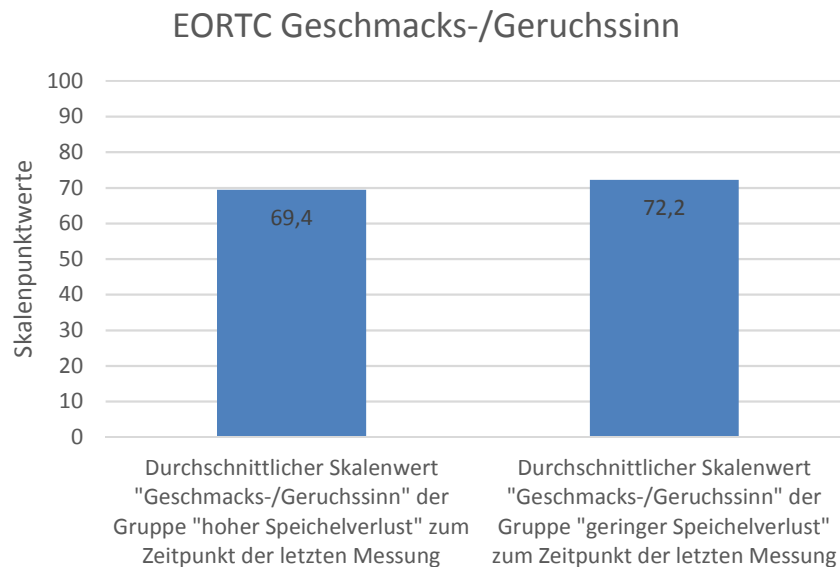
**Abbildung 23 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Schmerz" zum Zeitpunkt der letzten Messung**

Der Score der Symptomskala „Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn“ beträgt im Durchschnitt bei der Gruppe „hoher Speichelverlust“ zum Zeitpunkt der ersten Messung 19,4 Punkte und liegt somit 5,5 Punkte über dem Wert der Gruppe „geringer Speichelverlust“ (13,9 Punkte).



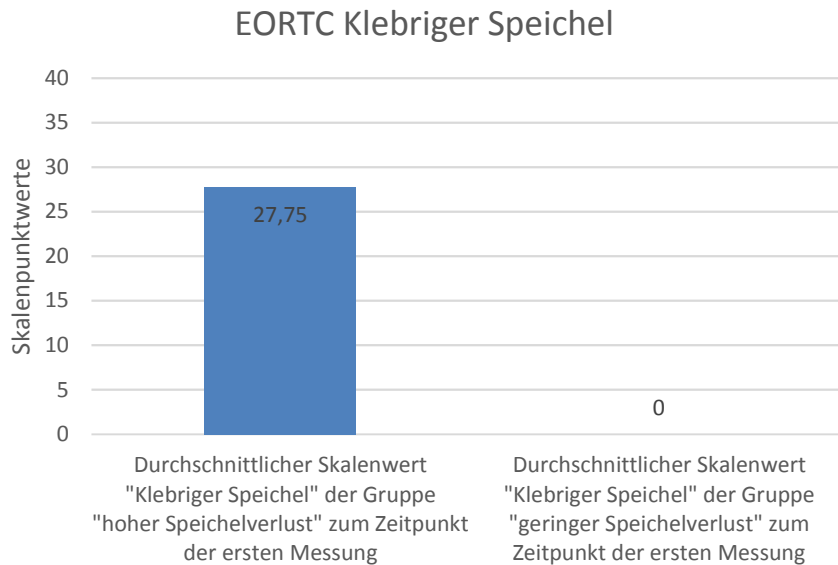
**Abbildung 24 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Geschmacks- und Geruchssinn" zum Zeitpunkt der ersten Messung**

In der Kategorie „Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn“ ist der Wert der Gruppe „geringer Speichelverlust“ mit 72,2 Punkten höher, nämlich um 2,8 Punkte, als jener der Gruppe „hoher Speichelverlust“ mit 69,4 Punkten.



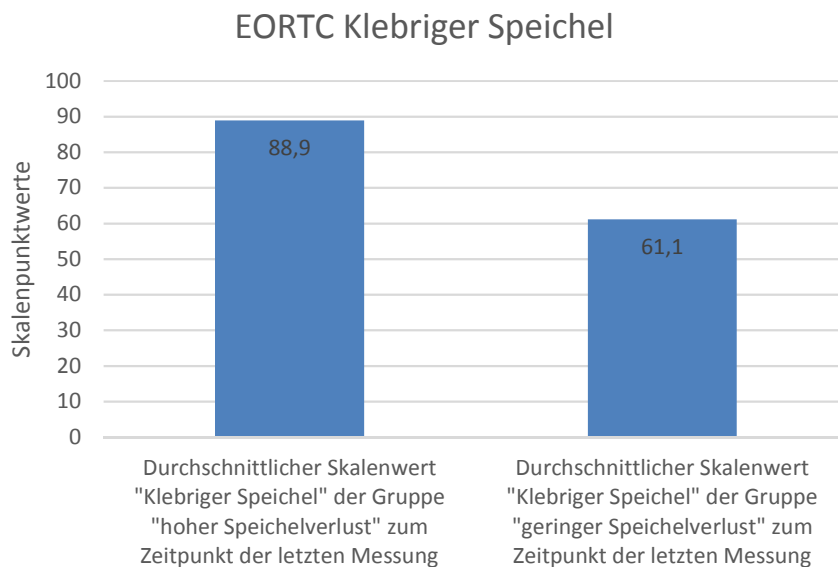
**Abbildung 25 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Geschmacks- und Geruchssinn zum Zeitpunkt der letzten Messung**

Das Symptom „Klebriger Speichel“ ergibt bei der Gruppe „hoher Speichelverlust“ im Durchschnitt 27,75 Punkte, wohingegen kein einziger Patient in der Gruppe „geringer Speichelverlust“ zum Zeitpunkt der ersten Messung angibt, einen klebrigen Speichel zu haben.



**Abbildung 26 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Klebriger Speichel" zum Zeitpunkt der ersten Messung**

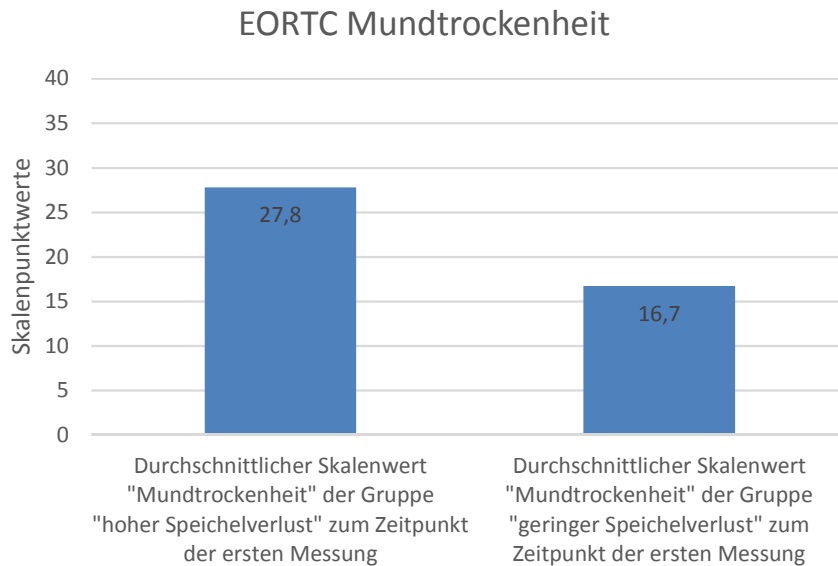
Bezüglich klebrigem Speichel zum Zeitpunkt der letzten Messung beträgt der Mittelwert der Gruppe „hoher Speichelverlust“ 88,9 Punkte und ist damit um 27,8 Punkte höher als jener der Gruppe „geringer Speichelverlust mit 61,1 Punkten.



**Abbildung 27 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Klebriger Speichel" zum Zeitpunkt der letzten Messung**

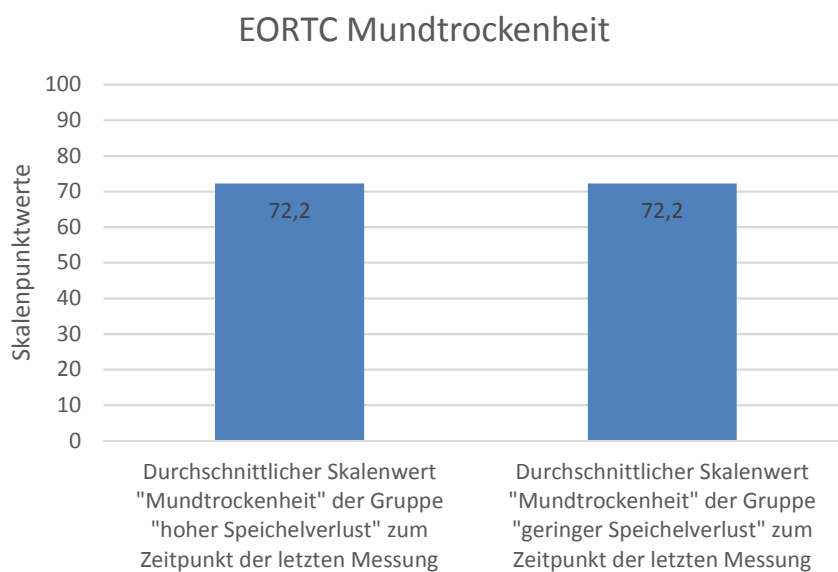
Der Score in der Kategorie „Mundtrockenheit“ wird unter den PatientInnen der Gruppe „hoher Speichelverlust“ zum bei der ersten Messung im Schnitt mit 27,8 Punkten angegeben.

Bei der zweiten Gruppe lässt sich ein Score von 16,7 erheben, was eine Differenz von 11,1 Punkten im Vergleich zur erst genannten Gruppe bedeutet.



**Abbildung 28 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Mundtrockenheit" zum Zeitpunkt der ersten Messung**

In der Kategorie „Mundtrockenheit“ unterscheiden sich die beiden Gruppen zum Zeitpunkt der letzten Messung nicht. Bei beiden beträgt der Wert 72,2 Punkte, es ergibt sich daher keine Differenz.



**Abbildung 29 - Mittlere Skalenpunktwerte EORTC QLQ-H&N35 Symptom "Mundtrockenheit" zum Zeitpunkt der letzten Messung**

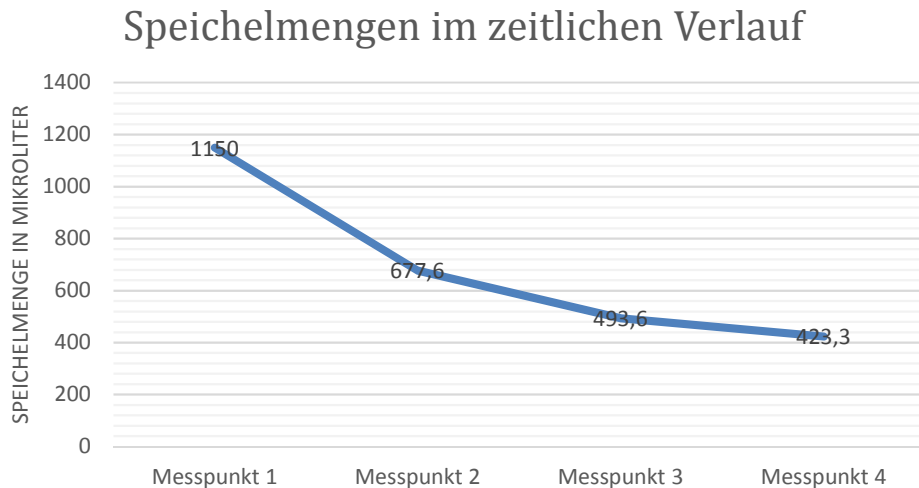
### **3.4 Speichelmengen und gesundheitsbezogene Lebensqualität im zeitlichen Verlauf**

Um für alle PatientInnen vier Messpunkte zu erhalten, wurde bei jenen PatientInnen, deren Speichelmengen und gesundheitsbezogene Lebensqualität öfter als vier Mal untersucht wurden, zwischen erster und letzter Messung Mittelwerte der dazwischenliegenden Messungen gebildet. Das Vorgehen wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

<b>Anzahl der Messungen</b>	<b>Messpunkt 1</b>	<b>Messpunkt 2</b>	<b>Messpunkt 3</b>	<b>Messpunkt 4</b>
<b>4</b>	Erste Messung	Zweite Messung	Dritte Messung	Vierte Messung
<b>5</b>	Erste Messung	Mittelwert aus zweiter und dritter Messung	Vierte Messung	Fünfte Messung
<b>6</b>	Erste Messung	Mittelwert aus zweiter und dritter Messung	Mittelwert aus vierter und fünfter Messung	Sechste Messung
<b>8</b>	Erste Messung	Mittelwert aus zweiter, dritter und vierter Messung	Mittelwert aus fünfter, sechster und siebenter Messung	Achte Messung

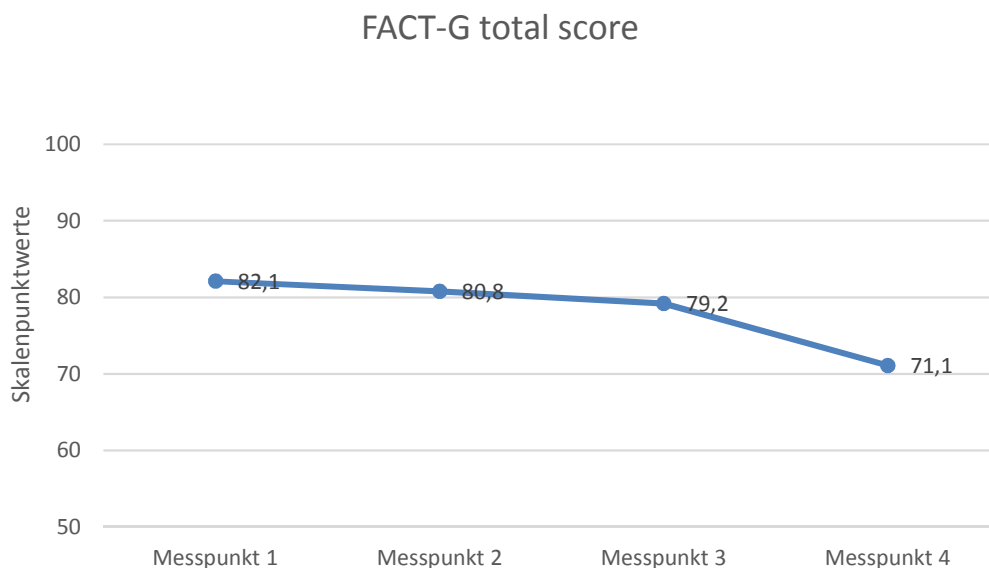
**Tabelle 19 - Definition der vier Messpunkte**

Das soeben erläuterte Vorgehen wurde in Bezug auf die Speichelmessungen angewandt. Die größte Differenz zwischen zwei zeitlich benachbarten Messpunkten besteht zwischen erstem und zweitem Messpunkt und beträgt 472,4 Mikroliter. Zwischen zweitem und drittem Messpunkt beläuft sich die Differenz auf 184 Mikroliter. Zwischen drittem und viertem Messpunkt beträgt die Verminderung der Speichelmenge 70,3 Mikroliter. Daraus ergibt sich folgender Verlauf der Speichelmengen im zeitlichen Verlauf durch Bildung der jeweiligen Mittelwerte:



**Abbildung 30 - Mittelwerte der Speichelmengen aller PatientInnen an vier Messpunkten**

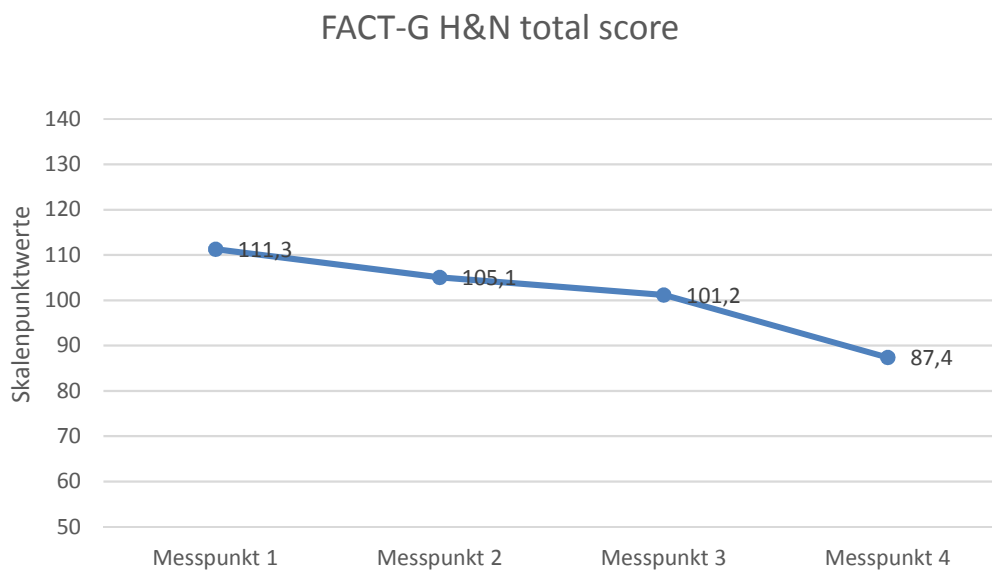
Die Mittelwerte für den FACT-G total score nehmen kontinuierlich ab, wobei die Abnahme zwischen drittem und viertem Messpunkt mit einer Differenz von 8,1 Punkten am stärksten ist. Das bedeutet, dass die Lebensqualität, auch ohne Berücksichtigung der „Head and Neck Cancer Subscale“, im Laufe der primären Radiochemotherapie abnimmt.



**Abbildung 31 - FACT-G total score im zeitlichen Verlauf**

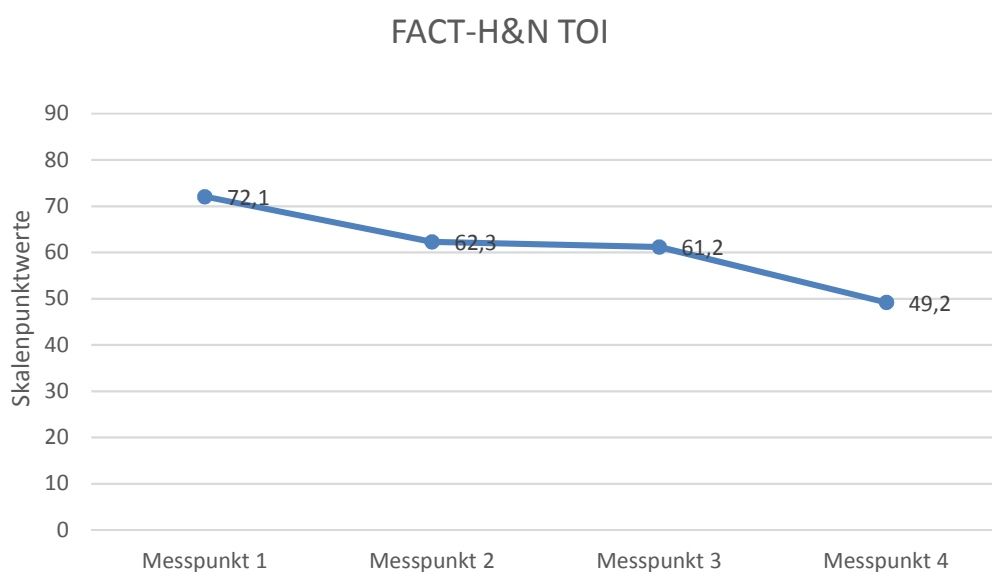
Auch der FACT-G H&N total score, welcher sich vom FACT-G total score darin unterscheidet, dass auch die „Head and Neck Cancer Subscale“ mit einberechnet wird, nimmt im zeitlichen Verlauf unter primärer Radiochemotherapie ab. Auch hier lässt sich

die größte Differenz zwischen dritter und vierter Messung ergeben: Sie beträgt 13,8 Punkte.



**Abbildung 32 - FACT-G H&N total score**

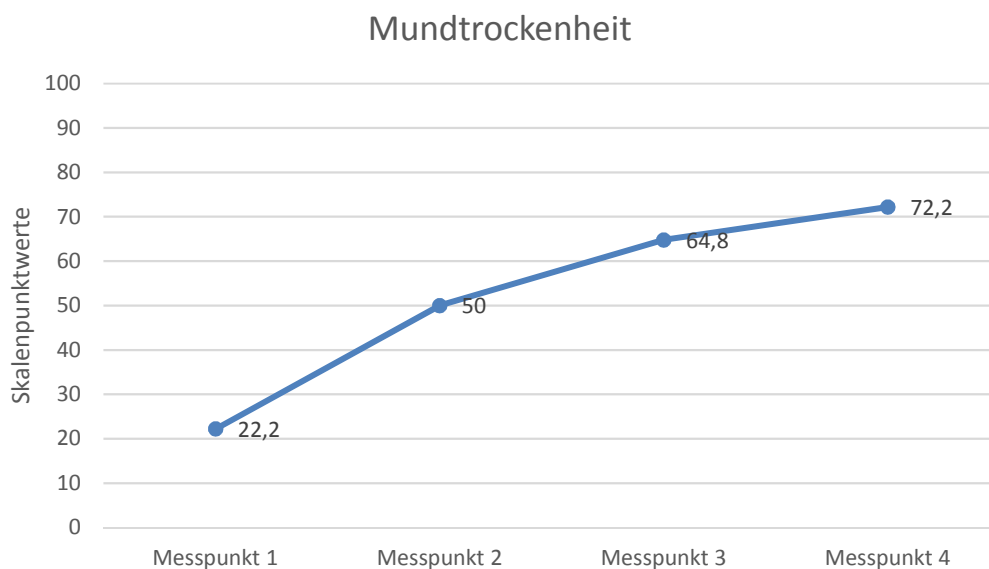
Ein ähnliches Bild ergibt sich bei Berechnung des FACT-H&N Trial Outcome Index. Er nimmt im zeitlichen Verlauf kontinuierlich niedrigere Werte an und die größte Differenz besteht zwischen Messpunkt drei und Messpunkt vier mit 12,2 Punkten.



**Abbildung 33 - FACT-H&N TOI im zeitlichen Verlauf**

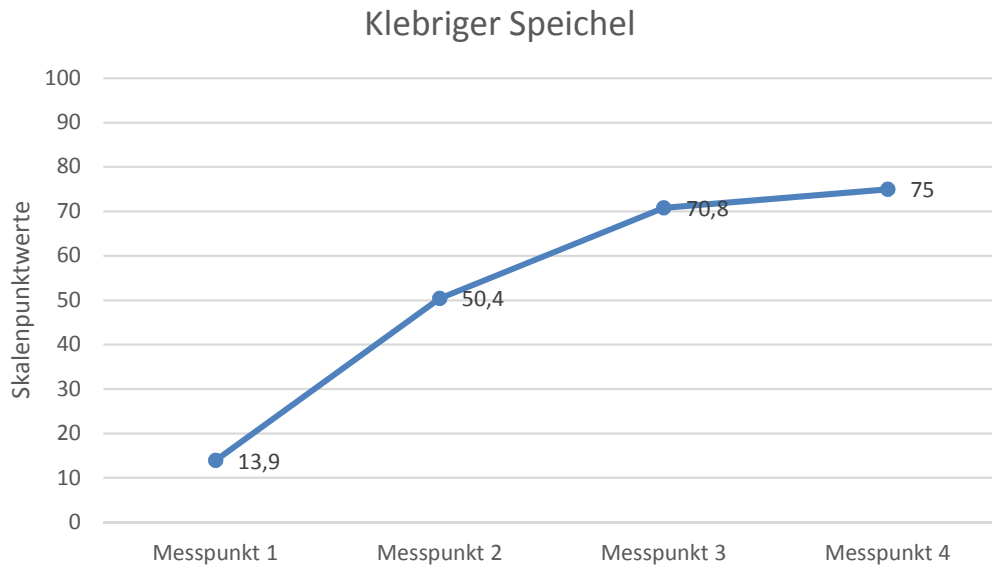
Bei der Betrachtung der Symptomskalen „Mundtrockenheit“, „Klebriger Speichel“ und „Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn“ gilt es wiederum zu bedenken, dass ein hoher Wert eine hohe Beeinträchtigung, also ein größeres Problem, darstellt, als ein niedriger Wert und sich die Werte somit invers zu jenen der FACT-Subgruppen verhalten.

Die Mittelwerte der Symptomskala „Mundtrockenheit“ zu den vier definierten Messpunkten steigen im zeitlichen Verlauf an und erreichen zum Zeitpunkt des vierten Messpunktes mit 72,2 Punkten das Maximum. Die größte Differenz zwischen zwei Messpunkten besteht hier zwischen erstem und zweitem Messpunkt und beträgt 27,8 Punkte.



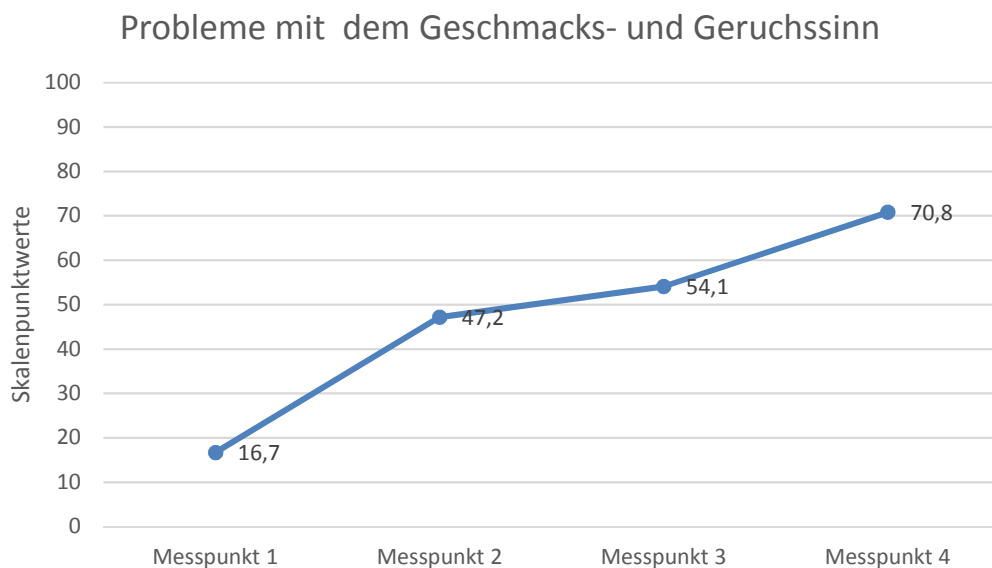
**Abbildung 34 - Mundtrockenheit im zeitlichen Verlauf**

Eine ähnliche Kurve ergibt sich in Bezug auf die Symptomskala „Klebriger Speichel“. Auch hier nehmen die Mittelwerte kontinuierlich zu und zeigen die größte Differenz zwischen erstem und zweitem Messpunkt, nämlich 36,5 Punkte.



**Abbildung 35 - Klebriger Speichel im zeitlichen Verlauf**

Die Symptomskala „Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn“ zeigt ebenso die größte Differenz zwischen erstem und zweitem Messpunkt. Sie beträgt 30,5 Punkte. Zwischen jedem der vier Messpunkte steigen die Mittelwerte im Vergleich zum vorhergehenden Messpunkt.



**Abbildung 36 - Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn im zeitlichen Verlauf**

### **3.5 Statistisch signifikante Ergebnisse der Speichelmengen und ausgewählter Subgruppen der Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Statistics 23. Es wurden nichtparametrische statistische Tests in Form des Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Dieser prüft die Gleichheit der zentralen Tendenzen der Grundgesamtheiten anhand von zwei gepaarten Stichproben. Neben der Speichelmenge wurden vier EORTC Symptomskalen auf statistische Signifikanz geprüft: „Mundtrockenheit“, „Klebriger Speichel“, „Schmerzen“ und „Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn“. Von dem FACT H&N – Fragebogen wurden alle berechenbaren Scores ebenso auf Signifikanz untersucht. Diese umfassen: „FACT-G total score“, „FACT-G H&N total score“ und „FACT-H&N TOI“.

#### **3.5.1 Abnahme der Speichelmenge zwischen erster und letzter Messung**

Bei Überprüfung der Abnahme der Speichelmengen zwischen der ersten und letzten Messung ergibt sich eine signifikante Abnahme derselben (p-Wert 0,002).

#### **3.5.2 Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

##### **3.5.2.1 FACT-G total score**

Es besteht eine signifikante Abnahme des FACT-G total score zwischen erster und letzter Messung (p-Wert 0,038).

##### **3.5.2.2 FACT-G H&N total score**

Auch die Abnahme des FACT-G H&N total score zwischen erster und letzter Messung ist signifikant (p-Wert: 0,002).

### **3.5.2.3 FACT-H&N Trial Outcome Index**

Die Abnahme des FACT-H&N Trial Outcome Index (TOI) zwischen erster und letzter Messung ist signifikant (p-Wert: 0,002).

### **3.5.2.4 FACT Head and Neck Cancer Subscale**

Es besteht eine signifikante Abnahme der FACT Head and Neck Cancer Subscale zwischen erster und letzter Messung (p-Wert: 0,002).

### **3.5.2.5 Mundtrockenheit**

Die Zunahme der Symptomskala „Mundtrockenheit“ zwischen erster und letzter Messung ist statistisch signifikant (p-Wert: 0,007).

### **3.5.2.6 Klebriger Speichel**

Es besteht eine signifikante Zunahme der Symptomskala „Klebriger Speichel“ zwischen erster und letzter Messung (p-Wert: 0,002).

### **3.5.2.7 Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn**

Die Zunahme der Symptomskala „Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn“ ist statistisch signifikant (p-Wert: 0,002).

### **3.5.2.8 Schmerzen**

Es besteht eine statistisch signifikante Zunahme der Symptomskala „Schmerzen“ zwischen erster und letzter Messung (p-Wert: 0,007).

## 4 Diskussion

Bei den in diese Arbeit eingeschlossenen zwölf PatientInnen kam es im Laufe der Therapie ausnahmslos zu einer Abnahme der Speichelmengen. Auch die krankheitsrelevanten Symptomskalen und erhobenen Scores zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität präsentierten sich analog zur Verminderung der Speichelmenge herabgesetzt beziehungsweise zeigten ein erhöhtes Maß an Beschwerden und Einschränkungen. Diese Beobachtungen werden durch statistisch signifikante Ergebnisse gestützt und bestätigen somit die eingangs aufgestellte Vermutung eines Zusammenhanges zwischen bestehender Xerostomie und einer herabgesetzten Lebensqualität. Die in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung gekommenen Fragebögen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren der FACT H&N, sowie der EORTC QLQ-H&N35. Wir haben uns für diese Instrumente entschieden, weil sie einerseits die für die zu Beginn des Arbeitsprozesses definierten Forschungsfragen notwendigen Fragestellungen und berechenbaren Scores beinhalten. Darüber hinaus handelt es sich bei beiden Fragebögen um häufig eingesetzte und somit ausreichend auf Validität und Reliabilität geprüfte Werkzeuge, welche dadurch einen Vergleich mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten und Publikationen erlauben (92,102–104). Insbesondere die Symptom-Skalen des EORTC QLQ-H&N35, welcher von der European Organization for Research and Treatment on Cancer (EORTC) Quality of Life Group speziell zum Einsatz bei klinischen Studien entwickelt wurde, bildeten durch ihre Fragestellungen und deren Formulierungen äußerst exakt die von uns gestellten Ansprüche ab. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, konnte Sherman eine ausreichende Sensitivität des QLQ-H&N35 sowohl bezüglich der Auswirkungen einer Radiotherapie, als auch in Hinblick der Tumorlokalisation feststellen und eine Eignung des Kopf-Hals Moduls des Fragebogens zur Messung der Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren attestieren (89). Ebenso die eingangs erwähnte Differenzierung verschiedener Tumorlokalitäten, Karnovsky-Indices und unterschiedlicher Krankheitsstadien, die durch den Fragebogen hinreichend abgebildet werden, hat die Entscheidung zu Gunsten dieses Instrumentes beeinflusst (92). Der FACT H&N wiederum bietet einerseits den Vorteil, durch Berechnung der Scores „FACT H&N total score“ und „FACT-G total score“ eine Differenzierung des Einflusses der Kopf-Hals-spezifischen Komponente vorzunehmen und somit die Auswirkung der durch die Behandlung des Kopf-Hals-Tumors entstandenen Einbußen hinsichtlich der Lebensqualität darzustellen. Des Weiteren existiert mit dem „FACT Trial Outcome Index“ eine zusätzliche Möglichkeit, die

Auswirkungen der Therapie zu quantifizieren. In Bezug auf die Messungen der Speichelmengen imponiert zunächst die ausnahmslose konsekutive Abnahme der Speichelmenge aller vier Messpunkte bei Berechnung der Mittelwerte der zwölf in die Studie eingeschlossenen PatientInnen. Die mittlere Abnahme der Speichelmenge zwischen erster und letzter durchgeführter Messung von 726,7  $\mu\text{l}$  ist auch insofern bemerkenswert, als der durchschnittliche Ausgangswert aller PatientInnen 1150  $\mu\text{l}$  beträgt. Der Verlust entspricht einem prozentualen Anteil von 63,19 %. Die Menge der unter der Therapie „verlorenen“ Speichelmenge ist also auch in Anbetracht der Ausgangsmenge als hoch zu bezeichnen und statistisch signifikant. Die Ausgangswerte erlauben aber keine Rückschlüsse auf die Menge der Verminderung des Speichels. Hohe Ausgangswerte korrelieren weder mit hohen, noch mit niedrigen Endwerten eindeutig. Ebenso verhält es sich mit stark niedrigen Ausgangswerten. Jener Patient mit der höchsten gemessenen Speichelmenge bei der ersten Messung (Patient\_6 mit 1550  $\mu\text{l}$ ), hatte bei der letzten Messung den zweitniedrigsten Wert (90  $\mu\text{l}$ ). Der drittniedrigste Wert bei der letzten Messung wurde wiederum bei Patient\_2 gemessen (100  $\mu\text{l}$ ), der jedoch den zweithöchsten Ausgangswert aufweist (1400  $\mu\text{l}$ ). Patient\_4 und Patient\_5 produzierten zu Beginn am wenigsten Speichel (350  $\mu\text{l}$  bzw. 370  $\mu\text{l}$ ). Bei der letzten Messung wurde bei ihnen am fünftwenigsten (Patient\_4) bzw. am sechstwenigsten (Patient\_5) Speichel gemessen. Auch der Umkehrschluss, dass eine hohe Speichelmenge zu Beginn, eine niedrige Speichelmenge am Ende der Therapie ergibt, scheint unzulässig zu sein. So weisen Patient\_1 und Patient\_12 hohe Erstwerte auf (1380  $\mu\text{l}$ ). Beide Patienten haben aber auch bei der letzten Messung, im Vergleich zu den restlichen Patienten und der Patientin, hohe Messwerte erzielt (900  $\mu\text{l}$  bzw. 850  $\mu\text{l}$ ). Auch das Ausmaß der Verminderung der Speichelmengen ist bei den hier beschriebenen zwölf PatientInnen durchaus unterschiedlich. Beträgt die geringste Differenz zwischen der ersten und der letzten Untersuchung 310  $\mu\text{l}$ , so beläuft sich der höchste Wert auf 1460  $\mu\text{l}$ , ist also deutlich höher als der durchschnittliche Wert der ersten Messung (1150  $\mu\text{l}$ ). Aufgrund des hinsichtlich der Tumorlokalitäten, TNM-Stadien und Komorbiditäten höchst inhomogenen PatientInnenguts und der geringen Fallzahl, lässt sich der Grund für diese Diskrepanzen nicht abschließend beantworten. Eine in den Stunden vor der Messung erhöhte Einnahme von Flüssigkeiten und divergierende Mengen und Zusammensetzungen bezüglich der Nahrungsaufnahme vor den diversen Messungen, könnten die Speichelmengen darüber hinaus wesentlich beeinflussen. Selbiges gilt für die Einnahme von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln. Neben anticholinergisch wirksamen Medikamenten können auch Antihistaminika, Antihypertensiva und Opioide zu Mundtrockenheit führen (100). Bei Betrachtung der

Mittelwerte der ersten und der letzten durchgeführten Messungen der FACT-Fragebögen aller zwölf eingeschlossenen PatientInnen, imponiert eine Abnahme der Punkte aller drei berechneten Scores. Die größte absolute Differenz zwischen beiden Messwerten besteht bei den FACT-G H&N total scores und beläuft sich auf 23,9 Punkte, während die Differenz der FACT-G total scores 11 Punkte beträgt. Dieser Umstand bedeutet, dass ein Miteinbeziehen der „Head and Neck Cancer Subscale“ (HNCS), auf das Resultat der hrQoL einen negativen Einfluss hat. Nur geringfügig minimaler ausgeprägt ist, mit 22,9 Punkten, die absolute Differenz des FACT-H&N Trial Outcome Index (TOI) zwischen beiden Messpunkten. Noch eindrucksvoller als die Abnahme der Gesamtscores des FACT H&N, ist die Veränderung der Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 vor und nach primärer RCHT. Hinsichtlich der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Moduls EORTC QLQ-H&N35 fällt bei den für diese Arbeit relevanten Symptomskalen „Mundtrockenheit“, „Klebriger Speichel“ und „Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn“ eine im Verlauf der Therapie kontinuierliche Zunahme der Beschwerden auf, die sich auch mit der objektiv beobachteten Abnahme der Speichelmenge deckt. Die größte Differenz lässt sich bei der Symptomskala „Klebriger Speichel“ beobachten, die sich auf 61,1 Punkte beläuft. Die zweitgrößte Differenz zwischen der ersten und letzten Messung tritt bei der Symptomskala „Mundtrockenheit“ auf, welche 50 Punkte beträgt. Angesichts der Tatsache, dass durch die Umrechnung der abgegebenen Antworten eine Skala mit einem Umfang von 0 bis 100 Punkten berechnet wird, handelt es sich um große Differenzen und somit um eine eindeutige Tendenz insofern, als eine Abnahme der Speichelmenge ein gleichsinniges Ergebnis hinsichtlich der Reduktion der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt. Diese Beobachtung steht in teilweisem Widerspruch zur bestehenden Literatur. Daugaard et al. konnten aufgrund der erhobenen Daten mittels standardisiertem Fragebogen keinen Zusammenhang zwischen Mundtrockenheit und einer herabgesetzten gesundheitsbezogenen Lebensqualität erkennen (3). Eine kanadische Studie zeigte, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach erfolgter Radiotherapie zwar an den Ursprungswert annähert und somit verbessert, persistierende Xerostomie jedoch von dieser Verbesserung ausgenommen ist. Umstritten ist jedoch der Einfluss der bestehenden Mundtrockenheit auf die Lebensqualität insgesamt (105). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Loorents et al., wobei herabgesetzter Geruchs- und Geschmackssinn, Mundtrockenheit und klebriger Speichel als Langzeitprobleme gesehen werden (106). Wegen des relativ kurzen Beobachtungszeitraumes, besonders nach abgeschlossener RCHT, lässt die von uns verfasste Arbeit zwar keine Beurteilung der Langzeitprobleme zu. Wir

konnten jedoch zeigen, dass die von Loorents et al. als Langzeitprobleme titulierten Beschwerden bereits nach relativ kurzer Behandlungsdauer, jedenfalls aber noch vor Beendigung der Therapie, subjektive Beschwerden hervorrufen. Auffallend hoch ist darüber hinaus die Differenz der Mittelwerte der Kategorie „Probleme mit dem Geschmacks- und Geruchssinn“. Sie beträgt 54,1 Punkte und liegt damit sogar höher als jene der Kategorie „Mundtrockenheit“. Eine nähere Betrachtung verdient überdies die Tatsache, dass die Differenz zwischen beiden Werten der Symptomskala „Mundtrockenheit“ mit 50 Punkten doch merklich geringer ausgeprägt ist, als die Differenz der Symptomskala „Klebriger Speichel“ mit 61,1 Punkten. Ein Umstand der zu diesem Unterschied der Differenzen geführt haben könnte, ist die Angabe von zwei PatientInnen, bereits vor Beginn der Therapie „sehr“ klebrigen Speichel zu verspüren. Dadurch ist es im zeitlichen Verlauf nicht möglich, eine Steigerung der gegebenen Antwort vorzunehmen. Es muss daher, selbst für den Fall, dass der Speichel subjektiv klebriger wird, weiterhin die Antwort „sehr“ vergeben werden, ohne dass eine mögliche Steigerung dieses Gefühls bei der Berechnung der Symptomskalen zum Ausdruck kommen kann. Der Umstand, dass die Differenz der Mittelwerte der letzten Messungen lediglich 2,8 Punkte beträgt, kann als Untermauerung dieser Vermutung gedeutet werden. Eine mögliche Fehlerquelle stellt eine gewisse Selektion dar, die sich dadurch ergibt, dass PatientInnen, die ihre Erkrankung und die konsekutive Therapie als weniger schwerwiegend und beeinträchtigend empfinden, tendenziell eher geneigt und willens sind, in eine Studie eingeschlossen zu werden, beziehungsweise nicht frühzeitig aus der Studie auszuschneiden. Die zufriedeneren PatientInnen wären bei Richtigkeit dieser Annahme also in die Studie inkludiert, woraus eine falsch hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität resultiert. Eine weitere Ungenauigkeit ergibt sich zwangsläufig durch die unterschiedliche Anzahl an Messungen der PatientInnen. Dieser Umstand erschwert eine Vergleichbarkeit der PatientInnen untereinander und macht eine Zusammenführung der Messungen durch Bildung von Mittelwerten der Messungen notwendig, um für alle PatientInnen vier Messpunkte zu erhalten. Sowohl die Abnahme der Speichelmenge, als auch die Abnahme der Lebensqualität und einzelner Subskalen der Fragebögen lieferten zwischen erster und letzter Messung statistisch signifikante Ergebnisse. Diese statistisch signifikanten Resultate im Sinne einer Abnahme der Speichelmenge, als auch einer Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfassten neben erst genannter die hrQoL-Skalen „FACT-G total score“, „FACT-G H&N total score“, „FACT Head and Neck Cancer Subscale“ und „FACT H&N Trial Outcome Index“ der FACT Gruppe, als auch die Subskalen „Klebriger Speichel“, „Mundtrockenheit“, „Probleme mit dem Geschmacks- und

Geruchssinn“ und „Schmerzen“ des EORTC QLQ-H&N35. Die Ergebnisse müssen, wie bereits erwähnt, natürlich in Anbetracht der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten beurteilt und bewertet werden. Diese kleine Fallzahl bedingt selbstverständlich auch nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit hinsichtlich der statistischen Auswertung. Auffällig ist der Umstand, dass bei Berechnung von vier Messpunkten der Skalen des EORTC QLQ-H&N35 die größte Differenz, also das größte Ausmaß an Verlust von Lebensqualität zwischen zwei Messpunkten, zwischen Messpunkt 1 und Messpunkt 2 auftritt. Demgegenüber besteht die größte Differenz zwischen zwei Messpunkten bezüglich der Scores des FACT H&N-Fragebogens bei allen erhobenen Scores zwischen drittem und viertem Messpunkt. Dieser Unterschied könnte sich durch den voneinander abweichenden Aufbau der Fragebögen und die unterschiedlichen Berechnungen der Scores ergeben.

Es ist davon auszugehen, dass die bei den eingeschlossenen PatientInnen vorliegende Mundtrockenheit durch eine Destruktion der kleinen, und je nach Bestrahlungsgebiet auch der großen, Speicheldrüsen ausgelöst wurde. Ausgehend von dieser Annahme, ist eine Behandlungstechnik anzustreben, welche diese Destruktion so weit wie möglich reduziert. Mit der intensitätsmodulierten Radiotherapie existiert bereits ein therapeutischer Ansatz zur Schonung der Speichel produzierenden Drüsen. Eine neue Methode zur Schonung von während einer Radiotherapie im Bestrahlungsfeld liegenden Speicheldrüsen, wird in einer Studie mit kleiner Fallzahl von Hagen et al. als vielversprechend bezeichnet. Dabei wird die Glandula submandibularis für die Dauer der Bestrahlung im Bereich des Unterarms implantiert und nach erfolgter Radiatio wieder in den Mundboden reimplantiert (107). Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Gabe von Amifostin, ein Arzneistoff mit zytoprotektiver Wirkung. Problematisch ist der Einsatz aufgrund der hohen Anzahl an Nebenwirkungen, wodurch die Verwendung nur in begrenztem Ausmaß möglich ist (96). Zhijin et al. zeigten durch bei Mäusen durchgeführten Versuchen, dass die Transplantation durch von Fettgewebe abstammenden Zellen eine protektive Wirkung hinsichtlich der strahlenbedingten Xerostomie aufweist (108).

Abschließend kann festgehalten werden, dass PatientInnen von einer adäquaten Therapie zur Behandlung des Symptoms Xerostomie offensichtlich, zumindest hinsichtlich der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität, stark profitieren würden und ein stärkeres Bewusstsein bezüglich der therapeutischen Möglichkeiten anzustreben ist. Hutchinson et al. empfehlen bei jedem Patienten/jeder Patientin mit symptomatischer strahlenbedingter Xerostomie die Gabe von Speicheleratzprodukten und die Durchführung möglichst effizienter oraler Hygiene-Maßnahmen. Weiters zählt zu den first-line

Therapiemaßnahmen die Einnahme adäquater Nahrungsmitteln und. die regelmäßige Einnahme von Flüssigkeit. Bei bestehender Xerostomie nach Ausschöpfen dieser Optionen wird die medikamentöse Therapie mittels Pilocarpin empfohlen (99).

## 5 Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016;274.
2. Kornek G. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Auflage. Bremen: UNI-MED; 2013.
3. Daugaard R, Kjaer T, Johansen C, Christiansen J, Andersen E, Nielsen AL, et al. Association between late effects assessed by physicians and quality of life reported by head-and-neck cancer survivors. *Acta Oncol (Madr)*. 2017;56(2):342–7.
4. Perri F, Della Vittoria Scarpati G, Giuliano M, D’Aniello C, Gnoni A, Cavaliere C, et al. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma: the other side of the coin. *Anticancer Drugs*. 2015 Nov;26(10):1017–25.
5. Kornek G, Thurnher D. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 16.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403.
7. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133–45.
8. World Health Organization (WHO) IA for R on C. Estimated incidence & mortality from cancer of lip, oral cavity and pharynx in both sexes. 2012.
9. Hertrampf K, Wiltfang J, Katalinic A, Timm O, Wenz HJ. Recent trends in incidence and mortality of oral and pharyngeal cancer in Schleswig-Holstein in Northern Germany. *Community Dent Heal*. 2012;29(4):268–73.
10. Hertrampf K, Eisemann N, Wiltfang J, Pritzkeleit R, Wenz HJ, Waldmann A. Baseline data of oral and pharyngeal cancer before introducing an oral cancer prevention campaign in Germany. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2015;43(3):360–6.
11. Boixeda D, Gisbert JP, Cantón R, Alvarez Baleriola I, Gil Grande L a, Martín de Argila C. Is there any association between *Helicobacter pylori* infection and peptic esophagitis? *Med Clin (Barc)*. 1995;105(20):774–7.
12. Muscat JE, Richie JP, Thompson S, Wynder EL. Gender Differences in Smoking and Risk for Oral Cancer’. 1996;5192–7.
13. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Jun;13(3):165–72.
14. Fioretti F, Bosetti C, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. *Oral Oncol*. 1999;35(4):375–8.
15. WHO. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *Bull World Health Organ*. 2009;87:646–646.
16. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, et al. Erratum: European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2016;45:181–8.
17. Chuang S, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE Consortium. *Cancer Causes Control*. 2013;23(1):1–19.
18. Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C, La Vecchia C. The role of foods and nutrients on oral and pharyngeal cancer risk. *Minerva Stomatol*. 2009;58(1–2):25–34.

19. Abogunrin S, Di Tanna GL, Keeping S, Carroll S, Iheanacho I. Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014;14(1):968.
20. Tribius S, Hoffmann M. Human papilloma virus infection in head and neck cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(11):184–90, 190e1.
21. Corey AS, Hudgins PA. Radiographic Imaging of Human Papillomavirus Related Carcinomas of the Oropharynx. *Head Neck Pathol*. 2012;6(SUPPL. 1):25–40.
22. Stenmark MH, Shumway D, Guo C, Vainshtein J, Mierzwa M, Jagsi R, et al. Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States. *Laryngoscope*. 2017;1–9.
23. Nguyen NP, Nguyen LM, Thomas S, Hong-Ly B, Chi A, Vos P, et al. Oral sex and oropharyngeal cancer: The role of the primary care physicians. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4228.
24. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294–301.
25. Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol*. 2015;51(8):727–30.
26. Ang KKP, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2011;363(1):24–35.
27. Ziemann F, Arenz A, Preising S, Wittekindt C, Klusmann JP, Engenhart-Cabillic R, et al. Increased sensitivity of HPV-positive head and neck cancer cell lines to x-irradiation ± Cisplatin due to decreased expression of E6 and E7 oncoproteins and enhanced apoptosis. *Am J Cancer Res*. 2015;5(3):1017–31.
28. Young LS, Dawson CW. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2014;33(12):581–90.
29. Boenninghaus H-G, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin. 11th ed. Springer Berlin Heidelberg; 2001. 386-387 p.
30. Kamran SC, Riaz N, Lee N. Nasopharyngeal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Jul;24(3):547–61.
31. Tsang CM, Tsao SW. The role of Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Virol Sin*. 2015 Apr;30(2):107–21.
32. Kondo S, Wakisaka N, Schell MJ, Horikawa T, Sheen T-S, Sato H, et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces the matrix metalloproteinase-1 promoter via an Ets binding site formed by a single nucleotide polymorphism: enhanced susceptibility to nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*. 2005;115(3):368–76.
33. Galli J, Cammarota G, Volante M, De Corso E, Almadori G, Paludetti G. Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26:260–3.
34. Zhang D, Zhou J, Chen B, Zhou L, Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(10):982–9.
35. Langevin SM, Michaud DS, Marsit CJ, Nelson HH, Birnbaum AE, Eliot M, et al. laryngopharyngeal carcinoma. 2014;1–14.
36. Wang YC. Medicinal plant activity on Helicobacter pylori related diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10368–82.
37. Inoue I, Kato J, Tamai H, Iguchi M, Maekita T, Yoshimura N, et al. Helicobacter pylori-related chronic gastritis as a risk factor for colonic neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1485–92.

38. Yilmaz I, Erkul E, Berber U, Kucukodaci Z, Narli G, Haholu A, et al. The presence of *Helicobacter pylori* in laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(3):761–5.
39. Zhou J, Zhang D, Yang Y, Zhou L, Tao L. Association between *Helicobacter pylori* infection and carcinoma of the larynx or pharynx. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E2291-6.
40. Masoud N, Manouchehr K, Najmeh D, Monireh H. Lack of association between *Helicobacter pylori* and laryngeal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(1):81–2.
41. Cekin E, Ozyurt M, Erkul E, Ergunay K, Cincik H, Kapucu B, et al. The association between *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux in laryngeal pathologies. *Ear Nose Throat J*. 2012 Mar;91(3):E6-9.
42. Wittekind C. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA; 2017.
43. Spiessl B, Scheibe O, Wagner G. *TNM: Klassifikation der malignen Tumoren*. Springer Berlin Heidelberg; 2013. 1-11 p. (UICC International Union Against Cancer).
44. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471–4.
45. Wittekind C. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA; 2017. 7-13 p.
46. Wittekind C. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA; 2017. 13-18 p.
47. Boenninghaus H-G, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin. In: *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin*. 11th ed. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 382–5.
48. Dzebo S, Mahmutovic J, Erkocevic H. Quality of Life of Patients with Oral Cavity Cancer. *Mater Socio Medica*. 2017;29(1):30.
49. Fanghänel J, Giebel J, Koppe T, Mieke B, Splieth C, Kocher T, et al. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. In: *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 18th ed. Berlin: Walter de Gruyter GmbH; 2009. p. 270–1.
50. Kornek G, Neuchrist C. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: *Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren*. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 47.
51. Wannemacher M, Debus J, Wenz F. *Strahlentherapie*. Springer Berlin Heidelberg; 2006.
52. Fanghänel J, Giebel J, Koppe T, Mieke B, Splieth C, Kocher T, et al. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. In: *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 18th ed. Berlin: Walter de Gruyter GmbH; 2009. p. 305–11.
53. Boenninghaus H-G, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin. In: *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin*. 11th ed. Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 450–3.
54. Kornek G, Dietz A, Schroeder U. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: *Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren*. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 60.
55. Boenninghaus H-G, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin. In: *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin*. 11th ed. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 451–9.
56. Boenninghaus H-G, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin. In: *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin*. 11th ed.

- Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 454.
57. Fanghänel J, Giebel J, Koppe T, Mieke B, Splieth C, Kocher T, et al. Waldeyer Anatomie des Menschen. In: Waldeyer Anatomie des Menschen. 18th ed. Berlin: Walter de Gruyter GmbH; 2009. p. 325–36.
  58. Kornek G, Neuchrist C. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 42.
  59. Kornek G, Eckel H. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 73.
  60. Kornek G, Dietz A. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 60–1.
  61. Kornek G, Neuchrist C. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 122.
  62. Kornek G, Neuchrist C. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 49–50.
  63. Kornek G, Neuchrist C. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 46–7.
  64. Kornek G, Ambrosch P. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 50–5.
  65. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: Prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1039–60.
  66. Kornek G, Schratte-Sehn A. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2nd ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 97–8.
  67. Vainshtein JM, Moon DH, Feng FY, Chepeha DB, Eisbruch A, Stenmark MH. Long-term quality of life after swallowing and salivary-sparing chemo-intensity modulated radiation therapy in survivors of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Apr;91(5):925–33.
  68. Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, Discekici-Harris M, Mittal BB. Comparison of swallowing function after intensity-modulated radiation therapy and conventional radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2015 Nov;37(11):1575–82.
  69. Kornek G. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 118–32.
  70. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, De Raucourt D, Rhein B, Wibault P, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer*. 2000;83(12):1594–8.
  71. Pignon J., Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Cancer/Radiothérapie*. 2001;5(2):201–2.

72. Kornek G, Keil F. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 122.
73. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2013. 264th ed. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2012. 1550 p.
74. Kornek G. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 124.
75. Kornek G. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 124–8.
76. Gregoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(Supplement 5):v184–6.
77. Kornek G. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. In: Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. 2. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 130.
78. Buchhester S. Patientenzufriedenheit als Kriterium der Dienstleistungsqualität im Krankenhaus. *Diplomica*; 2006.
79. Hampel R. Lebensqualität und Demenz: Überblick und kritische Analyse vorhandener Verfahren für das Assessment der Lebensqualität bei Menschen mit Demenz. *Diplom.de*; 2006.
80. Romero M, Vivas-Consuelo D, Alvis-Guzman N. Is Health Related Quality of Life (HRQoL) a valid indicator for health systems evaluation? *Springerplus.* 2013;2(1):664.
81. Land KC, Michalos AC, Sirgy J. Handbook of Social Indicators and Quality of Life Research. 1st ed. Land KC, Michalos AC, Sirgy MJ, editors. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012. 381-382 p.
82. Renneberg B, Hammelstein P, editors. *Gesundheitspsychologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. (Springer-Lehrbuch).
83. Zapf W. Lebensbedingungen und wahrgenommene Lebensqualität. In: Matthes, Joachim (Ed.) ; Deutsche Gesellschaft für Soziologie (DGS) (Ed.): *Sozialer Wandel in Westeuropa: Verhandlungen des 19. Deutschen Soziologentages in Berlin 1979.* 1979;
84. Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2000;43:190–7.
85. Rettig EM, D'Souza G, Thompson CB, Koch WM, Eisele DW, Fakhry C. Health-related quality of life before and after head and neck squamous cell carcinoma: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Health Outcomes Survey linkage. *Cancer.* 2016;122(12):1861–70.
86. Nicole Culos-Reed S, Leach HJ, Capozzi LC, Easaw J, Eves N, Millet GY. Exercise preferences and associations between fitness parameters, physical activity, and quality of life in high-grade glioma patients. *Support Care Cancer.* 2017;25(4):1237–46.
87. Wilson IB. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA J Am Med Assoc.* 1995;273(1):59–65.
88. Albert US, Koller M, Lorenz W, Kopp I, Heitmann C, Stinner B, et al. Quality of life profile: from measurement to clinical application. *Breast.* 2002;11(4):324–34.
89. Sherman AC, Simonton S, Adams DC, Vural E, Owens B, Hanna E. Assessing

- quality of life in patients with head and neck cancer: cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Apr;126(4):459–67.
90. Nezhiba S. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ArztIn-PatientIn-Interaktion. *Wiener Linguist Gaz*. 2006;(73):47–68.
  91. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA*. 1995 Jan;273(1):59–65.
  92. Bjordal K, De Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, Van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H and N35) in head and neck patients. *Eur J Cancer*. 2000;36(14):1796–807.
  93. Niklander S, Veas L, Barrera C, Fuentes F, Chiappini G, Marshall M. Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Braz Oral Res*. 2017 Jan;31:e14.
  94. Boenninghaus H-G, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin. In: *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin*. 11th ed. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 596–7.
  95. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation Therapeutics and Clinical Risk Management Dovepress Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. 2017;45–51.
  96. Spielman A, Ben-Aryeh H, Gutman D, Szargel R, Deutsch E. Xerostomia. Diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1981;51(2):144–7.
  97. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2013*. 264th ed. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2012. 2274 p.
  98. Høxbroe Michaelsen S, Grønhøj C, Høxbroe Michaelsen J, Friborg J, von Buchwald C. Quality of life in survivors of oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis of 1366 patients. *Eur J Cancer*. 2017;78:91–102.
  99. Hutchinson CT, Suntharalingam M, Strome SE. What are the best management strategies for radiation-induced xerostomia? *Laryngoscope*. 2014;124(2):359–60.
  100. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction. *J Am Dent Assoc*. 2014;145(8):867–73.
  101. FACIT.org. [cited 2017 Jul 16]. Available from: <http://www.facit.org/FACITOrg/FAQ>
  102. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993 Mar;11(3):570–9.
  103. Sherman AC, Simonton S, Adams DC. Assessing Quality of Life in Patients With Head and Neck Cancer. *ASCO Educ B*. 2014;126:459–67.
  104. Tschiesner U, Rogers SN, Harréus U, Berghaus A, Cieza A. Content comparison of quality of life questionnaires used in head and neck cancer based on the international classification of functioning, disability and health: A systematic review. Vol. 265, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2008. p. 627–37.
  105. Ringash J, Warde P, Lockwood G, O’Sullivan B, Waldron J, Cummings B. Postradiotherapy quality of life for head-and-neck cancer patients is independent of xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1403–7.
  106. Loorents V, Rosell J, Salgado Willner H, Börjeson S. Health-related quality of life up to 1 year after radiotherapy in patients with head and neck cancer (HNC). *Springerplus*. 2016;5(1):669.
  107. Hagen R, Scheich M, Kleinsasser N, Burghartz M. Two-stage autotransplantation of human submandibular gland: a novel approach to treat postradiogenic xerostomia.

- Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2016;273(8):2217–22.
108. Li Z, Wang Y, Xing H, Wang Z, Hu H, An R, et al. Protective efficacy of intravenous transplantation of adipose-derived stem cells for the prevention of radiation-induced salivary gland damage. Arch Oral Biol. 2015;60(10):1488–96.

# Anhang – Fragebogen

GERMAN



## EORTC QLQ - H&N35

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Wählen Sie bitte die Antwort aus, die am besten auf Sie zutrifft.

---

<b>Während der letzten Woche:</b>	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Sehr</b>
31. Hatten Sie Schmerzen im Mund?	1	2	3	4
32. Hatten Sie Schmerzen im Kiefer?	1	2	3	4
33. Hatten Sie wunde Stellen im Mund?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Halsschmerzen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Probleme, Flüssiges zu schlucken?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Probleme, weiche (pürierte) Kost zu schlucken?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Probleme, feste Kost zu schlucken?	1	2	3	4
38. Haben Sie sich verschluckt?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Probleme mit den Zähnen?	1	2	3	4
40. Hatten Sie Probleme, den Mund weit zu öffnen?	1	2	3	4
41. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
42. Hatten Sie klebrigen Speichel?	1	2	3	4
43. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geruchssinn?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
45. Mussten Sie husten?	1	2	3	4
46. Waren Sie heiser?	1	2	3	4
47. Fühlten Sie sich krank?	1	2	3	4
48. Hat Sie Ihr Aussehen gestört?	1	2	3	4

Bitte wenden

<b>Während der letzten Woche:</b>		<b>Überhaupt</b>			
		<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Sehr</b>
49.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein Ihrer Familie zu essen?	1	2	3	4
51.	Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein anderer Leute zu essen?	1	2	3	4
52.	Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu genießen?	1	2	3	4
53.	Hatten Sie Schwierigkeiten, mit anderen Leuten zu sprechen?	1	2	3	4
54.	Hatten Sie Schwierigkeiten, am Telefon zu sprechen?	1	2	3	4
55.	Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihrer Familie?	1	2	3	4
56.	Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihren Freunden?	1	2	3	4
57.	Hatten Sie Schwierigkeiten, unter die Leute zu gehen?	1	2	3	4
58.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt in der Familie oder mit Freunden?	1	2	3	4
59.	Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität?	1	2	3	4
60.	Konnten Sie Sexualität weniger genießen?	1	2	3	4

<b>Während der letzten Woche:</b>		<b>Nein</b>	<b>Ja</b>
		61.	Haben Sie Schmerzmittel eingenommen?
62.	Haben Sie Ihre Nahrung durch Zusatzstoffe ergänzt (außer Vitamine)?	1	2
63.	Haben Sie eine Ernährungssonde verwendet?	1	2
64.	Haben Sie an Gewicht abgenommen?	1	2
65.	Haben Sie an Gewicht zugenommen?	1	2

### FACT-H&N (Fassung 4)

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Aussagen, die von anderen Personen mit Ihrer Krankheit für wichtig befunden wurden. **Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugefallen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.**

<b><u>KÖRPERLICHES WOHLBEFINDEN</u></b>		<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Ein wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Ziemlich</b>	<b>Sehr</b>
GP1	Mir fehlt es an Energie .....	0	1	2	3	4
GP2	Mir ist übel .....	0	1	2	3	4
GP3	Wegen meiner körperlichen Verfassung habe ich Schwierigkeiten, den Bedürfnissen meiner Familie gerecht zu werden .....	0	1	2	3	4
GP4	Ich habe Schmerzen.....	0	1	2	3	4
GP5	Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen.....	0	1	2	3	4
GP6	Ich fühle mich krank.....	0	1	2	3	4
GP7	Ich muss zeitweilig im Bett bleiben .....	0	1	2	3	4

<b><u>VERHÄLTNISS ZU FREUNDEN, BEKANNTEN UND IHRER FAMILIE</u></b>		<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Ein wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Ziemlich</b>	<b>Sehr</b>
GS1	Ich stehe meinen Freunden nahe .....	0	1	2	3	4
GS2	Ich bekomme seelische Unterstützung von meiner Familie.....	0	1	2	3	4
GS3	Ich bekomme Unterstützung von meinen Freunden.....	0	1	2	3	4
GS4	Meine Familie hat meine Krankheit akzeptiert .....	0	1	2	3	4
GS5	Ich bin damit zufrieden, wie wir innerhalb meiner Familie über meine Krankheit reden .....	0	1	2	3	4
GS6	Ich fühle mich meinem Partner/meiner Partnerin oder der Person, die mir am nächsten steht, eng verbunden.....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Beantworten Sie bitte die folgende Frage unabhängig davon, inwieweit Sie zurzeit sexuell aktiv sind. Wenn Sie die Frage lieber nicht beantworten möchten, kreuzen Sie das nebenstehende Kästchen an <input type="checkbox"/> und fahren Sie mit dem nächsten Abschnitt fort.</i>					
GS7	Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden.....	0	1	2	3	4

## FACT-H&N (Fassung 4)

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

<b><u>SEELISCHES WOHLBEFINDEN</u></b>		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
GE1	Ich bin traurig .....	0	1	2	3	4
GE2	Ich bin damit zufrieden, wie ich meine Krankheit bewältige.....	0	1	2	3	4
GE3	Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit .....	0	1	2	3	4
GE4	Ich bin nervös .....	0	1	2	3	4
GE5	Ich mache mir Sorgen über den Tod .....	0	1	2	3	4
GE6	Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird.....	0	1	2	3	4

<b><u>FUNKTIONSFÄHIGKEIT</u></b>		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
GF1	Ich bin in der Lage zu arbeiten (einschließlich Arbeit zu Hause).....	0	1	2	3	4
GF2	Meine Arbeit (einschließlich Arbeit zu Hause) füllt mich aus.....	0	1	2	3	4
GF3	Ich kann mein Leben genießen .....	0	1	2	3	4
GF4	Ich habe mich mit meiner Krankheit abgefunden.....	0	1	2	3	4
GF5	Ich schlafe gut.....	0	1	2	3	4
GF6	Ich kann meine Freizeit genießen .....	0	1	2	3	4
GF7	Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden.....	0	1	2	3	4

## FACT-H&N (Fassung 4)

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

<u>ZUSÄTZLICHE FAKTOREN</u>		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
H&N 1	Ich kann alles essen, was mir schmeckt .....	0	1	2	3	4
H&N 2	Ich habe einen trockenen Mund .....	0	1	2	3	4
H&N 3	Ich habe Atembeschwerden.....	0	1	2	3	4
H&N 4	Meine Stimme hört sich an wie sonst auch und ist genauso kräftig .....	0	1	2	3	4
H&N 5	Ich kann soviel essen, wie ich möchte .....	0	1	2	3	4
H&N 6	Ich bin über das Aussehen meines Gesichtes und meines Halses unglücklich .....	0	1	2	3	4
H&N 7	Ich kann natürlich und leicht schlucken .....	0	1	2	3	4
H&N 8	Ich rauche Zigaretten oder andere Tabakprodukte .....	0	1	2	3	4
H&N 9	Ich trinke Alkohol (Bier, Wein usw.) .....	0	1	2	3	4
H&N 10	Ich kann mich mit anderen Menschen unterhalten.....	0	1	2	3	4
H&N 11	Ich kann feste Nahrung zu mir nehmen.....	0	1	2	3	4
H&N 12	Ich habe Mund-, Hals- oder Nackenschmerzen .....	0	1	2	3	4