

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktor : Professor Dr. med. C. Rube

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg / Saar

Retrospektive Untersuchung zur Häufigkeit und Risikofaktoren einer infizierten
Radioosteonekrose bei Radiotherapie von Mundhöhlenkarzinomen

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2011

vorgelegt von: Kristina Mang
geb. am 28.06.1979 in Völklingen

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
1. Summary	6
2. Grundlagen der Therapie von Mundhöhlenkarzinomen	8
2.1. Durchführung der Bestrahlung	8
2.2. Akute Strahlennebenwirkungen und Spätfolgen.....	15
2.2.1 Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	16
2.2.2 Spätfolgen der Strahlentherapie	18
2.3. Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Kopf-Hals-Bestrahlung	22
2.3.1. Maßnahmen vor Strahlentherapie (prae radiatione):.....	22
2.3.2. Maßnahmen während Strahlentherapie (intra radiationem)	24
2.3.3. Maßnahmen nach Strahlentherapie (post radiationem)	25
2.4. Orale Rehabilitation der Patienten mit Mundhöhlenkarzinom	25
2.5. Hyperbare Oxygenation als Therapieergänzung bei Patienten mit ORN	27
3. Patienten und Methodik.....	28
3.1. Patientengruppen.....	28
3.2. Datenerhebung	29
4. Ergebnisse	33
4.1. Befunde vor Strahlentherapie (Gesamtkollektiv)	33
4.1.1. Karnofsky – Index:.....	33
4.1.2. Tumordaten.....	34
4.1.3. T-, N-, M- Klassifikation	34
4.1.4. Operative Tumorentfernung / Knochenbeteiligung.....	35
4.1.5. Weichteiloperation.....	35
4.1.6. Gesamtreferenzdosis (GRD)	36
4.2. Zustand der Zähne vor Bestrahlung und vor zahnärztlicher Sanierung	37
(Kollektiv mit zahnärztlichen Befunden)	
4.2.14. Beurteilung der Mundhygiene.....	38
4.2.15. Vorliegen einer Parodontitis marginalis superficialis bzw. profunda	38
4.3. Durchgeführte Sanierung vor Bestrahlung	39
(Kollektiv mit zahnärztlichen Befunden)	
4.4. Behandlung der Zähne nach Strahlentherapie	39
(Kollektiv mit zahnärztlichen Befunden)	
4.4.1. Zahnbehandlung nach Ende der Bestrahlung.....	39
4.5. Befunde nach zahnärztlicher Sanierung und Strahlentherapie	40
4.5.1. Akute Hautreaktionen	40

4.5.2. Akute Schleimhautreaktionen	40
4.5.3. Strahlenspätfolgen der Haut und Mundschleimhaut.....	41
4.5.4. Status des Tumors post radiationem	41
4.5.5. Status der Lymphknotenmetastasen post radiationem.....	41
4.5.6. Status der Fernmetastasen post radiationem	41
4.5.7. Entstehung eines intraoralen Ulkus	41
4.5.8. Entstehung einer infizierten Osteoradionekrose innerhalb des Gesamtkollektivs	41
4.5.9. Latenzzeit für die Entstehung einer infizierten Osteoradionekrose.....	42
4.5.10. Berechnung einer Überlebenskurve.....	43
4.5.11. Berechnung progressionsfreies Überleben	44
4.6. Berechnung der Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteoradionekrose..	44
5. Diskussion	45
5.1. Zustand der Zähne vor Strahlentherapie	45
5.2. Zahnsanierung und prophylaktische Maßnahmen vor Bestrahlung	49
5.3. Infizierte Osteoradionekrose - Häufigkeit und Risikofaktoren	50
5.4. Therapeutische Ansätze in der ORN – Prävention	56
6. Literaturverzeichnis	58
7. Bilderverzeichnis (mit Quellenangabe)	67
8. Tabellenverzeichnis.....	68
9. Dank.....	69
10. Lebenslauf.....	70

1. Zusammenfassung

Aufgrund der Ergebnisse einer Pilotstudie von 1992 zur hyperfraktionierten Strahlentherapie von Mundhöhlen-Karzinomen, bei der eine infizierte Osteoradionekrose (ORN) des Unterkiefers bei hyperfraktioniert bestrahlten Patienten weit häufiger beobachtet wurde als bei konventionell bestrahlten Patienten, wurde eine nochmalige detaillierte Analyse durchgeführt, um herauszufinden, welche weiteren Faktoren womöglich die Häufigkeit des Auftretens einer infizierten Osteoradionekrose nach Radiotherapie von Mundhöhlen-Karzinomen beeinflussen.

Diese Risikofaktoren betrafen sowohl das strahlentherapeutische als auch das zahnärztliche und mund-, kiefer- und gesichtschirurgische Aufgabengebiet. Die Daten von 97 Patienten mit Mundhöhlen-Karzinomen, die zwischen 1993 und 2001 bestrahlt worden waren, wurden retrospektiv analysiert.

Die Nachbeobachtungszeit (Follow up) betrug im Mittel 3,98 Jahre (1434 Tage).

Zahnärztliche Befunde konnten bei allen 97 Patienten erhoben werden, woraus hervorging, dass der Zustand der Zähne vor Beginn der Bestrahlung im Allgemeinen schlecht war.

Im Mittel waren vor Beginn der Sanierung vor Radiatio ausgehend von 32 Zähnen im menschlichen Gebiss nur 10,771 Zähne vorhanden, von denen im Mittel 1,945 kariös und 1,543 Zähne zerstört waren. Im Mittel waren 4,505 Zähne nicht erhaltungswürdig, so dass nach Durchführung der zahnärztlich-kieferchirurgischen Sanierung im Mittel 6,542 Zähne verblieben.

78 Patienten erhielten eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit einer Gesamtreferenzdosis zwischen 60 und 70 Gray (Gy), d.h. eine tägliche Einzeldosis von 2 Gy. 17 Patienten wurden hyperfraktioniert bestrahlt, d.h. es erfolgte eine Bestrahlung in Form von 2 täglichen Einzeldosen von 1,2 Gy mit einem zeitlichen Mindestabstand von 6 Stunden.

Bei 2 Patienten wurden nach durchgeführter Strahlentherapie konservierende Maßnahmen im Sinne einer Füllungstherapie kariöser Zähne durchgeführt. Insgesamt 12 Zähne wurden extrahiert, 1 Wurzelrest entfernt. Sowohl Zähne konservierend versorgt als auch extrahiert wurden bei 2 Patienten.

Die Häufigkeit der infizierten Osteoradionekrose betrug bezogen auf das Gesamtkollektiv 12,37%, wobei sich in allen Fällen die ORN innerhalb der ersten 5 Jahre nach

Abschluss der Strahlentherapie entwickelte.

Schlussfolgerung:

Unsere Ergebnisse zeigen, dass in einem unselektierten Patientenkollektiv mit Mundhöhlen-Karzinomen der Zahnstatus allgemein schlecht ist und einer gründlichen Sanierung bedarf. Die Häufigkeit der infizierten Osteoradionekrose liegt im Bereich der Literaturangaben. Die Hyperfraktionierung zeigte hier (limitiert durch die geringe Zahl der Events) keine erhöhte Rate an Osteoradionekrosen.

1. Summary

On the basis of a pilot study carried out in 1992 on hyperfractionated radiotherapy of cancer of the oral cavity, in which probabilities of Osteoradionecrosis (ORN) of the lower jaw amongst patients receiving hyperfractionated radiotherapy were notably higher than amongst patients receiving conventional radiotherapy, a detailed analysis was carried out in order to discover whether further factors influence the frequency of occurrences of Osteoradionecrosis following radiotherapy of carcinomas of the oral cavity.

These risk factors encompass the areas of responsibility of the radiotherapist as much as the dental and surgical team.

Dental findings were collected on 97 patients, which showed that the condition of the teeth before treatment was generally poor. Given that the human jaw contains on average 32 teeth, before commencing reconstruction, prior to radiation, only 10,771 teeth were present, of those on average 1,945 contained caries and 1,543 teeth were damaged. On average 4,505 teeth were not worthy of preservation, therefore after the implementation of dental surgical intervention only 6,542 teeth remained.

97 patients with carcinomas of the oral cavity who were treated with radiotherapy between 1993 and 2001 were analysed retrospectively. The follow-up period was on average 3.98 years (1434 days).

78 patients received a conventionally fractionated radiotherapy with a total dosage ranging from 60 to 70 Gray (Gy) applying daily single fractions of 2 Gy. 17 patients were treated with hyperfractionated radiotherapy, they received 2 daily doses of radiotherapy at 1.2 Gy with an interval of at least 6 hours between the two doses.

After radiotherapy, of those patients with dental clinical records, 12 teeth had to be extracted, 1 root had to be removed, 2 patients required conservation measures to be undertaken, 1 combined extraction and conservation.

The frequency of Osteoradionecrosis was about 12.37%, in all cases developed within the first 5 years post radiotherapy.

Conclusion:

Our results show that within an unselected group of patients with oral cancer dental status is poor and a thorough dental and surgical treatment is necessary. The rate of Osteoradionecrosis is well within the data range found in the literature. Hyperfractionated radiotherapy did not yield a higher rate of Osteoradionecrosis.

2. Grundlagen der Therapie von Mundhöhlenkarzinomen

2.1. Durchführung der Bestrahlung

Zu den Mundhöhlenkarzinomen zählen die Tumoren der Mundschleimhaut, des oberen und unteren Alveolarfortsatzes mit Gingiva, des harten Gaumens, der vorderen zwei Drittel der Zunge, des Mundbodens und der Lippen.



Bild 1: Mundboden-Zungen-Karzinom

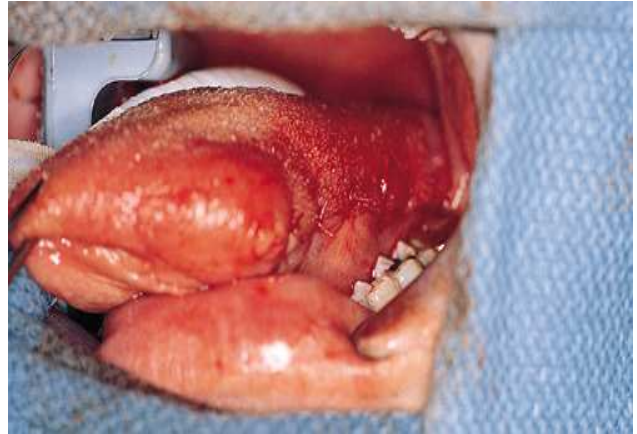


Bild 2: operiertes Zungenrand-Karzinom

Sauer nennt als ätiologische Faktoren Zigaretten- und Pfeifenrauchen, Tabakkauen, hochprozentigen Alkohol, den potenzierenden Effekt von Nikotin und Alkohol, schlechte Mundhygiene sowie mechanische Beeinträchtigungen durch Prothesen und abgebrochene Zähne [72].

Grundlage der klinischen Stadieneinteilung bösartiger Tumoren ist die TNM-Klassifikation, die erstmals 1931 von den Schweizer Radiologen Schinz und Zuppinger vorgeschlagen und seit dem ständig überarbeitet und den neusten klinischen Erkenntnissen angepasst wurde.

T bedeutet Größe und Nachbarschaftsbeziehung des Primärtumors

N bezeichnet das Ausmaß einer regionalen Lymphknotenmetastasierung

M gibt an, ob hämatogene Fernmetastasen oder jenseits der regionalen Lymphknoten Metastasen vorhanden sind

Bezogen auf die Tumorgöße unterscheidet man:

- Tis: Nicht invasives Karzinom (Carcinoma in situ)
- T0 : Primärtumor unauffindbar

- T1 : Kleiner Tumor (≤ 2 cm)
- T2 : Größerer Tumor (> 2 cm)
- T3 : Tumor erreicht Organgrenze (oder > 4 cm)
- T4 : Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen (z. B. wie Knorpel, Knochen und Weichgewebe des Halses)
- Tx: Minimalforderungen zur Bestimmung von Tumorsitz und –größe nicht erfüllt

Kleine Tumoren werden in der Regel chirurgisch oder strahlentherapeutisch behandelt. T3 und T4-Tumoren erfordern eine chirurgisch-strahlentherapeutische Kombinationsbehandlung. Simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU kann hierbei als therapeutische Alternative zur radikalen Operation dienen bzw. adjuvant bei fortgeschrittenen Tumoren nach Operation erforderlich sein. Nach Sauer konnte die neoadjuvante Chemotherapie (präoperativ oder präradiotherapeutisch) weder die Remissionsrate noch die Prognose verbessern.

Zum Lymphknotenbefall werden folgenden Angaben gemacht:

- N0 : keine regionalen Lymphknotenmetastasen
- N1 : Regionale Lymphknotenmetastasen
- N2 : Ausgedehnte oder beidseitige Lymphknotenmetastasen (z.B. am Hals)
- N3 : Sehr ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung (z.B. > 6 cm oder fixiert)
- Nx : Minimalforderungen zur Beurteilung der regionalen Lymphknoten nicht erfüllt

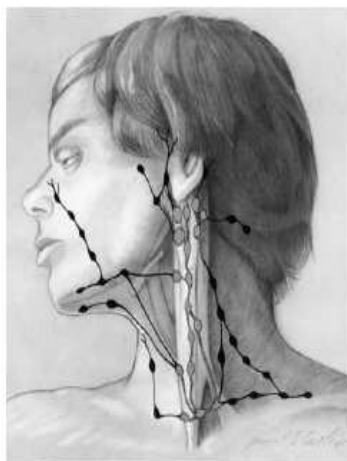


Figure 90-1 Major lymph node groups in the head and neck. These include occipital, mastoid, parotid, submandibular, facial, submental, sublingual, retropharyngeal, anterior cervical, and lateral cervical lymph node groups.

Bild 3: Lymphabflußwege im Kopf-Hals-Bereich

Bei M wird für gewöhnlich ohne weitere Quantifizierung nur das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen ausgegeben:

- M0 : Keine Fernmetastasen
- M1 : Fernmetastasen bekannt



Bild 4: Halslymphknoten-Metastase

In der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsklinik Homburg bestehen die prinzipiellen Therapiestrategien zur Behandlung der Kopf-Hals-Tumoren abhängig von der lokalen Ausdehnung des Tumors in der alleinigen Operation, der alleinigen Strahlentherapie, der Operation und adjuvanten, also unterstützenden Strahlentherapie, der Operation und adjuvanten Radiochemotherapie oder der definitiven Radiochemotherapie (simultan).

Durch die sogenannte intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) kann die Bestrahlungsdosis in allen drei Raumrichtungen möglichst exakt den makroskopischen und vermuteten mikroskopischen Grenzflächen zwischen Tumor und Normalgewebe angepasst werden. Es wird also eine möglichst hohe Konformalität angestrebt. Prinzipiell werden mit der IMRT durch Bestrahlung vieler kleiner Felder aus möglichst unterschiedlichen Einstrahlrichtungen irreguläre Strahlintensitäten generiert, die in der dreidimensionalen Überlagerung dann eine möglichst konformale Dosisverteilung erzeugen.

Am Beispiel eines Mundhöhlenkarzinoms wird deutlich, dass die sehr ausgedehnte Tumorregion gut mit hohen Dosen umfasst werden kann und dennoch die empfindlichen Strukturen geschont werden.

Die Dosisverteilung umfasst bei Mundhöhlenkarzinomen den kompletten Unterkiefer, der Oberkiefer ist durch Abstandshalter bzw. –schiene maximal geschont.

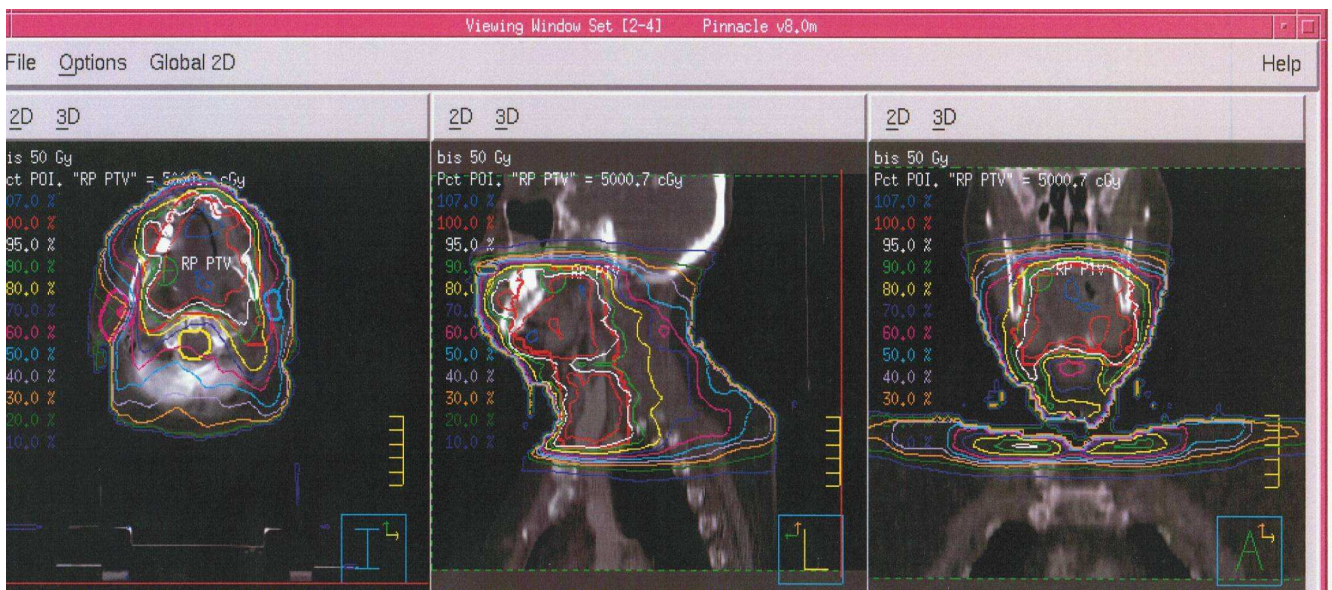


Bild 5: Bildgebung

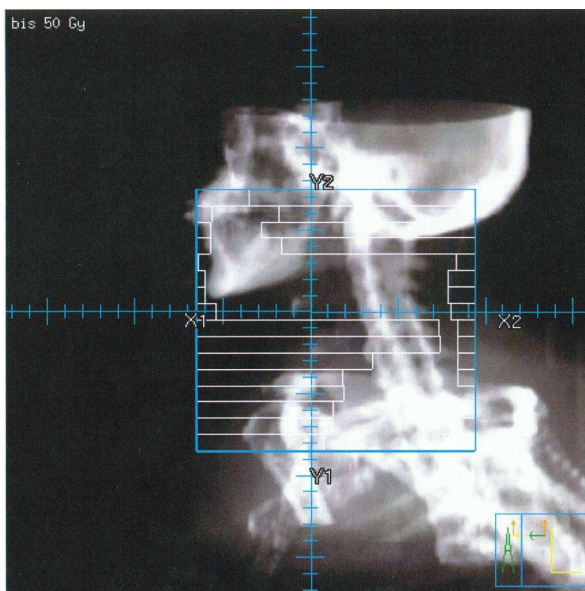


Bild 6: Bildgebung

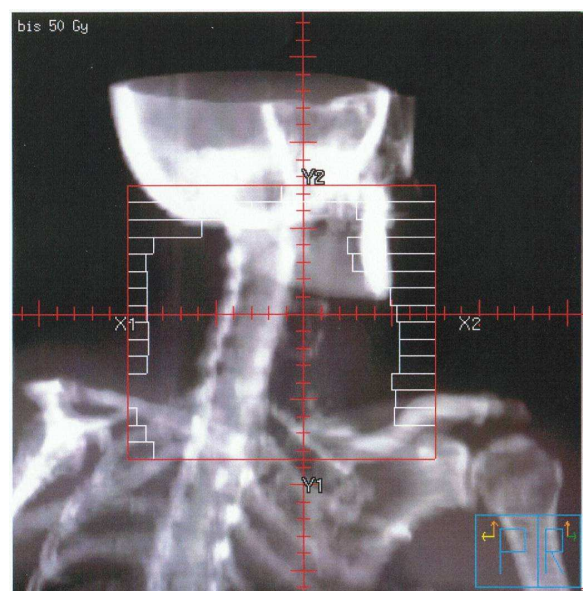


Bild 7: Bildgebung

Die sichere Fixierung der Patienten, insbesondere der Kopf-Hals-Region, ist von äußerster Wichtigkeit, da Überdosierungen strahlensensibler Organe, wie z.B. Gehirn, Rückenmark oder Auge, die durch Bewegungen des Patienten entstehen könnten, vermieden werden müssen.

Individuell angefertigte thermoplastische Kunststoffmasken ermöglichen hierbei die eindeutige und reproduzierbare Fixierung des Patienten am Lagerungstisch. Außerdem bieten diese den Vorteil, dass die nötigen Markierungen auf ihnen selbst und nicht auf der Haut vorgenommen werden können.

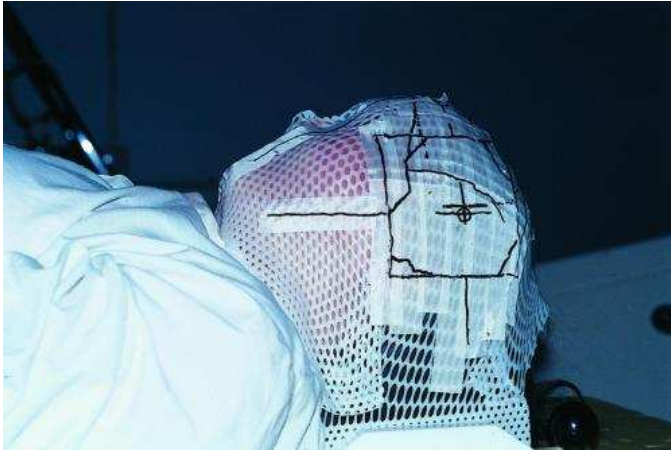


Bild 8: Bestrahlungsmaske

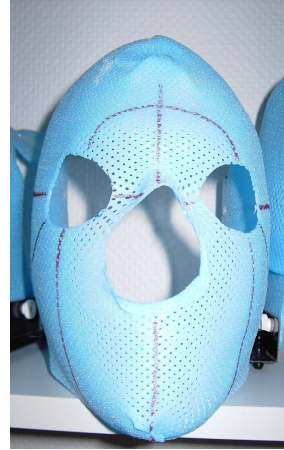


Bild 9: Bestrahlungsmaske



Bild 10: Fixierungshilfe

Tumoren der Mundhöhle werden im Allgemeinen teletherapeutisch behandelt, d.h. die Strahlenquelle befindet sich außerhalb des Körpers, der Fokus-Haut-Abstand beträgt dabei mindestens 10 cm.

Bestrahlt wird mit Linearbeschleunigern. Dabei werden Elektronen nahezu auf Lichtgeschwindigkeit beschleunigt, dann abrupt abgebremst, wodurch durch die Energieumwandlungsprozesse Photonen entstehen, die auch als *ultraharte Röntgenstrahlen* bezeichnet werden. Mit diesen Beschleunigern kann eine wesentlich höhere Zielgenauigkeit und Präzision erreicht werden. Zudem dringen die Photonen tiefer in den Körper ein.



Bild 11: Linearbeschleuniger



Bild 12: Multi-Leaf-Collimator

Mit Hilfe des Multi-Leaf-Collimators sind zur individuellen Formung des Bestrahlungsfeldes keine Schwermetallblöcke mehr notwendig, wie dies bei herkömmlichen Bestrahlungsgeräten der Fall ist. Durch ca. 80 schmale Bleilamellen, die in das Bestrahlungsfeld eingefahren werden, kann das Bestrahlungsfeld millimetergenau an die individuellen anatomischen Gegebenheiten des Patienten angepasst werden. So können auch komplex geformte Körperregionen durch viele einzelne Felder aus verschiedenen Richtungen bestrahlt werden. Durch ein speziell konstruiertes Durchleuchtungsgerät, den Simulator, wird die errechnete Bestrahlungsgeometrie überprüft und auf die individuelle Anatomie des Patienten angepasst. Dadurch kann vor Ort überprüft werden, ob die aktuelle Bestrahlungssituation mit dem geplanten Feld übereinstimmt und gegebenenfalls korrigiert werden.

In der Homburger Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie ist bei kleinen Zungen- und Larynxkarzinomen die Radiotherapie als einzige, definitive Therapie angezeigt, wenn die Kontraindikation zur Operation gestellt wurde. Postoperativ werden Tumoren der Größe T3 und T4, bei R1-Resektionen, bei Resektionsrändern kleiner als 5 mm und positivem Lymphknotenbefund strahlentherapeutisch behandelt bzw. radiochemotherapiert.

Die Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgt mit den sogenannten Supraklavikularfeldern, die vor allem die supra- und infraklavikularen, also kranial und kau-

dal des Schlüsselbeins liegenden Lymphknoten erfassen. Auch diese werden auf den oben genannten angefertigten Masken eingezeichnet.

Die zu applizierende Gesamtdosis wird in viele Einzeldosen aufgeteilt. Bei dieser Aufteilung -oder Fraktionierung- wird die hyperfraktionierte, die konventionelle und die akzelerierte Fraktionierung unterschieden.

Bei der *konventionellen Fraktionierung* wird die zu applizierende Gesamtreferenzdosis in zahlreiche Einzeldosen aufgeteilt. Es wird einmal täglich an fünf Tagen in der Woche bestrahlt, die Einzelreferenzdosis beträgt hierbei 1,8 bis 2,0 Gy. Die Gesamtreferenzdosis ist abhängig vom Therapieziel.

Bei der *hyperfraktioniert* durchgeführten Strahlentherapie wird mehrmals, meist zwei- bis dreimal täglich in einem Zeitintervall von mindestens 6 Stunden bestrahlt. Die verringerte Einzeldosis beträgt hierbei 1,0 bis 1,2 Gy. Die Gesamtdosis ist oftmals höher als bei der konventionellen Fraktionierung.

Hyperfraktionierung ist vor allem dann indiziert, wenn sich rasch proliferierende, d.h. früh reagierende Tumoren in unmittelbarer Nachbarschaft von langsam proliferierenden, also spät reagierenden, Risikoorganen befinden. Andererseits kann unter der Inkaufnahme des gleichen Niveaus an Nebenwirkungen am Risikoorgan die Gesamtdosis gegenüber der konventionellen Bestrahlung erhöht werden, wodurch vermutlich eine vermehrte Wirkung auf den Tumor erreicht werden kann.

Bei der *akzelerierten Strahlentherapie* wird mit konventioneller Einzeldosis mehrmals täglich bestrahlt, was zu einer deutlichen Reduzierung der Gesamtbestrahlungszeit führt. Das einzuhaltende Zeitintervall beträgt mindestens 6 Stunden. Dieses Fraktionierungsschema wird vor allem bei rasch proliferierenden Tumoren angewendet, um eine bessere lokale Tumorkontrolle zu erreichen. Starke akute Strahlennebenwirkungen sind häufig die Folge, so dass die Bestrahlung unterbrochen werden muss. Das Ausmaß der Strahlenspätfolgen entspricht etwa dem einer konventionellen Fraktionierung.

2.2. Akute Strahlennebenwirkungen und Spätfolgen

Die Problematik der Strahlentherapie ist, dass neben der Zerstörung der Tumorzellen im Zielvolumen auch umliegendes gesundes Gewebe in Mitleidenschaft gezogen wird, woraus sich einige Nebenwirkungen der Behandlung ergeben. Von Bedeutung ist hierbei, wie umfangreich die Bestrahlung erfolgt. Wird nur ein kleiner örtlicher Bereich in der Mundhöhle und die umgebenden Lymphknoten bestrahlt, ist in der Regel mit weniger Nebenwirkungen zu rechnen als bei einer Strahlentherapie bei ausgedehntem, fortgeschrittenem Tumorleiden. Auch können die Reaktionen auf die Therapie im Einzelfall sehr unterschiedlich sein, und die Bestrahlung kann vom dem einen besser vertragen werden als von einem anderen Patienten.

Als akut bezeichnet man Nebenwirkungen, die während und innerhalb der ersten 3 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie entstehen. Danach auftretende bzw. persistierende Strahlennebenwirkungen bezeichnet man als chronisch.

Was die Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich erschwert, ist die Komplexität dieser Region mit ihren unterschiedlich strahlensensiblen Strukturen [9]. Folgende Organe bzw. Gewebe sind bei der strahlentherapeutischen Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren betroffen:

- Haut
- Mundschleimhaut
- Zunge
- Speicheldrüsen
- Zähne
- Zahnhalteapparat (Parodontium)
- Kaumuskulatur
- Kieferknochen
- Speiseröhre (Ösophagus)
- Rückenmark

Der behandelnde Strahlentherapeut kann, in Kenntnis der Toleranzdosen der bestrahlten Organe bzw. Gewebe, das Ausmaß der auftretenden Strahlennebenwirkungen durch Wahl eines möglichst kleinen Zielvolumens, strikte Einhaltung der Toleranzdosen sowie angemessene Wahl der Feldgröße wesentlich beeinflussen.

2.2.1 Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie

2.2.1.1 Mundschleimhaut (Mucosa)

Die strahleninduzierte Mucositis, also Entzündung der Mundschleimhaut, ist eine der häufigsten akuten Nebenwirkungen bei der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich [9]. Nicht selten erzwingt bei ungeeigneter Dosierung die Schwere der Reaktion eine Unterbrechung der Behandlung für zwei bis vier Wochen [86], wobei dies biologisch im Sinne einer verstärkten Repopulation der Tumorzellen ungünstig ist. Pausen, die über das Wochenende hinausgehen, sollten daher vermieden werden. Eine schwer ausgeprägte Mucositis kann dadurch verringert werden [9].

Die akuten Reaktionen der Mukosa resultieren aus einem strahlungsbedingten Zelltod im Stratum basale [9]. Da diese Zellen zwei Wochen für ihre Maturation benötigen, entspricht die Latenzzeit zwischen dem Beginn der Radiotherapie und dem Auftreten sichtbarer Schleimhautveränderungen eben ungefähr dieser Zeitspanne [14].

Bei einer Fraktionierung von fünfmal 2 Gy wöchentlich entwickelt sich nach ca. 12 Tagen ein Erythem [9]. Einige Tage später erkennt man kleine weiße oder gelbliche Flecken in der geröteten Schleimhaut, die in der dritten Woche eine Tendenz zur Konfluenz zeigen [74]. Histopathologisch liegt in diesem Phänomen eine Vasodilatation der Gefäße der Lamina propria bzw. Submukosa der Schleimhaut zu Grunde, was zu einem erhöhten Austritt von Fibrin führt [47].



Bild 13: Mucositis Grad 2 des Gaumens



Bild 14: Ulceröse Mucositis der Zunge und Unterlippe

Nach Beendigung einer Strahlentherapie mit konventioneller Fraktionierung heilt die Schleimhaut bei den meisten Patienten nach 2-3 Wochen vollständig ab [9]. Nur selten kommt es zu Langzeitnebenwirkungen wie chronischen Ulzerationen und Nekrosen mit Exposition des darunterliegenden Knochens und / oder Weichgewebes [14, 69].

Als Prophylaxe werden eine konsequente Mundhygiene, eventuell mit milden Mundspüllösungen im akuten Stadium sowie der Verzicht auf heiße, scharfe oder saure Getränke und Speisen empfohlen. Am wichtigsten jedoch ist der völlige Verzicht auf Nikotin und Alkohol. Schlechtsitzender Zahnersatz sollte während der Dauer der Therapie nicht getragen werden.

2.2.1.2 Speicheldrüsen

Die Xerostomie ist eine der wichtigsten Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich, da sie zur Atrophie der oralen Mucosa, einem brennenden Gefühl, Schwierigkeiten beim Tragen von Prothesen, einer Verminderung des Geschmacksinns, zu Karies und oralen Infekten führen kann [9].

Der Funktionsverlust der Speicheldrüsen, zu denen die Glandulae parotides, die Glandulae sublinguales, die Glandulae submandibulares sowie die akzessorischen Speicheldrüsen der Mundschleimhaut zählen, kann die Lebensqualität des Patienten also auf Dauer stark beeinträchtigen.

Beim Menschen treten die histopathologischen Veränderungen 10-12 Wochen nach Beginn der fraktionierten Radiotherapie auf und bestehen bei Totaldosen von 50-60 Gy vor allem aus dem Verlust der serösen Azini, einer Distorsion oder Dilatation der Speicheldrüsengänge, einer Aggregation von Plasmazellen und Lymphozyten sowie einer milden Fibrose. Zu vorübergehender Schmerzhaftigkeit und Schwellung der Speicheldrüsen kann es innerhalb von Stunden nach der ersten Dosis der fraktionierten Strahlentherapie kommen [9].

Der Speichelfluss nimmt im Laufe der Behandlung ständig ab und ist - in Abhängigkeit vom Strahlenfeld - nach 6-8 Wochen kaum noch messbar. Der Speichel ist deutlich visköser, weist einen niedrigeren pH-Wert auf, enthält höhere Konzentrationen an Natrium, Chlorid, Kalzium, Magnesium und Proteinen, auf der anderen Seite aber weniger Bikarbonate und IgA [26, 52].

Die Xerostomie persistiert über mehrere Monate bis Jahre und ist zu einem gewissen Grad reversibel, was aber im Wesentlichen von der Ausdehnung des Strahlenfeldes

und der darin befindlichen Speicheldrüsen sowie der totalen Strahlendosis abhängt [9].

Eine Kausalthherapie der radiogenen Sialadenose besteht nicht. Häufige Spülungen der Mundhöhle, eventuell mit künstlichem Speichel, sowie eine konsequent durchgeführte Mundhygiene, können die Symptomatik mindern und Zahnschäden vermeiden.

Mit Hilfe der IMRT (s.o.) ist es erstmals technisch möglich, bei homogener Auslastung des Tumors eine Schonung der Parotiden zu erreichen, indem die Dosisverteilung konkav um die Medialseite der Parotiden herumgeführt wird. Eine deutliche Minderung der Mundtrockenheit ist die Folge. Dies wurde mit mehreren Fallkontrollstudien an einer größeren Patientenzahl nachgewiesen [48].

2.2.2 Spätfolgen der Strahlentherapie

2.2.2.1 Zähne und parodontale Erkrankungen

Für die Schädigung von Zähnen und Parodontien sind mehrere direkte und indirekte Auswirkungen der Strahlentherapie bekannt.

Indirekt entsteht die sogenannte Strahlenkaries bzw. radiogene Karies („radiation caries“) durch Veränderungen des Speichels, wenn die Speicheldrüsen im Strahlenfeld liegen [25], was einen Speichelmangel und Veränderungen in dessen chemischer Zusammensetzung bewirkt [18, 73, 63, 15]. Diese Speicheldrüsenbeschädigung führt zu einem Shift der oralen Mikroflora hin zu azidogenen und äußerst kariogenen Bakterien [11]. Die Xerostomie erschwert zudem die physiologische Selbstreinigung und die Zahnpflege ist infolge der Strahlenmucositis oft schmerzhaft und daher schwer durchzuführen [22]. Typischerweise sind die zervikalen Areale entlang des Gingivalrandes am häufigsten von kariösen Läsionen betroffen, da es durch die eingeschränkte Selbstreinigungskraft der Mundhöhle zu entzündlich bedingten Gingivarezessionen und damit freiliegenden Zahnhälsen kommt. Die direkte Strahleneinwirkung zeigt sich an der Schmelz-Dentin-Grenze, wo es durch eine Degeneration der Odontoblastenfortsätze zu einer Obliteration der Dentinkanälchen kommt [34]. Diese Verminderung der Stoffwechsellistung wirkt sich auf die nutritive Situation des grenznahen Dentins und Schmelzes aus und kann der Grund für den klinisch geläufigen Befund der unterminierenden Zerstörung mit häufigem Verlust ganzer, deckender Schmelzareale sein [2]. Zusätzlich konnten signifikante mikromorphologische Unterschiede im Demineralisierungsverhalten des bestrahlten Schmelzes ge-

zeigt werden. Offensichtlich ist der Schmelz nach der Bestrahlung für einen Säureangriff weniger resistent [35].

Die Radiotherapie verursacht üblicherweise vorübergehende parodontale Veränderungen, vor allem gingivale Blutung und Ulzerationen [74]. Zudem wird das Parodont durch eine Reduktion der Vaskularisation, eine Verminderung der Remodellierungsaktivität und eine vermehrte Plaqueakkumulation aufgrund der Xerostomie anfälliger auf Infekte [91]. Eine aktive Parodontitis kann in Einzelfällen zu einer Osteoradionekrose führen, da das betroffene Parodont eine mögliche Eintrittspforte zum darunterliegenden bestrahlten Knochen darstellt [64].

2.2.2.2 Infizierte Osteoradionekrose (ORN)

Nach Bestrahlung maligner Tumoren mit ionisierenden Strahlen kann mitbestrahltes Knochengewebe, das wesentlich mehr Strahlenenergie absorbiert als Weichgewebe, in seiner Vitalität eingeschränkt werden, sodass schon relativ geringe entzündliche Reize zu einer Nekrose des geschädigten Knochengewebes führen können.

Die Ursachen liegen in einer radiogenen Gefäßschädigung, die über Endarteriitis, Hyalinisierung und Thrombosierung zur Gefäßfibrose führt [53, 88]. Kommt es demnach während und nach der Strahlentherapie zu einer Infektion durch eine lokale Eintrittspforte über operative Eingriffe, Extraktionen [24], apikale und marginale Parodontitiden oder Prothesendruckstellen [23], kann dies zu nicht heilenden Wunden führen. Die Infektion greift auf den vorgeschädigten Knochen über und kann sich dort ungehindert ausbreiten [9].

Besonders kritisch im Hinblick auf Spätkomplikationen sind Molaren im Unterkiefer zu beurteilen. Dieser Bereich wird allein durch ein Blutgefäß versorgt (Arteria alveolaris inferior) und liegt bei Karzinomen der Mundhöhle und des Pharynx meist vollständig im Zielvolumen. Bei der üblichen applizierten Strahlendosis von 60-70 Gy kann auch Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie die zunehmende Hypovaskularisierung eine Osteoradionekrose meist infolge chirurgischer Eingriffe bis hin zur Notwendigkeit von Unterkieferresectionen nach sich ziehen. Der Unterkiefer-Frontzahnbereich liegt nur bei Karzinomen der Mundhöhle voll im Zielvolumen und wird zudem von Anastomosen der Arteria facialis mitversorgt. Der Oberkiefer ist insgesamt deutlich besser durchblutet und ebenfalls nicht immer voll im Zielvolumen [49].

Noch 1970 sah man die Osteoradionekrose als Folge einer traumabedingten Infektion des Knochens nach Bestrahlung an. Man sprach deshalb auch von der infizierten Osteoradionekrose. Marx konnte nachweisen, dass vielmehr der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe aufgrund einer über Jahre zunehmenden Hypovaskularisierung

(Endarteritis obliterans und Fibrosierung) abnimmt und diese Hypoxie bestimmte Enzyme der Kollagen-Synthese (Prolin-, Lysinhydroxylase) hemmt. So führt die Hypozellularität schließlich zum Gewebeuntergang im Sinne einer nicht heilenden Wunde [49].



Osteoradionecrosis involving the mandible

Bild 15: Limitierte ORN der Mandibula



Bild 16: röntgenologische Darstellung ORN im Unterkiefer rechts



Bild 17: ORN im Oberkiefer (!) nach Zahnextraktion post rad

Im Allgemeinen sind knöcherne Strukturen resistent gegen hohe Bestrahlungsdosen und erleiden keine offensichtlichen Spätfolgen so lange wie das darüberliegende Weichgewebe intakt bleibt und der Knochen keinem übermäßigem Stress oder Trauma ausgesetzt ist. Mendenhall stellte kürzlich fest, dass das Auftreten einer ORN nach Bestrahlung variiert von kleinen, asymptomatischen Knochenexpositionen, die über Monate und Jahre stabil bleiben können oder durch konservative Behandlungsmaßnahmen ausheilen bis zu ernsthaften Nekrosen, die chirurgische Interventionen und Rekonstruktionen erforderlich machen [4].

2.2.2.3 Lymphstau

Der Lymphstau ist ein häufig zu beobachtendes Phänomen, zum Teil schon beginnend während der Radiotherapie. Zum einen führt die Schwellung im Bereich des Halses zu einer Einschränkung der Kopfbeweglichkeit. Vor allem intraoral kann eine Zungenschwellung – vor allem bei ungünstigem Zahnstatus - zu rezidivierenden Einbissverletzungen führen. Deshalb sollte frühzeitig mit Lymphdrainagen begonnen werden [49].

2.2.2.4 Trismus

Postoperative narbige Kontrakturen, Lymphstau sowie Schluckbeschwerden infolge radiochemotherapeutischer Behandlungsstrategien können eine eingeschränkte Mundöffnung zur Folge haben. Spatelübungen, konsequente physiotherapeutische Maßnahmen sind wichtige Maßnahmen, um die Mundöffnung und die Kopf-Hals-Beweglichkeit zu verbessern. Mehrmalige weite Mundöffnungen jeden Tag ab Beginn der Bestrahlung stellen eine gute Trismusprophylaxe dar [49].

2.3. Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Kopf-Hals-Bestrahlung

Nach einer aktuellen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten (DGZMK) ist in der klinischen Routine ein periradiotherapeutisches Betreuungskonzept etabliert, welches die akuten, temporären (z.B. Mucositis) wie auch die chronischen, meist irreversiblen Strahlenfolgen (z.B. Radioxerostomie) vermindern und optionale Komplikationen verhindern soll.

Dabei hat die ORN einen besonderen Stellenwert [32]. Progrediente, therapieresistente Osteolysen, die in Kieferteilverlusten münden, können post radiationem schon nach unkomplizierten Zahnextraktionen auftreten. Aus diesem Grund erhält die Vermeidung einer ORN die höchste Priorität in den Zielsetzungen der Prävention.

2.3.1. Maßnahmen vor Strahlentherapie (prae radiatione):

Obligatorisch ist vor der Strahlentherapie die Sanierung der Zähne sowie anderer pathologischer Mundhöhlenbefunde. Im Rahmen einer eingehenden Aufklärung hat es sich bewährt, dem Patienten eine schriftliche Merkhilfe mitzugeben, die er im weiteren Verlauf der Betreuung immer wieder zu Rate ziehen kann.

Zur enoralen Sanierung zählen

- die Entfernung aller harten und weichen Beläge am Restzahnbestand
- die Extraktion von avitalen, fortgeschrittenen parodontal-geschädigten, kariös zerstörten oder teilretinierten Zähnen mit Risiko zur Schlupfwinkelinfektion
- die konservierende Therapie am Restzahnbestand (auch Glättung scharfer Kanten an Zähnen oder Zahnersatz) und
- die chirurgische Sanierung persistierender Epitheldefekte (Mucosaläsionen), sowie gegebenenfalls das Abtragen scharfer Knochenkanten (z.B. prominente Linea mylohyoidea), die die Integrität der Schleimhaut unter und nach der Bestrahlung gefährden können, wobei individuell abzuwägen ist, ob eine damit einhergehende Verzögerung der Strahlentherapie verantwortet werden kann.

Die Bedeutung der Zahnextraktion prae radiatione ist durch Studien-Ergebnisse zur ORN-Inzidenz belegt, in denen ein Anteil dentogener Ursachen von 60-90% nachgewiesen werden konnte [16, 32]. Der Umfang der Extraktion wird immer noch kontrovers diskutiert, wobei viele Autoren eine selektive Extraktionsindikation empfehlen. Die für die Therapiefestlegung relevanten Parameter differieren.

Von der Annahme eine ausschließlich durch die Xerostomie verursachten Strahlenkaries ausgehend, wurde der Extraktionsumfang von dem Einschluss der Speicheldrüsen in das Zielvolumen abhängig gemacht. Individuelle Indikationen orientieren sich an der Dosis und an patienteneigenen Parametern.

Nach Einteilung in vier Gruppen werden unterschiedliche Vorbehandlungen empfohlen:

- Zahnlose Patienten ohne enorale Weichteil-Knochen-Wunden, die keiner Vorbehandlung bedürfen.
- Patienten mit konservierend nicht sanierbarem Status und der Indikation zur Totalsanierung.
- Patienten mit konservierend therapierbarer Karies und Zahnfleischtaschen kleiner 3mm Sondierung, die einer zurückhaltenden, selektiven Zahnentfernung zugeführt werden.
- Patienten ohne aktuelle kariöse Läsionen und sehr guter Mundhygiene, bei denen keine Zahnextraktion indiziert ist.

Ziel einer individualisierten Festlegung des Extraktionsplanes ist die Vermeidung einer Totalsanierung, insbesondere durch Erhalt der oft kariesfreien und parodontal gesunden Eckzähne und Prämolaren im Unterkiefer und im Oberkiefer zusätzlich durch Erhalt der Frontzähne. Demgegenüber wird die Indikation zur Extraktion bei Molaren, insbesondere im Unterkiefer, wesentlich großzügiger gestellt, da die postradiotherapeutische Molarenextraktion eine sehr schwer zu deckende Kieferkamm-Wunde hinterlässt, die mehrwurzeligen (zumeist strahlenkariösen) Zähne selten atraumatisch extrahiert werden können und die ORN meist in dieser Region beginnt. Erhaltene Eckzähne und Prämolaren im Unterkiefer haben eine hohe Wertigkeit als Pfeilerzähne einer teilprothetischen Versorgung.

Neben diesen grundsätzlichen Erwägungen gehen weitere beeinflussende Parameter in den individuellen Extraktionsplan ein, wie beispielsweise die Prognose bei palliativer Strahlentherapie, die im Einzelfall eine Absprache mit dem Strahlentherapeuten erfordert. Die Bestrahlung beginnt möglichst bald nach Abschluss der primären Wundheilung (Karenz von 10 bis 14 Tagen nach Sanierung), wobei der Wundheilungsverlauf durch Beseitigung scharfer Alveolarkanten und primäre Naht oder ggf. plastische Schleimhautdeckung beschleunigt wird.

Die Entfernung im Knochen unauffälliger retinierter Zähne ist aufgrund der großen Wunde, die hier entsteht und der oft kurzen Zeit bis zum Beginn der Bestrahlung nicht angezeigt. Auch wurzelkanalbehandelte Zähne sowie osseointegrierte Implantate, die

klinisch und röntgenologisch unauffällig sind, sollten heute, selbst wenn sie im Strahlenfeld liegen, belassen werden [49].

2.3.2. Maßnahmen während Strahlentherapie (intra radiationem)

Die meisten präradiotherapeutischen Zahnsanierungen weisen auf die Bedeutung der engmaschigen Betreuung intra und post radiationem hin. Hierzu zählen weiterhin die Intensivierung konventioneller Mundhygienemaßnahmen. In der Phase der Bestrahlung bis ca. 6 Wochen danach sollten alle zahnärztlichen und chirurgischen Behandlungen, die mit einer Wundsetzung einhergehen, unbedingt vermieden werden. Hierzu zählen neben operativen Eingriffen am Kieferkamm auch invasive Parodontalbehandlungen. Vielmehr zielen alle Maßnahmen auf eine weitestgehende Gewebeschonung.

- Fluoridierungsschienen dienen der lokalen Fluoridapplikation, die abends nach der Zahnreinigung für 5 bis 10 Minuten erfolgen kann. Diese sollte bereits vor Beginn der Bestrahlung begonnen werden und kann bei Schmerzhaftigkeit durch ausgeprägte Mucositis kurzfristig ausgesetzt werden.

Nach unserer Erfahrung haben sich diese Schienen als ungünstig erwiesen, da durch Übertragung des Fluoridgels auf die Gingiva die radiogene Mucositis gefördert wird. In der Homburger Abteilung für Zahnerhaltung und Parodontologie werden deshalb diese Fluoridapplikationen an den bestrahlten Patienten in einer ambulanten Sitzung in Form des Auftragens eines hochdosierten Fluoridlacks (Duraphat®) übernommen.

- Zur Vermeidung einer Prothesendruckstelle, die als Epitheldefekt eine Bestrahlungspause erzwingt, gilt unter Bestrahlung eine strenge Prothesenka- renz.

Weitere Empfehlungen bezüglich der Mucositisprophylaxe wurden bereits in Kapitel 2.2.1 *Akute Nachwirkungen der Strahlentherapie* unter Punkt 3.2.1.1. *Mucosa* aufgeführt.

2.3.3. Maßnahmen nach Strahlentherapie (post radiationem)

Grundsätzlich endet die Betreuung des Radiotherapie-Patienten nicht mit dem Ausheilen entzündlicher Strahlenfrühreaktionen oder der Besserung neurologischer Ausfälle.

- Die Empfehlung, die unter der Bestrahlung begonnene Fluoridapplikation konsequent weiterzuführen, ist in der Literatur seit Jahren belegt [40].
- Ebenso wird empfohlen, die Prothesenkarenz weiterzuführen, jedoch differieren die angegebenen Zeitintervalle erheblich. Trotz intakter Mucosa sollte nach therapeutischer Tumordosis von 60 Gy für überwiegend tegumental, also schleimhautgetragenen Zahnersatz, insbesondere im Unterkiefer von 3 bis 6 Monaten nach Abschluss der Radiatio eingehalten werden [1]. Dental und implantatgetragener Zahnersatz, sowie Prothesen im Oberkiefer können in individueller Entscheidung nach Abklingen der Mucositis früher eingegliedert werden.
- Therapeutische Maßnahmen nach Manifestation der Radioxerostomie verfolgen zwei verschiedene pharmakologische Mechanismen: Speichel-Ersatzmittel und Speicheldrüsen-Stimulanzen (Sialogoga). Vielversprechend sind klinische Erfahrungen des Muzin-haltigen Saliva-medac® und der Lysozym-haltigen BioXtra®-Produkte.

2.4. Orale Rehabilitation der Patienten mit Mundhöhlenkarzinom

Vor allem nach umfangreichen Resektionen bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom gestaltet sich die konventionelle prothetische Versorgung schwierig. Besondere Probleme entstehen bei bestrahlten Patienten [7]. Wegen fortgeschrittener Reduzierung des Zahnbestandes, Radioxerostomie, tumorbedingten Kieferdefekten und Verminderung muskulärer Balance aufgrund Operationsnarben und fibrotischer Strahlenfolgen ist eine konventionelle zahnärztlich-prothetische Versorgung oft nicht möglich.

Hier erlauben dentale Implantate eine zufriedenstellende Rehabilitation der Kaufunktion und Physiognomie. Bei diesen Patienten wird im Allgemeinen eine Latenzzeit von mindestens 2 Jahren nach Radiatio empfohlen, was allerdings eine verzögerte Rehabilitation bedeutet [76]. Sind Implantate zur Haltverbesserung angezeigt, so sollten diese im Unterkiefer interforaminär frühestens 10 Monate nach Radiatio mit einer Einheilphase von mindestens 4 Monaten eingebracht werden (Erfolgsrate 95%).

Aufgrund der ungünstigen Knochenstrukturen beträgt die Verlustrate von Implantaten im Oberkiefer 25 % und im Periorbita-Bereich bis zu 50%, wenn diese Bereiche im Strahlenfeld liegen. Die Implantation vor Radiatio (wenn möglich), alternativ eine HBO-Begleittherapie kann die Verlustrate deutlich verbessern [49].



Bild 18: Implantatinserktion im Unterkiefer



Bild 19: Implantatgetragener Zahnersatz

Metalle finden heute meist nur zum temporären Knochenersatz in Form von Überbrückungsplatten aus Titan im Unterkiefer Anwendung. Nach einer Unterkieferkontinuitätsresektion kann durch sie die muskulär bedingte Deviation der Unterkieferstümpfe und die Okklusionsstörung mit ästhetischer Beeinträchtigung verhindert werden [76].

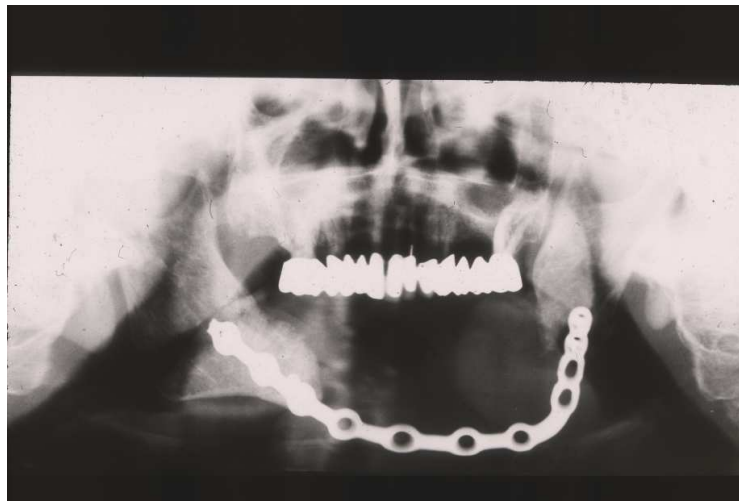


Bild 20: Zustand nach Unterkieferresektion und Überbrückung des Defektes mit einer Rekonstruktionsplatte aus Titan

Grundsätzlich ist der patienteneigene autogene Knochen nach wie vor das Material der ersten Wahl zum Knochenersatz [76]. Der Ersatz von Nerven, Schleimhaut und Muskulatur ist für die Wiederherstellung der Kaufunktion und der Physiognomie ebenfalls von großer Bedeutung [76]. So ermöglicht nur eine ausreichende Auskleidung

der Mundhöhle mit Schleimhaut eine uneingeschränkte Unterkieferbeweglichkeit. Vor allem die operative Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms erfordert häufig ausgedehnte Resektionen der Mundhöhlenschleimhaut und zahntragenden Kieferknochenabschnitten. Die Defektdeckung durch Nahlappen aus dem Gaumen, der Wange oder der Zunge ist nur begrenzt und zum Teil mit erheblicher funktioneller Beeinträchtigung für den Patienten möglich. Häufig bedarf es Zweitoperationen zur Verbesserung der Funktion, z.B. in Form einer Zungenlösung [75].

2.5. Hyperbare Oxygenation als Therapieergänzung bei Patienten mit ORN

Die „hyperbare Oxygenation“ (HBO) ist als eine medizinische Behandlungsmethode definiert, bei der der Patient in einer Druckkammer reinen Sauerstoff bei einem höheren Umgebungsdruck als dem Luftdruck auf Meereshöhe einatmet [27]. Der Sauerstofftransport im Blut erfolgt chemisch gebunden an das Hämoglobin sowie physiologisch gelöst im Plasma. Aus physikalischen Gründen lässt sich die im Blut transportierte Sauerstoffmenge über die Zunahme des physikalisch gelösten Anteils erhöhen. Durch den erhöhten Sauerstoffpartialdruck können eine Aktivierung von Fibroblasten und Makrophagen [3], eine Stimulation der Angiogenese [51] sowie ein bakteriostatischer und bakterizider Effekt [50] erreicht werden.

Bei einer Studie zum Thema „hyperbare Sauerstofftherapie“ von Jamil et al. zeigte sich, dass durch den Einsatz der hyperbaren Sauerstofftherapie die Ausheilung einer zunächst therapieresistenten Osteomyelitis, Osteoradionekrose oder chronischer Weichteilinfektionen in einem erheblichen Umfang erreicht werden kann [39] .

In der Literatur werden verschiedenen Therapiekonzepte im Einsatz der HBO diskutiert. Hierzu zählen der kombinierte prä- und postoperative Einsatz, die alleinige Anwendung der HBO, die Tauchtiefe und Dauer der einzelnen Tauchfahrt sowie die Anzahl der Tauchgänge [1, 38].

Insgesamt betrachtet erscheint der Einsatz der HBO bei der therapieresistenten Osteomyelitis viel versprechend, allerdings gibt es auch heute noch Verläufe, in denen die Resektion des betroffenen Kieferabschnitts erforderlich wird [61, 81].

Die Erfahrungen von Jamil et al. decken sich mit den umfangreichen von Marx und Ames [55], Marx et al. [56] sowie Steckeler et al. [79], die einen prä- sowie postoperativen Einsatz der HBO in der Rekonstruktion von Patienten mit Zustand nach Radiatio mit mehr als 50 Gy indiziert hielten.

Diese Therapie alleine scheint jedoch ineffektiv gegen die ORN zu sein, da die HBO nicht den toten Knochen revitalisieren kann [54, 57]. Deshalb muss sie mit einem chirurgischen Eingriff kombiniert werden, um das devitale Gewebe zu entfernen [70].

3. Patienten und Methodik

3.1. Patientengruppen

Es wurden die Daten von insgesamt 97 Patienten erhoben und ausgewertet, die in den Jahren 1993 bis 2001 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie wegen eines Mundhöhlenkarzinoms bestrahlt wurden. Alle Patienten stammten entweder aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde oder der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-, Kieferkrankheiten.

Das mittlere Alter lag bei 56,9 Jahren, wobei der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Bestrahlung 21,1 Jahre, der älteste Patient 84,1 Jahre alt war.

82 Patienten waren männlichen, 15 weiblichen Geschlechts. Zur Zeit der letzten Datenerhebung 2009 waren 69 Patienten bereits verstorben, 28 Patienten noch am Leben.

15 Patienten wurden ausschließlich bestrahlt, 64 Patienten unterzogen sich einer Kombinationstherapie aus operativem Eingriff und Bestrahlung. Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurden wegen der variablen Therapieschemata von dieser Studie ausgeschlossen.

78 Patienten erhielten eine konventionell fraktionierte, 17 eine hyperfraktionierte Strahlentherapie.

Die Patienten erhielten im Primärtumorbereich eine Gesamtreferenzdosis von 60 Gy (36 Patienten), 70 Gy (24 Patienten) bzw. 72 Gy (13 Patienten). Bei den übrigen 24 Patienten konnte die Radiatio nicht regulär beendet werden bzw. die Gesamtdosis wurde zur Pausenkompensation eskaliert.

Bei allen 97 Patienten konnten auswertbare zahnärztliche Befunde erhoben werden. Vor Beginn der Bestrahlung wurden fast alle der bezahnten und die Mehrheit der unbezahnten Patienten von den Kollegen der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie untersucht. Zahnärztliche und kieferchirurgische Behandlungen wurden ebenfalls dort durchgeführt. Die Patienten wurden in der richtigen Mundhygiene instruiert. Dies betraf die korrekte Zahnputztechnik sowie das regelmäßige Spülen der Mundhöhle. Fluoridierungsmaßnahmen in Form von tiefgezogenen Silikonschienen, mit denen der Patient zu Hause selbst hochwirksames Fluoridgel auf die Zähne applizieren konnte, wurden in die Wege geleitet. Außerdem wurden Verhaltensweisen zur Vermeidung von Strahlenspätfolgen, wo nötig, eingeleitet.

3.2. Datenerhebung

Die erhobenen Daten und Befunde stammen aus den Krankenakten der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie sowie aus mehreren Anschreibaktionen an die Hausärzte, Hauszahnärzte und zuständigen Einwohnermeldeämter der Patienten.

Hierbei wurden die Hausärzte zu folgenden Punkten befragt:

- Patient lebt / verstorben
- Ggf. bitte Sterbedatum angeben
- Todesursache: tumorabhängig / nicht tumorabhängig
- Allgemeinzustand: gut, mittel, reduziert, schlecht
- Tumorverhalten: derzeit rezidivfrei; Rezidiv bekannt, wenn ja Lokalisation; Metastasen bekannt, wenn ja wo
- Strahlennebenwirkungen: Hauterscheinungen, Induration des Subkutangewebes, Lymphödem, kariös zerstörte Zähne, ORN
- Ist zwischenzeitlich eine weitere Tumorthherapie erfolgt; wenn ja, welche

Die Hauszahnärzte wurden um folgende Informationen gebeten:

- Aktueller Zahnstatus
- Durchgeführte Zahnbehandlungen post radiationem, insbesondere Zahnextraktionen
- Extraorale Veränderungen
- Intraorale Veränderungen

Bei der ersten Anschreibaktion wurden 47 Schreiben an Einwohnermeldeämter, 71 an Hausärzte, 21 an Zahnärzte und 11 an die behandelnden niedergelassenen Kieferchirurgen geschickt. Bei einer zweiten Anschreibaktion wurden erneut Informationen bei Einwohnermeldeämtern eingeholt.

2009 erfolgte schließlich ein komplettes Update der Daten unseres Patientenkollektivs verbunden mit einer abschließenden dritten Anschreibaktion an Einwohnermeldeämter, Hausärzte, Hauszahnärzte und Kieferchirurgen.

Neben den Krankenakten wurden die vorhandenen Röntgenbilder der Abteilung für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, insbesondere die aus zahnärztlicher Sicht wichtigen Orthopantomogramme (= Panoramaschichtaufnahmen von Ober- und Unterkiefer), ausgewertet.

Die Erstellung der Datenerhebungsbögen bzw. Verlaufsbögen beruht auf den vorhandenen Daten der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie bzw. Klinik für

Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, die bei der Erstbefundung und den anschließenden Kontrolluntersuchungen, zu denen die Patienten regelmäßig einbestellt werden, erhoben wurden.

Die Datenerhebungsbögen umfassten folgende Fragestellungen:

Ersterhebungsbogen (Klinik für Strahlentherapie)

- Name, Geburtsdatum des Patienten
- Anschrift des Hausarztes bzw. Hauszahnarztes
- Datum der Erstdiagnose
- Geschlecht des Patienten
- Alter des Patienten
- Raucheranamnese
- Alkoholkonsum
- Vorhandene Allgemeinerkrankung (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Stoffwechselkrankheiten, Diabetes mellitus, Immunschwäche)
- regelmäßige Einnahme von Medikamenten
- Lokalisation Tumor
- Tumorhistologie
- Histopathologisches Grading
- Manifestationsart
- Stadium des Tumors
- Metastasen-Lokalisation
- Art der Vorbehandlung
- Operation (Op) detailliert: Op Primärtumor, Resektion am Knochen, Weichteil-Op, Defektdeckung, Lymphknoten-Op
- Bestrahlung (Radiatio): Beginn/Ende, Karnofsky-Index, Körpergröße, Ausgangsgewicht, Zielvolumen
- Bestrahlungsparameter: Fraktionierungsparameter, Bestrahlungsmethode, Bestrahlungstechnik, Bestrahlungsvolumen, Strahlendosis
- Akute Strahlennebenwirkungen: Haut-, Schleimhautreaktionen, Speicheldrüsenfunktion

Verlaufsbogen (Klinik für Strahlentherapie)

- Zustand des Patienten: Karnofsky-Index, Gewicht
- Aktueller Tumorbefund (TNM)

- Tumorstatus
- Tumorausbreitung
- Strahlenspäteteffekte: Haut-, Schleimhautreaktionen; Speicheldrüsenfunktion, Dysphagie, Dysgeusie
- Ulkus : Therapie, Ergebnis der Therapie
- Weitere Maßnahmen : Operation, Chemotherapie, Radiatio, nur Nachsorge

Ersterhebungsbogen Zahnstatus (Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

- Zahnstatus vor Bestrahlung (= prä radiatione, Abkürzung : prä rad)
 - fehlend / vorhanden
 - ohne Befund / naturgesund
 - sensibel / asensibel
 - kariös
 - zerstört
 - erkrankt aber erhaltungswürdig / nicht erhaltungswürdig
 - vorhandene Füllung / insuffiziente Füllung
 - vollständige / unvollständige Wurzelfüllung
 - teilretiniert / retiniert / verlagert
 - apikale Veränderung / Wurzelresorption / Zyste
 - Wurzelrest
 - Lockerungsgrad / Sondierungstiefe
- Prothetische Versorgung prä rad (festsitzender / herausnehmbarer Zahnersatz)
- Beurteilung der Mundhygiene (Zähneputzen, Zahnfleischbluten, Beläge)
- Zustand der Mundschleimhaut prä rad (gesund, entzündet, Prothesendruckstellen)
- Zustand der Gingiva prä rad (Gingivitis)
- Zustand des Parodonts prä rad (Parodontitis superficialis/profunda)
- Speicheldrüsenfunktion prä rad
- Individuelles Behandlungskonzept / Gebiss-Sanierung prä rad
 - Konservierende Therapie prä rad
(Professionelle Zahnreinigung, Füllungstherapie, endodontische Behandlung, Parodontal-Behandlung, Versorgung mit Zahnersatz)
 - Chirurgische Therapie prä rad
(Extraktion, operative Zahn-Entfernung, Entfernung Wurzelrest, Zystektomie, knochenchirurgischer Eingriff)

- Geplante Prophylaxemaßnahmen nach Bestrahlung
(Unterweisung Zahnputztechnik, Einnahme künstlicher Speichel, Applikation Silikonschiene mit Fluoridgelee, intervallmäßige Spülungen mit Chlorhexidin-Lösung)

Nachuntersuchung Zahnstatus (Abt. Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie)

- Aktueller Zahnstatus nach Bestrahlung (= post radiationem, Abk. post rad)
- Durchgeführte Zahnbehandlungen post rad (insbesondere Zahnextraktionen)
- Extraorale Veränderungen
- Intraorale Veränderungen (Ulkus, ORN)

Nach Abschluss der Datenerhebung wurde für das verwendete Datenbank- und Statistikprogramm „MEDLOG“ eine Eingabemaske erstellt, so dass die neu gewonnenen Daten mit den bereits vorhandenen Daten der Abteilung für Strahlentherapie korreliert werden konnten. Mittels des genannten Programmpaketes wurde auch die statistische Auswertung vorgenommen. Absolute und relative Häufigkeiten wurden berechnet, die Berechnung der Überlebenskurven bzw. derjenigen zur zeitlichen Entwicklung der Osteoradionekrose erfolgte mittels des Kaplan-Meier-Schätzers, der Vergleich von Überlebenskurven nach dem Mantel-Haenssel-Test. Die univariate Suche nach signifikanten prognostischen Faktoren wurde mittels der Spearman's Rho und Kendall's Tau Tests durchgeführt, die multivariate Suche folgte dem Cox Regression Hazard model.

Von all diesen Daten wurden aus der Literatur bekannte, mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer ORN des Kieferknochens auf ihre Signifikanz getestet. Sie betrafen den zahnärztlichen Befund vor Beginn der Radiatio, die durchgeführte zahnärztliche Sanierung vor Radiatio, biographische Daten, Daten bezüglich des Tumors, die Bestrahlungsparameter, die durch Strahlentherapie hervorgerufene Nebenwirkungen sowie die eventuelle zahnärztliche Therapie nach Radiatio.

4. Ergebnisse

4.1. Befunde vor Strahlentherapie (Gesamtkollektiv)

4.1.1. Karnofsky – Index:

Der Karnofsky-Index ist per definitionem die in der Onkologie gebräuchliche Klassifikation zur Festlegung des Leistungsindex des Patienten:

Zustand des Patienten	Karnofsky-Index
Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	100% (10)
Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome	90% (9)
Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	80% (8)
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen	70% (7)
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe	60% (6)
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht bettlägerig	50% (5)
Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Hilfe	40% (4)
Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig	30% (3)
Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich	20% (2)
Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort	10% (1)

Von 97 Patienten wurde der Karnofsky-Index vor Beginn der Strahlentherapie erhoben. Bei 34 Patienten wurde der Index mit 8 angegeben. Bei 28 Patienten betrug der Index 7, bei 27 Patienten Index 9. Der niedrigste Wert betrug 4 bei 1 Patienten, der höchste Wert 10 bei 1 Patienten. Im Mittel lag der Karnofsky-Index bei 7,8.

4.1.2. Tumordaten

Bezogen auf die Lokalisation wiesen alle 97 Patienten einen Ersttumor der Mundhöhle auf. Bei 51 Patienten handelte es sich genauer um einen Tumor des Mundbodens, bei 21 Patienten der Zunge, bei 19 Patienten des Mundbodens und der Zunge. Bei 4 Patienten fand sich der Tumor im retromolaren Bereich, bei 1 Patienten im oberen Alveolarfortsatz.

Aus histologischer Sicht handelte es sich bei 95 Patienten um ein Plattenepithelkarzinom, 2 Patienten wiesen ein Adenokarzinom auf.

4.1.3. T-, N-, M- Klassifikation

Bei 25 Patienten wurde ein Tumor der Klassifikation T4N2 festgestellt, bei 17 Patienten T2N2, bei 9 Patienten T4N1 und bei 9 Patienten T2N0. Bei 8 Patienten lagen Fernmetastasen vor (M1).

	T1	T2	T3	T4
N0	6	9	3	5
N1	5	8	3	9
N2	3	17	2	25
N3				2

Tabelle 1: Verteilung des Gesamtkollektivs auf T-, N-, M- Klassifikation

4.1.4. Operative Tumorentfernung / Knochenbeteiligung

Bei der radikalen Operation eines Mundhöhlenkarzinoms ist es häufig notwendig, Anteile des Unterkiefers zu reseziieren, um den Tumor vollständig zu entfernen. Es wurde in dieser Studie ermittelt, ob und in welchem Umfang der Kiefer an der operativen Tumorentfernung beteiligt waren.

Dabei wurden die Knochen-Operationen in folgende Kategorien unterteilt:

1. keine Knochenbeteiligung
2. partielle Unterkiefer-Resektion
3. Unterkiefer-Resektion mit Kontinuitätsbeteiligung

Bei 46 Patienten wurde operativ kein Knochen entfernt. Bei 16 Patienten musste der Unterkiefer partiell entfernt werden, bei 10 Patienten erfolgte die Resektion des Unterkiefers mit Unterbrechung der Knochenkontinuität.

4.1.5. Weichteiloperation

Bei der Resektion der Mundhöhlentumoren, insbesondere der Karzinome, ist es meist unumgänglich, einen ausreichenden Sicherheitsabstand zum Tumor einzuhalten. Gerade bei der häufigen Lokalisation im Bereich der Zunge und des Mundbodens, sowie in Anbetracht des meist fortgeschrittenen Tumorstadiums sind die Weichteile der Mundhöhle oft im Zuge der radikalen Tumorausräumung stark betroffen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Weichteiloperationen in 5 Kategorien eingeteilt und nach ihrer Häufigkeit ausgewertet:

1. Keine Weichteiloperation
2. Partielle Entfernung der Zunge
3. Partielle Entfernung des Mundbodens
4. Partielle Entfernung der Zunge und des Mundbodens
5. Totale Entfernung der Zunge (Glossektomie)

Bei 20 Patienten wurde partiell die Zunge, bei 19 Patienten partiell der Mundboden entfernt. Zunge und Mundboden mussten partiell bei 17 Patienten operativ entfernt werden, bei 1 Patienten erfolgte die Entfernung der Zunge im Ganzen.

4.1.6. Gesamtreferenzdosis (GRD)

Bei 36 Patienten betrug die GRD 60Gy, bei 24 Patienten 70Gy und bei 13 Patienten 72Gy.

Die höchste Dosis betrug bei 1 Patienten 76 Gy, die niedrigste Dosis 20 Gy ebenso bei 1 Patienten.

GRD in Gray (Gy)	Patientenzahl (Gesamtkollektiv)
20 Gy	1
36 Gy	1
50 Gy	8
58 Gy	1
58,8 Gy	1
60 Gy	36
64 Gy	9
70 Gy	24
70,8 Gy	1
72 Gy	13
72,8 Gy	1
76 Gy	1

Tabelle 2: Verteilung des Gesamtkollektivs auf GRD

Bei den restlichen Patienten wurde die Radiatio aus verschiedenen Gründen vorzeitig abgebrochen oder die Dosis zur Kompensation unvermeidlicher Pausen (Feiertage etc.) überhöht. Eine Chemotherapie wurde nicht verabreicht.

**4.2. Zustand der Zähne vor Bestrahlung und vor zahnärztlicher Sanierung
(Kollektiv mit zahnärztlichen Befunden)**

Zahnbefund	Mittelwert	Minimum - Maximum
4.2.1. Anzahl der vorhandenen Zähne	10,771	0 – 32
4.2.2. Anzahl der kariösen Zähne	1,945	0 – 21
4.2.3. Anzahl der zerstörten Zähne	1,543	0 - 21
4.2.4. Anzahl der Wurzelreste	0,272	0 - 5
4.2.5. Anzahl der avitalen Zähne	0,478	0 - 4
4.2.6. Anzahl der vollständig wurzelgefüllten Zähne	0,191	0 - 2
4.2.7. Anzahl der unvollständig wurzelgefüllten Zähne	0,289	0 - 4
4.2.8. Anzahl der Zähne mit apikaler Parodontitis	0,516	0- 13
4.2.9. Anzahl der Zysten des Kieferknochens	0,144	0 - 3
4.2.10. Anzahl der retinierten Zähne	0,157	0 - 2
4.2.11. Anzahl der erhaltungswürdigen Zähne	6,211	0 - 30
4.2.12. Anzahl der nichterhaltungswürdigen Zähne	4,505	0 - 25

Tabelle 3: Verteilung der Zähne im Mittel auf verschiedene Zahnbefunde

4.2.14. Beurteilung der Mundhygiene

Insgesamt fand sich bei 59 Patienten ein Vermerk bezüglich der Mundhygiene in den Akten. Bei 3 Patienten wurde hierbei die Mundhygiene als „gut“ beurteilt, 23 Patienten wiesen eine „schlechte“, 33 Patienten eine „unzureichende“ Mundhygiene auf.

4.2.15. Vorliegen einer Parodontitis marginalis superficialis bzw. profunda

Die Diagnose Parodontitis marginalis superficialis kann durch klinische Entzündungszeichen der Gingiva, erhöhte Lockerungsgrade der Zähne sowie röntgenologisch sichtbaren Knochenabbau gesichert werden. Dieser beträgt bei einer superfiziellen Parodontitis bis zu einem Drittel der Wurzellänge. Man unterscheidet ein lokalisiertes oder generalisiertes Auftreten an allen Zähnen.

Die profunde Form der Parodontitis unterscheidet sich von der superfiziellen durch den weiter fortgeschrittenen Knochenabbau. Dieser beträgt mehr als ein Drittel der Wurzellänge, wobei hier auch ein lokalisiertes oder generalisiertes Auftreten vorliegen.

Bei 93 Patienten, bei denen eine Beurteilung bezüglich des Gesundheitsstatus des Parodonts erfolgte, wiesen 8 Patienten eine lokalisierte, 11 eine generalisierte Parodontitis marginalis superficialis auf.

Die lokalisierte Form der Parodontitis marginalis profunda wurde bei 13 Patienten, die generalisierte Form bei 37 Patienten festgestellt.

Die Einteilung der Parodontitiden erfolgte nach der 1988 veröffentlichten Nomenklatur der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie. 1999 wurde von der American Academy of Periodontology eine neue Klassifikation der Parodontalerkrankungen erarbeitet und verabschiedet, die in deutscher Übersetzung als verbindliche Nomenklatur 2002 in Deutschland eingeführt wurde.

4.3. Durchgeführte Sanierung vor Bestrahlung (Kollektiv mit zahnärztlichen Befunden)

Sanierungsmaßnahme	Anzahl der Zäh- ne im Mittel	Minimum - Maximum
4.3.1. Anzahl der extrahierten Zähne	3,719	0 - 22
4.3.2. Anzahl der operativ entfernten Zähne	0,242	0 - 4
4.3.3. Anzahl der konservierend behandelten Zähne	0,725	0 - 16
4.3.4. Anzahl der verbliebenen Zähne	6,542	0 - 30

Tabelle 4: Verteilung der Zähne auf einzelne Sanierungsmaßnahmen

Insgesamt wurden 57 Patienten in der Abteilung für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie saniert.

4.3.5. Anfertigung einer Fluoridierungs- und/oder Strahlenschutzschiene

Bei 39 Patienten wurde vor Beginn der Radiatio eine Fluoridierungs- und/oder Strahlenschutzschiene angefertigt.

4.4. Behandlung der Zähne nach Strahlentherapie (Kollektiv mit zahnärztlichen Befunden)

4.4.1. Zahnbehandlung nach Ende der Bestrahlung

Bei der Auswertung dieser Variablen wurde unter folgenden Möglichkeiten unterschieden :

1. konservierende Zahnbehandlung
2. Extraktion
3. Entfernung eines oder mehrerer Wurzelreste
4. Konservierende Zahnbehandlung und Extraktion

Bei 2 Patienten wurden konservierende Maßnahmen im Sinne einer Füllungstherapie kariöser Zähne durchgeführt. Es wurden insgesamt 12 Zähne extrahiert, 1 Wurzelrest entfernt. In 2 Fällen wurde konservierend versorgt als auch extrahiert.

4.5. Befunde nach zahnärztlicher Sanierung und Strahlentherapie

4.5.1. Akute Hautreaktionen:

Die akuten Hautreaktionen wurde nach WHO in 5 Stadien unterteilt :

1. Keine Hautreaktion
2. Rötung
3. trockene Desquamation
4. feuchte Desquamation
5. Nekrose der Haut

Bei 94 Patienten konnten im Follow up Daten bezüglich der Hautreaktion erhoben werden. 12 Patienten wiesen keine akuten Reaktionen der Haut auf, bei 15 Patienten wurde eine Rötung festgestellt. Eine trockene Desquamation der Haut fand sich bei 51 Patienten, eine feuchte bei 14 Patienten. 1 Patient wies eine Nekrose der Haut auf.

4.5.2. Akute Schleimhautreaktionen:

Ähnlich wie die akuten Reaktionen der Haut wurden auch die Reaktionen der Mundschleimhaut in verschiedene Stadien eingeteilt :

1. keine Reaktion
2. Rötung und Schwellung
3. fibrinöse Pseudomembranen und Erosionen
4. Nekrose der Schleimhaut
5. schwerste Veränderungen

Bei 94 Patienten, von denen Reaktionen der Mundschleimhaut nach Radiatio erfasst wurden, lagen bei 15 Patienten reizlose intraorale Schleimhautverhältnisse vor. Bei 26 Patienten wies die Mundschleimhaut eine Rötung und Schwellung, bei 48 Patienten fibrinöse Pseudomembranen auf. Bei 1 Patient wurde eine Schleimhautnekrose, bei 4 Patienten schwere intraorale Veränderungen festgestellt.

4.5.3. Strahlenspätfolgen der Haut und Mundschleimhaut:

Strahlenspätfolgen der Haut wurden von 86 Patienten festgestellt. Bei 11 Patienten war die Haut gesund, bei 55 Patienten lokal gerötet. Trockene Desquamationen fanden sich bei 18 Patienten, feuchte bei 2 Patienten (3%).

Bei 74 Patienten wurden im Follow up Daten bezüglich des Zustandes der Mundschleimhaut erfasst. Bei 36 Patienten war die Mundschleimhaut gesund, bei 34 Patienten lokal entzündet. Eine generelle Entzündung lag bei 4 Patienten vor.

4.5.4. Status des Tumors post radiationem:

Bei 28 von 78 Patienten, bei denen verwertbare Daten zum Tumorverlauf zu erhalten waren, fand sich eine lokale Progression.

4.5.5. Status der Lymphknotenmetastasen post radiationem:

Wie bei der Beurteilung des Tumorverhaltens wurden die Lymphknotenmetastasen nach den gleichen Kriterien eingeteilt.

Bei 23 Patienten kam es zur kompletten Rückbildung und bei 14 Patienten zu einem Fortschreiten. Bei 27 Patienten lag keine Änderung vor, bei 2 Patienten konnte keine Angaben gemacht werden.

4.5.6. Status der Fernmetastasen post radiationem:

Bei 65 Patienten, bei denen Daten bezüglich der Fernmetastasen nach den gleichen Kriterien wie unter Punkt 5.6.4 und 5.6.5 erhoben wurden, war in 14 Fällen ein Fortschreiten der Erkrankung zu verzeichnen.

4.5.7. Entstehung eines intraoralen Ulkus:

Bezogen auf das Gesamtkollektiv von 97 Patienten traten bei 5 Patienten ein flache Schleimhautnekrose, bei 3 Patienten eine tiefe Weichteilnekrose auf.

4.5.8. Entstehung einer infizierten Osteoradionekrose innerhalb des Gesamtkollektivs

Bezogen auf das Gesamtkollektiv von 97 Patienten wurde in 12 Fällen die Entstehung einer ORN nach Beendigung der Radiotherapie beschrieben, wobei 1 Patient hyperfraktioniert und 11 Patienten konventionell bestrahlt worden waren.

4.5.9. Latenzzeit für die Entstehung einer infizierten Osteoradionekrose

Die Wahrscheinlichkeit für das Risiko der Entstehung einer ORN des Unterkiefers wurde berechnet.

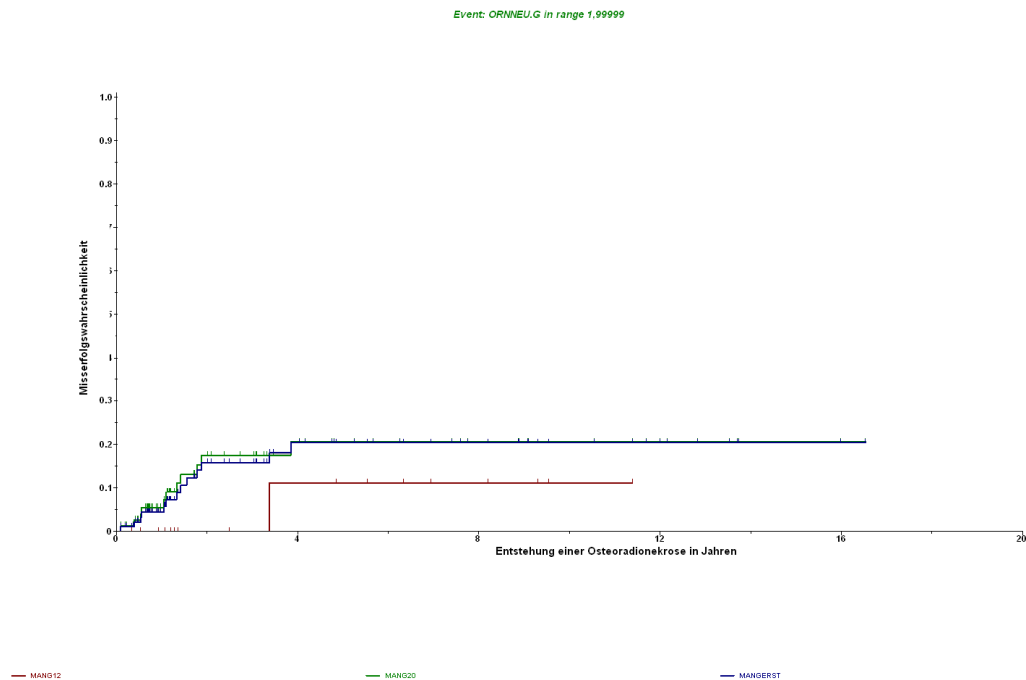


Bild 21: Darstellung der Häufigkeit des Ereignisses „Entstehung einer infizierten Osteoradionekrose anhängig von der Gesamtreferenzdosis“ gegen die Zeit für die Patientengruppen Mang12 (hyperfraktioniert bestrahlt), Mang20 (konventionell bestrahlt) und MangERST (Gesamtkollektiv)

In der Gruppe der hyperfraktioniert bestrahlten Patienten (M12, n=1 Patient mit ORN) entwickelte sich in 1 Fall nach 3,38 Jahren eine ORN. In der Gruppe der konventionell bestrahlten Patienten (M20, n=11 Patienten mit ORN) trat bereits nach 0,1 Jahren also 36,5 Tagen eine ORN auf. Der späteste Zeitpunkt war in dieser Gruppe nach 3,85 Jahren post rad. Im Durchschnitt entwickelte sich in dieser Gruppe nach 1,27 Jahren eine ORN.

4.5.10. Berechnung einer Überlebenskurve

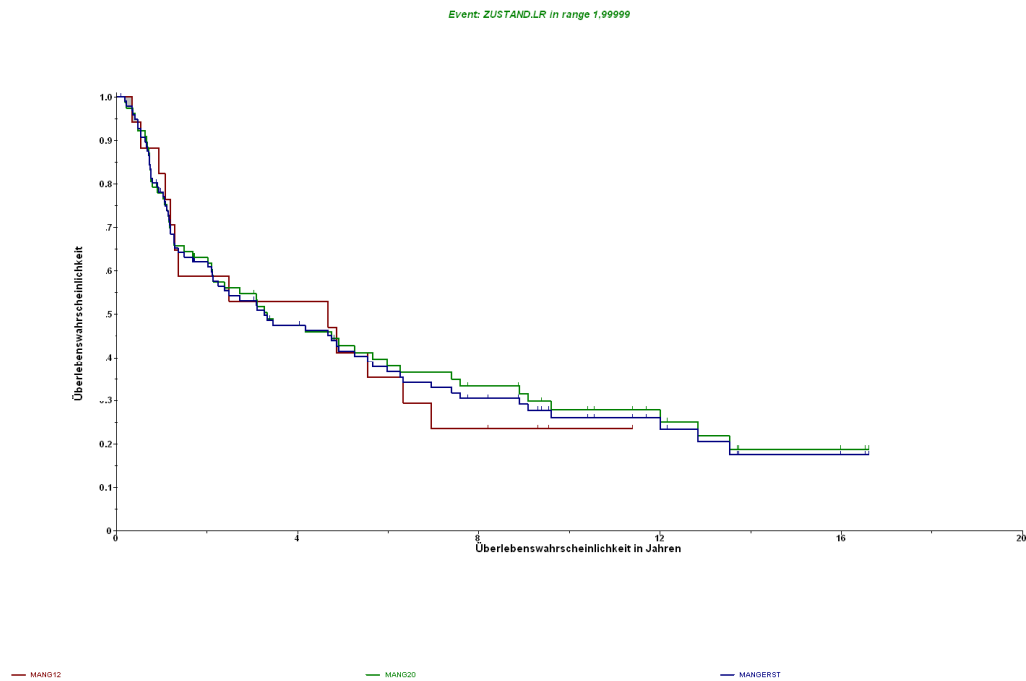


Bild 22: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit gegen die Zeit für die Patientengruppen Mang12 (hyperfraktioniert bestrahlt), Mang20 (konventionell bestrahlt) und MangERST (Gesamtkollektiv)

Die mittlere Überlebenszeit nach Radiotherapie betrug für die Gruppe M12 4,469 Jahre, für die Gruppe M20 4,827 Jahre und bezogen auf das Gesamtkollektiv MangERST 4,694 Jahre.

4.5.11 Berechnung progressionsfreies Überleben

Event: PROG.G in range 1,99999

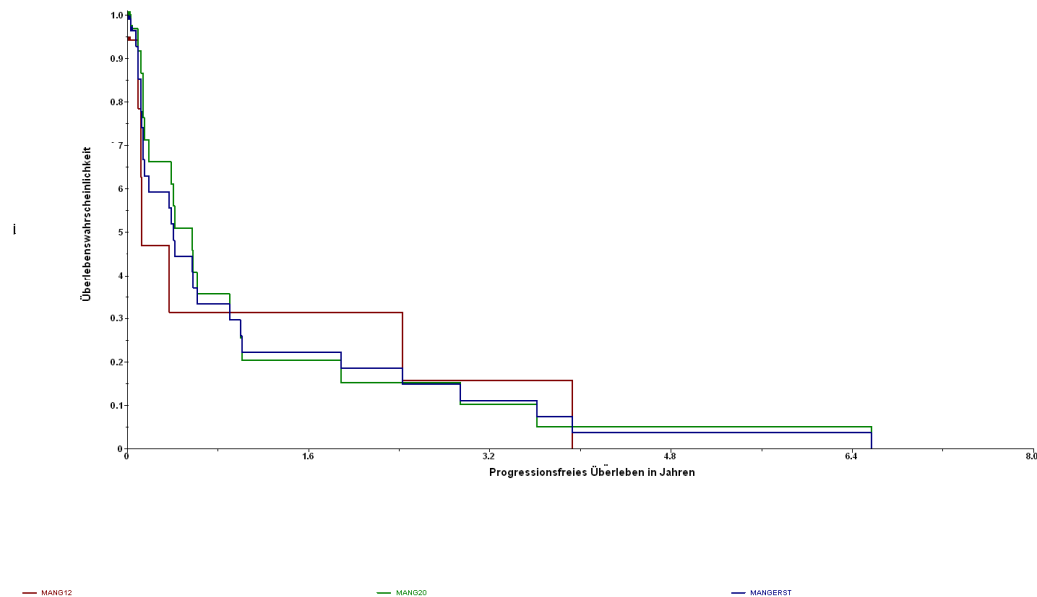


Bild 23: Darstellung eines progressionsfreien Überlebens für die Patientengruppen Mang12 (hyperfraktioniert bestrahlt), Mang20 (konventionell bestrahlt) und MangERST (Gesamtkollektiv)

Im Mittel betrug das progressionsfreie Überleben in der Gruppe der hyperfraktioniert bestrahlten Patienten M12 0,424 Jahre (=5,158 Monate), in der Gruppe der konventionell bestrahlten Patienten 0,29 Jahre (=3,528 Monate) und bezogen auf das Gesamtkollektiv MangERST 0,308 Jahre (=3,747 Monate).

4.6. Berechnung der Risikofaktoren für das Entstehen einer infizierten Osteoradionekrose

Unsere Ergebnisse zeigen, dass in einem unselektierten Patientenkollektiv mit Mundhöhlen-Karzinomen, eine Zahnbehandlung nach Abschluss der strahlentherapeutischen Behandlung ein wichtiger prognostischer Faktor für das Entstehen einer ORN nach Radiotherapie ist.

5.Diskussion:

5.1. Zustand der Zähne vor Strahlentherapie

Ziel der Studie war es herauszufinden, welche Faktoren die Entstehung einer infizierten Osteoradionekrose (ORN) des Unterkiefers nach durchgeführter Strahlentherapie möglicherweise beeinflussen können.

Da aus der Literatur allgemein bekannt ist, dass einerseits eine insuffiziente Mundhygiene als Kofaktor für die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen verantwortlich ist, andererseits Zahnextraktionen und weitere kieferchirurgische Eingriffe vor, während und nach der Radiatio die Entstehung einer ORN beeinflussen können, wurde der Zahnstatus der Patienten dieser Studie vor und während der Radiatio, sowie im Follow up ausgewertet. Brauchbare Daten bezüglich des Zustandes der Zähne und der Parodontien erhielten wir bei allen 97 Patienten.

Interessant erscheint der Vergleich unseres Patientenkollektivs mit der gleichaltrigen Normalbevölkerung in Deutschland. Hierzu wurde die „**Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV)**“ des **Instituts der Deutschen Zahnärzte (IDZ)** herangezogen [42]. Um zu klären, wie gesund die Zähne der Deutschen sind, wie häufig sich Karies und Parodontalerkrankungen in der Bevölkerung finden und welche sozialen Faktoren die Mundgesundheit beeinflussen, hat das IDZ im Auftrag der Bundeszahnärztekammer im Jahr 2005 über 4500 Personen aus allen sozialen Schichten und Altersgruppen in einer repräsentativen Erhebung befragt und zahnmedizinisch untersucht.

Um die Zahngesundheit vor Bestrahlung der Patienten unserer Studie beurteilen zu können, sollen die Angaben bezüglich der Anzahl der vorhandenen Zähne, kariösen/zerstörten Zähne, der parodontale Zustand sowie Angaben zur Mundhygiene mit denen der Mundgesundheitsstudie (DMS IV) verglichen werden.

Weniger Karies bei Erwachsenen (DMS IV)

Bei den Erwachsenen verzeichnet die DMS IV erstmalig einen deutlichen Rückgang der Karies- Erfahrung. Der Kariesindex ist von 16,1 im Jahr 1997 auf 14,5 im Jahr 2005 gefallen. Das ist vor allem darauf zurückzuführen, dass heute deutlich weniger Zähne als früher wegen Karies extrahiert werden. Allerdings ist im Gegenzug die Wurzelkaries um 9,7 Prozentpunkte angestiegen. 21,5 Prozent der Erwachsenen haben mindestens eine kariöse oder gefüllte Wurzelfläche.

Wie bei den Erwachsenen ist auch bei den Senioren der Kariesindex erstmalig gesunken. Während er im Jahr 1997 noch bei 23,6 lag, betrug er im Jahr 2005 22,1.

Auch hier liegt die Ursache darin, dass heute deutlich weniger Zähne als früher wegen Karies extrahiert werden. Da immer mehr Zähne erhalten werden, ist allerdings die Wurzelkaries als besondere Erkrankungsform stark, nämlich um 29,5 Prozentpunkte, angestiegen. Das heißt, dass 45 Prozent der untersuchten Senioren mindestens eine kariöse oder gefüllte Wurzelfläche haben.

In Anbetracht der im Mittel geringen Anzahl vorhandener Zähne (10,771) unserer Patienten, waren 1,945 Zähne im Mittel kariös bzw. 1,543 Zähne zerstört. Dies ist ein wichtiger Indikator für die zum Teil sehr schlechte Mundhygiene unseres Patientenkollektivs. Zudem lässt sich daraus ableiten, dass diese Patienten nicht regelmäßig einen Zahnarzt konsultierten, um die kariösen Zähne behandeln bzw. die zerstörten Zähne entfernen zu lassen.

Parodontitis schreitet voran (DMS IV)

Das Risiko für Parodontalerkrankungen steigt mit dem Lebensalter. Das macht die DMS IV ganz deutlich. Der Schweregrad einer Parodontiserkrankung wird mittels des sogenannten CPI-Index (Community Periodontal Index) gemessen. Von einer mittelschweren Parodontitis spricht man, wenn Zahnfleischtaschen von 4 bis 5 mm Tiefe vorliegen (CPI-Index Grad 3). Eine schwere Parodontitis liegt bei einer Taschentiefe von 6 mm oder mehr vor (CPI-Index Grad 4).

Unter den 35-44-Jährigen ist Parodontitis bereits sehr weit verbreitet. 52,7 Prozent der Altersgruppe leiden unter einer mittelschweren und 20,5 Prozent unter einer schweren Form der Erkrankung. Das bedeutet eine deutliche Zunahme um 26,9 Prozentpunkte seit 1997. Ein Grund für die Negativentwicklung ist der an sich sehr positive Umstand, dass bei Erwachsenen heute weniger Zähne durch Karies verloren gehen, die erhaltenen Zähne aber mit zunehmendem Lebensalter ein steigendes Risiko für parodontale Erkrankungen bedeuten.

Neben dem Lebensalter sind auch andere Faktoren für das Erkrankungsrisiko ausschlaggebend, wie die Studie gezeigt hat. So erkranken Männer häufiger als Frauen an schwerer Parodontitis. Auch Konsumgewohnheiten und Sozialstatus beeinflussen das Risiko. Ein Raucher mit einfacher Schulbildung hat ein um den Faktor 3,3 erhöhtes Risiko, an einer schweren Parodontitis zu erkranken.

In unserer Untersuchung wurden parodontale Veränderungen vor allem aufgrund klinisch sichtbarer Entzündungszeichen bei der Erstuntersuchung, vorhandener Zahnlockerungen sowie des im Röntgenbild sichtbaren Knochenabbaus diagnostiziert. Hierbei wurde unterschieden zwischen der Parodontitis marginalis superficialis, bei der ein Knochenabbau bis zu einem Drittel der Zahnwurzellänge feststellbar ist,

und der Parodontitis marginalis profunda, bei der der Knochenabbau mehr als ein Drittel der Wurzellänge beträgt. Beide Formen können lokalisiert an einem oder mehreren Zähnen bzw. generalisiert an allen Zähnen auftreten.

Ein Vorliegen einer Parodontitis marginalis superficialis oder profunda, sei es lokalisiert oder generalisiert, ist in etwa vergleichbar mit den CPI-Index 3 und 4.

In unserem Patientenkollektiv konnte bei 94,9% der Patienten eine Parodontitisform diagnostiziert werden. In Anbetracht des Durchschnittsalters unserer Patienten von 56,9 Jahren ein sehr von dem Wert der DMS IV mit 73,2% abweichender Wert in unserer Studie.

Weniger Zahnverluste (DMS IV)

Erwachsene erleiden im Vergleich zu 1997 weniger Zahnverluste. Durchschnittlich fehlen den 35-bis 44-Jährigen heute 2,7 Zähne. 1997 betrug der Wert noch 4,2. Die Zahl noch vorhandener Zähne hat sich damit bei den Erwachsenen erstmals deutlich erhöht. Völlige Zahnlosigkeit im Ober- und Unterkiefer ist in der Altersgruppe bei einem Prozent der Untersuchten festgestellt worden, die aber alle mit Zahnersatz versorgt waren. Aufschlussreich sind die Zahlen bei der Senioren. Die Zahl der durchschnittlich fehlenden Zähne ist von 17,6 Zähnen im Jahr 1997 auf 14,2 Zähne im Jahr 2005 gesunken. Im gleichen Zeitraum ist die Zahl der Personen mit totaler Zahnlosigkeit von 24,8 Prozent auf 22,6 Prozent zurückgegangen. Fehlende Zähne wurden zu 88,7 Prozent prothetisch ersetzt.

Unsere Ergebnisse waren bei einem Mittel von 10,771 vorhandenen bzw. 21,229 fehlenden Zähnen bei einem Altersdurchschnitt von 56,9 Jahren deutlich schlechter. Dieser aussagefähige Wert für die Zahngesundheit Erwachsener wäre noch schlechter ausgefallen, hätte man die vorhandenen Weisheitszähne nicht mitgezählt (DMS IV: fehlende + vorhandene Zähne = insgesamt 28; eigene Studie: fehlende + vorhandene Zähne = insgesamt 32).

Verbesserte Mundhygiene (DMS IV)

In den letzten Jahren ist ein gesteigertes Bewusstsein weiter Bevölkerungskreise für den Wert gesunder und schöner Zähne festzustellen. Entsprechend dokumentiert auch die DMS IV eine deutliche Verbesserung des Zahn- und Mundhygienestatus im Vergleich zu 1997. Bei der Untersuchung der Zahnpflegegewohnheiten gaben 72,8 Prozent der Erwachsenen und 60,6 Prozent der Senioren an, sich zweimal täglich die Zähne zu putzen. Der regelmäßige Zahnarztbesuch (mindestens einmal pro Jahr) ist

in allen Altersgruppen fester Bestandteil des Mundgesundheitsverhaltens. Bei den Erwachsenen sind es 76,1 und bei den Senioren 72,2 Prozent.

In unserem Patientenkollektiv war die Mundhygiene zum großen Teil schlecht bis unzureichend, verbunden mit mäßigen bis starken intraoralen Ablagerungen im Sinne von Plaque und Zahnstein.

Sozialfaktoren bedeutsam (DMS IV)

Von dem generellen Trend zur Verbesserung der Mundgesundheit profitieren alle Bevölkerungsgruppen, auch solche mit niedrigem Sozialstatus. Dennoch steht laut DMS IV das individuelle Erkrankungsrisiko weiterhin in engem Zusammenhang mit der sozialen Schichtung. Die Verteilung der Zahnerkrankungen auf verschiedene Bevölkerungsgruppen weist sogar eine stärkere Polarisierung als 1997 auf: Personen mit einem niedrigeren Bildungsstatus (als Indikator sozialer Schichtzugehörigkeit) verhalten sich weniger gesundheitsorientiert und leiden in höherem Maße an Erkrankungen.

Polarisierung verschärft (DMS IV)

Auch in der Erwachsenengruppe wird sichtbar, dass das Risiko für Karieserkrankungen bei Personen mit niedrigem Bildungsstatus wesentlich höher ist. Noch auffälliger zeigt sich die Polarisierung allerdings bei schweren Parodontalerkrankungen. Erwachsene mit niedrigem Bildungsstatus erkranken fast 2,5-mal so häufig an einer schweren Parodontitis wie solche mit hohem Bildungsstatus. In der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen wird die Abhängigkeit der Mundgesundheit von der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Bildungsschicht am deutlichsten bei der Anzahl der fehlenden Zähne. Senioren mit niedriger Schulbildung fehlen durchschnittlich 16,0 Zähne (ohne Weisheitszähne), während es bei Untersuchten mit höherem Bildungsstatus nur 8,5 Zähne sind.

Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass ein Großteil unserer Patienten mit Mundhöhlenkarzinom der Gruppe mit niedrigem Bildungsstatus und damit wenig Interesse an der eigenen Mundhygiene angehört.

Abschließend betrachtet ist festzustellen, dass der Zustand der Zähne und der Parodontien des vorliegenden Patientenkollektivs vor Bestrahlung auffallend schlecht im Vergleich zur Normalbevölkerung war.

Dem niedergelassenen Zahnarzt fällt damit eine besondere Aufgabe im Rahmen der Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen zu. Er sollte die Mundhöhle potentieller

Risikopatienten besonders genau inspizieren, da diese nur sehr unregelmäßig einen Zahnarzt zur regelmäßigen Kontrolle aufsuchen, sofern sie überhaupt einen festen Hauszahnarzt haben.

5.2. Zahnsanierung und prophylaktische Maßnahmen vor Bestrahlung

Aufgrund der hochgradigen Gefährdung des Unterkiefers durch die Osteoradionekrose, die zum Verlust ausgedehnter Kieferabschnitte führen kann, ist nach Eggert et al. hier ein radikales Behandlungsschema angezeigt [19]. Dabei gilt der Grundsatz: Je höher die Strahlendosis, umso großzügiger soll das Extraktions-schema gehandhabt werden. Alle Zähne mit einer fraglichen Prognose sollten vor der Bestrahlung entfernt werden [19]. Dazu zählen alle Zähne mit mehrflächigen kariösen Läsionen, mit periapikalen Infektionen und mit parodontalen Knochen- und Zahnfleisch-taschen.

Dem parodontalen Status ist dabei gebührende Bedeutung beizumessen, da nach den Ergebnissen der Untersuchungen von Eggert et al. bei kariesfreiem Gebiss in sechs Fällen Infektionen über Zahnfleisch-taschen zu einer ausgedehnten Osteoradionekrose geführt haben, die Hemimandibulektomien zur Folge hatten [19].

Da Osteoradionekrose im Oberkiefer selten ist und auch in dem Patientengut von Eggert et al. kein einziges mal auftrat, ist bei Zahnsanierung im Oberkiefer ein kon-servatives Vorgehen gerechtfertigt [19].

Thiel empfiehlt zur Prävention der Osteoradionekrose folgendes Vorgehen [83]:

1. Untersuchung der Zähne und des Zustandes der Begleitgewebe
2. Sofortige Durchführung der nötigen Therapie mit der Maßgabe, dass die
3. Bestrahlung nicht unvernünftig lange verzögert wird
4. Beachtung der Indikationen zur Zahnextraktionen vor Radiatio
 - Ausgedehnte und fortgeschrittene Karies
 - Mäßige bis fortgeschrittene Parodontose (tiefe Knochen- und Zahn-fleischtaschen)
 - Fehlen des Gegenzahnes mit Verlust der Funktion und Selbstreinigung
 - Partielle Impaktierung oder inkomplette Eruption
 - Ausgedehnte periapikale Läsionen (Infektionen)
 - Wenn der Patient unzuverlässig ist und den strengen Anweisungen des Mundhygiene- und Zahnprophylaxeprogramms nicht folgen kann
5. Beachtung der Technik der Zahnextraktion :

- Alveoloplastik
 - Primärer hermetischer Wundverschluß
 - 10 – 12 Tage Heilungszeit bis zum Beginn der Bestrahlung
6. Wiederherstellung erhaltungswürdiger Zähne und Pflege des Parodonts
 7. Unterweisung in den erforderlichen Mundhygienemaßnahmen zu Hause
 8. Topische Fluoridapplikation:
 - Täglich ein- bis dreimal 5-10 min mit Gelträger oder Miniplastschiene für unbegrenzte Zeit

Ein überwiegend konservatives zahnerhaltendes Vorgehen sollte nach Thiel nur dann empfohlen werden, wenn ausgezeichnete Mundhygieneverhältnisse, ein gesunder Zahnhalteapparat und ein konservierend gut zu versorgendes Gebiss vorliegen [83].

5.3. Infizierte Osteoradionekrose - Häufigkeit und Risikofaktoren

Bei einer Untersuchung von Eggert, Dumbach und Steinhäuser [19] mussten bei 17 von 18 Patienten, die im Zeitraum von 1976 bis 1983 wegen einer infizierten Osteoradionekrose stationär behandelt wurden, ein desolates oder zumindest **vorgeschädigtes Zahnsystem** als ursächlich für die Entwicklung der Folgeerkrankung angesehen werden. In allen Fällen war eine fehlende oder **ungenügende Mundhygiene** festzustellen. Dies bestätigt, dass bei der Mehrzahl der Patienten mit enoralen Malignomen anamnestisch neben Alkoholabusus und hohem Nikotinkonsum zusätzlich eine ungenügende Mundhygiene mit entsprechend hoher Inzidenz an Zahnhartsubstanzschäden und Parodontalerkrankungen vorliegt.

Die Hauptursachen einer sekundären Infektion des vorgeschädigten Knochens sind kariöse Zahnläsionen und Parodontalerkrankungen, da die Empfänglichkeit für traumatische Schädigungen aufgrund einer Irritation der Schleimhaut durch Prothesen, durch harte Speisenbestandteile, insbesondere aber durch Infektionen des Zahnsystems und seine Folgen wegen der Ischämie des bestrahlten Knochens und damit verbundenen progressiven Obliteration der Endarterien stark erhöht ist [19].

Konter et al. geben in einem Behandlungszeitraum von 1971 bis 1993 bei 36 Patienten mit infizierter Osteoradionekrose als häufigste Ursache mit 25% die **Entfernung zerstörter Zähne**, gefolgt von **Parodontitis marginalis profunda** mit 22%, spontan aufgetretenen Fällen mit 19% und Parodontitis apicalis mit 15% an [47]. Eine **odontogene Ursache** war in 67% der Fälle Auslöser der Radioosteonekrose.

Wagner et al. geben bei 23 Osteoradionekrose-Patienten in 2/3 der Fälle **odontogene entzündliche Prozesse oder Zahnextraktionen** als Ursache der Infektion an [82]. Nur wenn zu einem latent vorhandenen Strahlenschaden eine Infektion hinzukommt, entstehe die gefürchtete infizierte Osteoradionekrose.

Nach Thiel muss bei kurativer Bestrahlung von Mundhöhlen – und Oropharynxkarzinomen die Osteoradionekrose als kalkuliertes Risiko mit einer Inzidenz von 4 – 35% akzeptiert werden [82]. Thiel gibt als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoradionekrose die **Tumornähe zu Knochen und Zähnen, die Tumor- und Mandibuladosis, das Tumorstadium, die Bestrahlungstechnik, den Zahnstatus sowie Zeitpunkt und Durchführung von Zahnextraktionen** an [82].

Mandibulanahe Tumoren haben demnach ein 5-fach, mit 80Gy bestrahlte Patienten ein 2,9-fach und bezahnte Patienten ein 2,6-fach erhöhtes Risiko.

Thorn et al stellen einen Zusammenhang zwischen den klinischen Kennzeichen einer ORN und dem **Bestrahlungsfeld** her [84]. Für diese Studie wurden im Zeitraum von 1992 bis 1998 80 Patienten mit ORN untersucht. Eine höchst signifikante Verbindung wurde zwischen dem Auftreten einer ORN und der Tumorage und der Nähe zum Knochen gefunden während keine Beziehung zum Tumorstaging gefunden wurde. Unterschiede in der Blutversorgung und der anatomischen Struktur zwischen Ober- und Unterkiefer könnten die überwältigende Prädilektion für den Unterkiefer erklären. In der Mandibula wurde der bukkale Kortex in der Prämolaren-, Molaren- und retromolaren Region als die am meisten anfällige Stelle für bestrahlungsinduzierte Gefäßkrankheiten beschrieben.

Bei Thorn et al war die Molarenregion die am meist betroffenen Stelle bei 82% der Patienten mit ORN der Mandibula [84]. Hier erklärte das Vorhandensein von Zähnen und den damit verbundenen pathologischen Bedingungen nicht den Unterschied zwischen Maxilla und Mandibula und zwischen den betroffenen Gebieten des Unterkiefers. Da ein Verschluss der Arteria inferior alveolaris im Bestrahlungsfeld auftritt, müsste der vordere Teil des Unterkiefers außerhalb des Feldes ebenso bei vielen Patienten betroffen sein. Offenbar ist die sekundäre Blutversorgung in dieser Region ausreichend, um diesem zu widerstehen. Die Schlussfolgerung der strikten Verbindung zwischen der Lokalisation der ORN und dem Bestrahlungsfeld sollte zu einer aggressiveren Herangehensweise bezüglich Zahnpathologien des Unterkiefers führen, die im Feld während der Untersuchung prae radiatione bestehen. Im Oberkiefer

und außerhalb des Bestrahlungsfeldes im Unterkiefer scheinen vorbeugende Maßnahmen weniger wichtig, sowohl prae als auch post radiationem.

Oh et. al. untersuchen in ihrer Studie das Risiko einer ORN - Entstehung nach Extraktion impakterter 3. Molaren, also komplett mit Schleimhaut und Knochen bedeckter Weisheitszähnen, bei Patienten, die wegen Kopf-Hals-Tumoren bestrahlt wurden [68]. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten einer ORN bei Patienten, deren Weisheitszähne nach Bestrahlung entfernt wurden, und solchen, deren Weisheitszähne belassen wurden, festgestellt werden. Alle Patienten, bei denen die 3. Molaren entfernt wurden, erhielten vor den Extraktionen und nach Bestrahlung vorbeugend eine HBO-Therapie, die aus den üblichen 20 Sitzungen, bei denen 90 min lang 100%iger Sauerstoff mit einem absoluten Druck von 2,4 at eingeatmet wird, sowie 10 90minütigen Sitzungen nach der Zahnentfernung bestand. Verschiedene Faktoren (i.e., Bestrahlungsdosis, Tumorlokalisation, Vormedikation, vorauszu- sehende Komplikationen) wurden vor der Extraktion beachtet. Zahnentfernungen nach Bestrahlung, im Speziellen im Unterkiefer, wurden unter antibiotischem Schutz und konservativen chirurgischen Techniken durchgeführt (i.e., atraumatische Extraktion, minimale Mukoperiostlappen – Präparation, kleine Alveolarplastik und Primärverschluss), um das Auftreten einer ORN auf ein Minimum zu reduzieren, was auch verschiedene Autoren in der Literatur vorschlagen [89, 60, 59].

Ein anderes kontroverses Thema im Bereich der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist die optimal benötigte Wundheilungszeit zwischen der Zahnentfernung und dem Beginn der Radiotherapie.

Gehring [30] und Beumer et al. [6] empfehlen, eine Heilungszeit von mindestens 10 bis 14 Tagen abzuwarten bevor mit der Strahlentherapie begonnen wird.

Andere Autoren [20, 78] berichten, dass die Heilungszeit kein statistisch signifikanter Faktor bezüglich der Entstehung einer ORN ist.

Daly et al. [17] schlagen vor, dass alle Planungen bezüglich der Heilungszeit die Bestrahlungsdosis, die Lokalisation und den Tumorstatus sowie das Ausmaß und die Art des durchgeführten chirurgischen Eingriffs berücksichtigen sollten.

In der Studie von Oh et al. erwies sich die Wundheilungszeit als irrelevant bezüglich der Entstehung einer ORN [68].

Reuther et al. fordern eine enge Nachsorge und ein strenges Prophylaxemanagement [70]. Die Daten ihrer Studie ergaben, dass die Ätiologie der ORN multifaktoriell ist. Die Ursache einer früh entstehenden ORN weniger als 2 Jahre nach Ra-

diotherapie ist eine **hohe Strahlungs-dosis von mehr als 70 Gy und / oder einem begleitend durchgeführten Eingriff und / oder Strahlungstrauma**. ORN als eine Spätfolge wird beobachtet mehrere Jahre nach Radiotherapie und ist auf ein Trauma im hypovaskularisiert – hypozellulär hypoxischen Gewebe zurückzuführen.

Die Inzidenz der ORN in der Studie von Reuther et al., bei der 830 Patienten in einem Zeitraum von 30 Jahren untersucht wurden, betrug 8,2% [70].

Viele Studien basieren entweder auf einem kleineren Patientenkollektiv und / oder einer kürzeren Untersuchungsperiode [12, 30, 43, 77, 90]. Die **Häufigkeiten**, über die in der Literatur berichtet werden, reichen von **0,9 bis 35%** [10, 13, 37, 44, 65, 71]. Dies kann das Resultat von Unterschieden bezüglich der untersuchten Population, den Beobachtungszeiträumen und der Selektion der Population sein.

Die Inzidenz einer ORN war bei Reuther et al. 3mal höher bei Männern als bei Frauen und war eine Komplikation vor allem bei älteren Patienten [70]. Auf der anderen Seite könnte die dreimal höhere Inzidenz für Männer im Vergleich zu Frauen auf einen höheren Prozentsatz bezüglich Alkohol- und Tabakabus bei männlichen ORN-Patienten als bei weiblichen ORN-Patienten zurückzuführen sein. **Alkohol- und Tabakabusus** wurde als ein deutlicher Risikofaktor der ORN im Rahmen anderer Studien ausgewiesen [30, 43, 77].

Nach Thorn et al. [85] gibt es eine statistische Korrelation zwischen Tabak und Alkoholmissbrauch und der Häufigkeit der ORN oder der Dauer bzw. der Zeit bis die Komplikation auftritt. Das Auftreten der ORN ist hierbei nicht zeitabhängig, so dass sie auch Jahre nach Radiotherapie auftreten kann.

Nach Reuther et al. sind **Tumorstadium, die tumoröse Infiltration des angrenzenden Knochens und Zahnextraktionen** die wichtigsten prädisponierenden Faktoren für eine ORN [70].

Dieses Ergebnis stimmt mit den Daten von Kluth et al. [43], Morrish et al. [62] und Murray et al. [65] überein. Im Kontrast dazu zeigen die Daten keine Verbindung zwischen Tumorgröße und der ORN - Häufigkeit auf wie es bei anderen Studien beschrieben wurde [16, 30, 65]. Demnach zeigen die Ergebnisse der Studie von Reuther et al., dass je radikaler die Resektion des Unterkiefers während der chirurgischen Therapie des Tumors war, desto eher trat eine ORN auf [70].

Ähnliche Daten wurden von anderen Untersuchern gezeigt, jedoch ohne detaillierte Informationen über die Ausdehnung der Unterkieferresektion [58, 64]. Ein **schlechter Zahnstatus** impliziert ein höheres Risiko für eine ORN [28, 64, 66]. Außerdem stellen

Zahnextaktionen, die mit einem schlechten Zahnstatus verbunden sind, einen direkten kausalen Faktor für eine ORN dar [36].

Reuther et al. zeigen, dass in 24% der ORN – Fälle **Zahnentfernungen vor Radiatio** und in 26% **Extraktionen nach Radiatio** als primäre Ursachen dargestellt werden konnten [70]. Statistisch gesehen war keine Korrelation zwischen dem Zahnstatus und der Häufigkeit, Dauer und Zeit bis eine ORN auftrat, festzustellen.

Einige Studien zeigen eine Verbindung zwischen der Strahlungsdosis und der ORN-Häufigkeit [16, 28, 31].

In der Studie von Reuther et al. konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Umfang der ORN und der Bestrahlungsdosis aufgezeigt werden [70]. Ein anderer neuer Aspekt ist nach Reuther, dass das Zeitintervall, bis die ORN auftritt, signifikant länger bei den Patienten mit Radiotherapie nach Operation war als bei den Patienten mit Bestrahlung vor der Tumoroperation. Dies könnte auf eine strahlungsinduzierte Störung der Wundheilung bei bestrahlten Patienten praeop deuten.

Sader et al. [71] zeigen eine **Verbindung** zwischen der **ORN - Häufigkeit und der therapeutischen Intensität**. Sie beobachteten die Komplikation der ORN vor allem bei Patienten, die mit kombiniert Radio-Chemotherapie vor Tumoroperation behandelt wurden. In der Studie von Reuther et al. war das Zeitintervall, bis die Komplikation auftrat, signifikant kürzer bei den Patienten mit kombinierter Therapie als bei denen mit Radiotherapie allein. Die Chemotherapie scheint die örtliche Immunantwort zu schwächen, indem sie das zelluläre Immunsystem schädigt.

Nach Reuther muss die besondere Aufmerksamkeit auf die Planung der zahnärztlichen Therapie vor der Behandlung und die Nachsorge gerichtet sein. Besondere Sorgfalt muss bei den Extraktionstechniken, bei der Kontrolle der Mundhygiene, bei Fluoridapplikation zum Zahnschutz, bei der Beachtung adäquater Wundheilungszeiten bei Zahnentfernungen vor Radiotherapie, bei der genauen Planung der Isodosen prae rad und bei einer schonenden postoperativen Wundbehandlung walten [70].

Bonan et al. evaluieren bei 50 Patienten aus niedriger sozioökonomischer Schicht (Brasilien) und mit schlechter Mundhygiene in 29 Monaten Verlaufsbeobachtung eine Prävalenz von 21% ORN trotz erfolgter Zahnextaktionen vor Radiotherapie und folgern daraus, dass das hohe ORN-Risiko mit der **schlechten Mundhygiene** nach Radiotherapie korreliert [8].

Auch Ben-David et al. sehen bei 176 Patienten, die 1996 bis 2005 verlaufsbeobachtet wurden, die sehr gute Mundhygiene und den Einsatz einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) als Ursachen dafür, dass kein ORN-Ereignis beobachtet wurde [4].

Ebenso finden Katsura et al. in einer dreijährigen Verlaufskontrolle von 39 Patienten, dass der Mundhygienestatus im 1. und 2. Jahr (insbesondere die Taschentiefen, der Plaque-score und der röntgenologische Knochenabbau) mit dem ORN-Risiko assoziiert war [41].

Schließlich ziehen auch Koga et al. in einem Literatur-Review die Schlussfolgerung, dass die Kombination aus Zahnsanierung vor Radiotherapie und guter Mundhygiene während und nach Radiotherapie dauerhaft eine ORN vermeiden kann [45].

Bezogen auf das Bestrahlungsschema zeigte sich bei einer Pilotstudie in den Jahren 1988 bis 1992 von Niewald et al., dass unter den Langzeitnebenwirkungen die ORN des Unterkiefers weit häufiger in der Gruppe der hyperfraktioniert bestrahlten Patienten auftrat als bei konventionell bestrahlten Patienten [66]. Bezogen auf den Zahnstatus gab es keinen statistischen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Häufigkeit der ORN, wenn Patienten bezahnt oder unbezahnt vor Radiotherapie waren. Ein hoher signifikanter Unterschied bezüglich einer ORN zeigte sich jedoch innerhalb der konventionell bestrahlten Patienten, die unbezahnt nach der Zahnsanierung vor Radiotherapie waren (14,6%) und denen, die noch Zähne hatten (8,1%). Solch ein Unterschied war nicht in der hyperfraktioniert bestrahlten Gruppe feststellbar. Einen hohen signifikanten Einfluss auf die ORN-Häufigkeit hatten die Art der Tumoroperation (Knochen nicht betroffen 3,95%, Knochen betroffen 31,8%) und entzündliche Erkrankungen des Unterkiefers (keine Parodontitis 5,49%, Parodontitis 33,3%). Der gleiche Trend konnte in der hyperfraktionierten Gruppe gezeigt werden, jedoch ohne statistische Bedeutung. In der konventionell bestrahlten Gruppe gab es keinen Einfluss von Zahnbehandlungen nach Radiotherapie auf die ORN-Häufigkeit. In der Gruppe der hyperfraktioniert bestrahlten Patienten konnte diese Frage wegen fehlenden Vorkommnissen nicht beantwortet werden.

Die Hauptklärung dafür, dass eine ORN häufiger in der Gruppe der hyperfraktioniert bestrahlten Patienten auftrat, sehen Niewald et al. darin, dass das Zeitintervall zwischen den beiden täglichen Fraktionen (generell 4 Stunden) zu kurz war, um eine suffiziente Zellregeneration zu ermöglichen. Überdosierungen, besonders bei der postoperativen Radiotherapie, könnten eine zusätzliche Rolle spielen [66].

Die Ergebnisse von Niewald et al. zeigen, dass in einem unselektierten konsekutivem Patientenkollektiv mit Mundhöhlenkarzinom, die eine zahnärztliche und chirurgische Behandlung erhalten, die **Gesamtdosis, entzündliche Prozesse und chirurgische Miteinbeziehung des Knochens** die wichtigsten Risikofaktoren für eine Entstehung einer ORN nach Radiotherapie sind [66].

Die jetzige Studie zeigt keine hohen ORN-Raten bei hyperfraktioniert bestrahlten Patienten. Ein wichtiger Faktor scheint hierbei auch die Einhaltung einer Ruhepause von mindestens 6 Stunden zwischen den täglichen zwei Fraktionen zu sein. Bei der Studie von Niewald et al. war sowohl die Gesamtbestrahlungsdosis höher, als auch die Zeit zwischen den beiden täglichen Bestrahlungssequenzen kürzer.

Insgesamt war die ORN-Rate mit lediglich 1 erkrankten Patienten, der hyperfraktioniert bestrahlt wurde, deutlich geringer als bei der Pilotstudie von Niewald et al. 1992. Jedoch muss insbesondere bei unserem Patientenkollektiv die mangelhafte Compliance bezüglich regelmäßiger Nachuntersuchungen nach Abschluss der Radiotherapie beachtet werden. Trotz mehrmaliger Anschreibaktionen ist eine retrospektive Analyse dadurch mit Problemen behaftet.

5.4. Therapeutische Ansätze in der ORN – Prävention

Obinata et al. untersuchten in einer Studie die Einsatzmöglichkeit eines Abstandshalters, um ORN des Unterkiefers bei Patienten, die wegen eines T1 bzw. T2 Karzinoms der Zunge eine Brachytherapie erhielten, zu verhindern [67].

Im engeren Sinne werden unter Brachytherapie die Kontakttherapie, die intrakavitäre und die interstitielle Therapie mit umschlossenen Strahlern verstanden. Bei der interstitiellen Therapie, wie sie bei Zungenkarzinomen angewendet wird, wird die Strahlungsquelle oder der Applikator direkt in das Tumorgewebe und das unmittelbare Nachbargewebe implantiert.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der Abstandshalter eine Mindestdicke von 5mm der lingualen Seite aufweisen sollte, um die Entstehung einer ORN zu verhindern.

Es traten statistisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit einer ORN auf zwischen Patienten, die einen Abstandshalter mit einer Dicke größer bzw. größer gleich 5 mm trugen und den Patienten mit einem Abstandshalter der Dicke weniger 5mm. Kein Patient hatte eine ORN, wenn der Durchschnittsabstand Unterkieferknochen - Strahlungsquelle mehr als 10 mm betrug. Der Gebrauch eines Abstandshalters, eine

Prothese, die die Intensität der Strahlung auf der Oberfläche des Unterkiefers reduziert, hat sich als eine effektive Maßnahme zur ORN –Prävention herausgestellt. Bei allen Patienten dieser Studie wurde eine CT-Untersuchung mit dem Abstandshalter in situ unmittelbar nach Implantation der Strahlungsquellen in die Zunge, in diesem Falle Caesium-Nadeln, durchgeführt. Hierbei wurde der kürzeste Abstand zwischen jeder Caesium-Nadel und der lingualen Oberfläche des Unterkiefers gemessen.

Die Autoren geben an, dass statistische Analysen keinen signifikanten Unterschied aufzeigen zwischen Patienten, die ein ORN entwickelten und sich einer äußeren Bestrahlung unterzogen hatten und solchen Patienten, bei denen eine andere Art der Radiotherapie, wie z.B. die Brachytherapie, durchgeführt wurde. Radiotherapie, besonders die interstitielle Brachytherapie, weist eine hohe lokale Kontrollrate in der Behandlung früher Zungenkarzinome auf [21], vergleichbar mit chirurgischen Eingriffen. Diese Behandlungsmethode macht es außerdem möglich, die Form und Funktion der Zunge zu erhalten. Sie ist eine der besten Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit Zungenkarzinomen im Frühstadium.

Studer et al zeigen in ihrer Studie, dass mittels intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) nur sehr kleine Knochenvolumina hohen Bestrahlungsdosen ausgesetzt werden. Durch diese Knochenschonung werden eine weitere Reduktion des ORN-Risikos und eine höhere Erfolgsrate rekonstruktiver Zahnimplantate erwartet [80].

6. Literaturverzeichnis:

1. Aitasalo K, Niinikoski J, Grenman R, Virolainen E: A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck* 20:411-417, 1998
2. Anneroth G, Holm LE, Karlson G: The effect of radiation on teeth. A clinical, histologic and microradiographic study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 14 :269-274, 1985
3. Beehner MR, Marx RE: Hyperbaric oxygen induced angiogenesis and fibroplasias in human irradiated tissues. Proceedings of the 65th Meeting of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgery, Miami, FA, 78-79, 1983
4. Ben-David M.A., et al.: Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both den S. 396-402
5. Benjelloun A, Boulaich M, Alaqui L, Jazouli N, Lazrak A, Kzadri M: Osteoradionecrosis of the jaws. Apropos of 7 cases. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 99:192-198, 1998
6. Beumer J, Harrison R, Sanders B, et al.: Preradiation dental extractions and the incidence of bone necrosis. *Head Neck Surg* 5:514, 1983
7. Binger Th: Dentoalveoläre Chirurgie im bestrahlten Kiefer. *ZM* 87:70-73, 1997
8. Bonan, P.R.et al. : Dental management of low socioeconomic level patients before radiotherapy of the head and neck with special emphasis on the prevention of osteoradionecrosis. *Braz Dent J*,17: 336-42, 2006
9. Bornstein M, Filippi A, Buser D:Früh- und Spätfolgen im intraoralen Bereich nach Strahlentherapie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 111:62-66, 2001
10. Brachmann F: Versuche zur arteriographischen Darstellung der Unterkieferarterie. *Dtsch Zahnärztl Z* 22:192-196, 1967
11. Brown LR, Dreizen S, Handler SH, Johnston DA: Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res* 54:740-750, 1975

12. Bunker B: Radiation-induced osteomyelitis of the mandible. *Laryngorhinootologie* 6:316-319, 1990
13. Coffin F: The incidence and management of Osteoradionecrosis of the jaws following head and neck radiotherapy. *Br J Radiol* 56:851-857, 1983
14. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S: Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1141-1164, 1995
15. Cowman RA, Baron SS, Glassmann AH, Davis M, Strosberg AM: Changes in protein composition of saliva from radiation-induced xerostomia patients and its effect on growth by oral streptococci. *J Dent Res* 62:336-340, 1983
16. Curi MM, Dib LL: Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 55:540-544, 1997
17. Daly TE, Drane JB, McComb WS: Management of problems of the teeth and jaws in patients undergoing radiation. *Am J Surg* 124:539, 1972
18. Dreizen S, Brown LR, Handler S, Levy BM: Radiation-induced xerostomia in cancer patients. *Cancer* 38:273-278, 1976
19. Eggert JH, Dumbach J, Steinhäuser EW: Zur Ätiologie und Therapie der Osteoradionekrose des Unterkiefers. *Dtsch Zahnärztliche Z* 40, 8-10, 1985
20. Epstein JB, Rea G, Wong FLW, et al.: Osteonecrosis : Study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg* 10:48, 1987
21. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, McCarthy PJ, Stringer SP, Million RR, et al.: Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. *Head Neck* 16:358-65, 1994
22. Filippi A, Geiger G: Umfangreiche Zerstörung der Zahnhartsubstanzen am kariesfreien Gebiss bei bestrahlten Patienten. *Quintessenz* 43:595-600, 1992

23. Filippi A: Osteoradionekrose des Kieferknochens durch Prothesendruckstellen
Quintessenz 44:963-967, 1993
24. Filippi A: Komplikationen nach Zahnentfernung im bestrahlten Kieferknochen.
Quintessenz 45:1199-1206, 1994
25. Frank RM, Herdly J, Philippe E: Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. J Am Dent assoc 70:868-883, 1965
26. Franzen L, Funegard U, Ericson T, Henriksson R: Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. Eur J Cancer 28:457-462, 1992
27. Frey G: Hyperbare Oxygenation. Ein Betätigungsfeld für den Anästhesisten ? Anaesthesit 47:269-289, 1998
28. Friedmann RB: Osteoradionecrosis: causes and prevention. 9 :145-149, 1990
29. Gehring JD: Should teeth be removed prior radiotherapy ? Dent Clin North Am 13:929, 1969
30. Glanzmann C, Grätz KW: Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. Radiotherapy and Oncology 36:94-100, 1995
31. Gowgiel JM: Experimental radionecrosis of the jaws. J Dent Res 39:176, 1960
32. Grätz KA: Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung. Wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
33. Grätz KA, Al-Nawas B, Kutzner J, Brahm R, Kuffner HD, Wagner W: Ätiologie der infizierten Osteoradionekrose des Kiefer-Gesichts-Bereiches: Einfluss der periradiotherapeutischen Betreuung. Deutsch Zahnärztl Z 56:43-46, 2001
34. Grätz KA, Duschner H, Wagner W: Konfokale Laser – Scanning – Mikroskopie (CLSM): Histotomographie veränderter Zahnhartgewebe bei pathologischer Mundhöhlenökologie. Mund Kiefer GesichtsChir 1:39-43, 1997

35. Grötz KA, Duschner H, Kutzner J, Thelen M, Wagner W: Histotomographische Untersuchung zur Frage direkt radiogener Schmelzveränderungen. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2:85-90, 1998
36. Herzog M, Sader R, Deppe H, Zelhofer HF: Klinische Aspekte zu Ursachen und Therapie der Osteoradionekrose der Kiefer. *Dtsch Zahnärztl Z* 50:85-87, 1995
37. Horiot JC, Schraub S, Bone MC, Bain Y, Ramadier J, Chaplain G, Nabid N, Thevenot B, Bransfield D: Dental preservation for patient irradiated for head and neck tumors. A 10 year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother Oncol* 1:77-82, 1983
38. Hudson JW: Osteomyelitis of the jaws: a 50-year perspective. *J Oral Maxillofac Surg* 51:1294-1301, 1993
39. Jamil MU, Eckardt A, Franko W : Hyperbare Sauerstofftherapie-Klinische Anwendung in der Behandlung von Osteomyelitis, Osteoradionekrose und der Wiederherstellungschirurgie des vorbestrahlten Unterkiefers. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4:320-323, 2000
40. Jansma J, Vissing A, 's Gravenmade EJ, Visch LL, Fidler V, Retief DH: In vivo study on the prevention of postradiation caries. *Caries Res* 23:172-178, 1989
41. Katsura K., et al. : Relationship between oral health status und development of osteoradionecrosis of the mandible : a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105:731-738, 2008
42. Kern R, Krämer J, Micheelis W (Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Bundeszahnärztekammer): Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie des Instituts der Deutschen Zahnärzte, 2006
43. Kluth E, Jain PR, Stuchell RN, Frich JC: A study factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosth Dent* 59:194-201, 1988

44. Kobayashi W, Kobayashi M, Nakayama K, Hirota W, Kimura H: Free omental transfer for osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 29:201-206, 2000
45. Koga D.H., J.V. Salvajoli, and F.A. Alves: Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral Dis* 14:40-44, 2008
46. Konter U, Pape HD, Tirpitz D, Schippers C: Dentoalveoläre Chirurgie im bestrahlten Kiefer: Ist die infizierte Radioosteonekrose eine vermeidbare Komplikation ? 160
47. Law MP: Radiation induced vascular injury and its relation to late effects in normal tissues. *Adv Radiat Biol* 9:37-73, 1981
48. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A: Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck-cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:61-70 ,2003
49. Ludwig E: Zahnärztliche Betreuung bei Tumortherapie der Kopf-Hals-Region. Teil 1 : Radiatio: 886-901, 2008
50. Mader JT, Adams KR, Wallace WR, Calhoun JH: Hyperbaric oxygen as adjunctive therapy of osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 4:433-440, 1990
51. Manson PN, Im MJ, Myers RA, Hoopes JE: Improved capillaries by hyperbaric oxygen in skin flaps. *Surg Forum* 31:564-566, 1980
52. Marks JE, Davis CC, Gottsman VL, Purdy JE, Lee F: The effects of radiation on parotid salivary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:1013-1019, 1981
53. Marx RE: Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 41:283-288, 1983
54. Marx RE: A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 41:351-357, 1983
55. Marx RE, Ames JR: The use of hyperbaric oxygen in bony reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg* 40:412-419, 1982

56. Marx RE, Ehler WJ, Peleg M: Mandibular and facial reconstruction – rehabilitation of the head and neck cancer patient. *Bone (Suppl 1)* 19:595-625, 1996
57. Marx RE, Johnson RP, Kline SN: Prevention of Osteoradionecrosis : a randomised prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc* 111:49-54, 1985
58. Marx RE, Johnson RP: Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64:379-390, 1987
59. Maxymiw WG, Wood RE, Rad DO, et al.: Postradiation dental extractions without hyperbaric oxygen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 72:270, 1991
60. Mealey BL, Semba SE, Hallmon WW: The head and neck radiotherapy patient: Part 2-Management of oral complications. *Compend Contin Educ Dent* 14:442, 1994
61. Montonen M, Iizuka T, Hallikainen D: Decortication in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Retrospective analysis of 41 cases between 1969-1990. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75:5-11, 1993
62. Morrish R, Chan E, Silverman S, Meyer J, Karen K, Greenspan D: Osteonecrosis in Patients irradiated for Head and Neck Carcinoma. *Cancer* 47:1980-1983, 1981
63. Mosman KL, Shatzman A, Chencharick J: Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:991-997, 1982
64. Murray CG, Daly TE, Zimmermann SO: The relationship between dental disease and radiation necrosis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 49:99-104, 1980
65. Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmermann SO: Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part 1 and 2. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 6 :543-553, 1980

66. Niewald M, Barbie O, Schnabel K, Engel M, Schedler M, Nieder C, Berberich W: Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol* 69:847-851, 1996
67. Obinata K, Ohmori K, Tuchiya K, Nishioka T, Shirato H, Nakamura M: Clinical study of a spacer to help prevent osteoradionecrosis resulting from brachytherapy for tongue cancer.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 95: 246-50, 2003
68. Oh HK, Chambers M S, Garden A, Wong P-F, Wartinn JW: Risk of Osteoradionecrosis after Extraction of Impacted Third Molars in Irradiated Head and Neck Cancer Patients.
J Oral Maxillofac Surg 62:139-144, 2004
69. Parkulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK : Scoring oral mucositis.
Oral Oncol 34: 63-71, 1998
70. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A: Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients – a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 32:289-295, 2003
71. Sader R, Zimmermann V, Zeilhofer HF, Deppe H, Herzog M, Auberger T, Lupp P: Die Kallikreinaktivität im Speichel als möglicher Prognosefaktor bei der Osteoradionekrose des Unterkiefers. *Dtsch Z für Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie* 20:285-291, 1996
72. Sauer R: Strahlentherapie und Onkologie für Technische Assistenten in der Medizin und andere, an der Radioonkologie Interessierte. Urban & Schwarzenberg, 1998
73. Shannon IL, Starcke EN, Wescott WB: Effect of radiotherapy on whole saliva flow. *J Dent Res* 56:693, 1977
74. Singh N, Scully C, Joyston-Bechal S: Oral complications of cancer therapies : Prevention and management. *Clin Oncol* 8:15-24, 1996
75. Spitzer WJ: Wiederherstellung der Zungenfixation durch Zungenlösung.

Arbeitstagung: Rekonstruktion und Rehabilitation der Zunge, Berlin 1992, 27.-29.3.

76. Spitzer WJ, Binger T, Rücker M: Rekonstruktive Techniken im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich mit besonderer Berücksichtigung der Kaufunktion. *magazin forschung*, 2, 12-16, 1998

77. Schratte-Sehn AU, Handl-Zeller L, Strassl H, Braun OM, Dobrowsky W: Incidence of osteoradionecrosis after combined radiotherapy-chemotherapy of head and neck tumors.

Strahlenther Onkol 167:165-168, 1991

78. Starcke EN, Shannon IL: How critical is the interval between extractions and irradiation in patients with head and neck malignancy? *Oral Surg* 43:333, 1977

79. Steckeler S, Bötzel U, Warninghoff V: Die hyperbare Sauerstofftherapie – Ein adjuvantes Therapieverfahren bei Problemfällen in der knöchernen Wiederherstellungschirurgie.

Fortschr KieferGesichtschir 39:164-167, 1994

80. Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, Huguenin P, Grätz KW, Lütolf UM, Glanzmann C: Osteoradionecrosis of the mandible. *Strahlenther Onkol* 182:283-8, 2006

81. Swei Y, Tanimoto K, Miyauchi M, Ishikawa T: Partial resection of the mandible for the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis: a report of four cases. *J Oral Maxillofac Surg* 55:410-414, 1997

82. Thiel HJ: Die Osteoradionekrose Teil 1: Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Risikofaktoren. *Radiobiolo. Radiother.* 30, H. 5, 397, 1989

83. Thiel HJ: Die Osteoradionekrose Teil 2: Therapie und Prävention. *Radiobiolo. Radiother.* 30, H. 6, 497-499, 1989

84. Thorn JJ, Hansen H, Specht L, Bastholt L: Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinical Characteristics and Relation to the Field of Irradiation. *J Oral Maxillofac Surg* 58 :1088-1093, 2000

85. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L: Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg* 58:1093-1095, 2000
86. Van der Scheuren EVD, Van den Bogaert W, Vanuytsel L, Van Limbergen E : Radiotherapy by multiple fractions per day (MFD) in head and neck cancer: acute reactions of skin and mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:301-311, 1990
87. Wagner W, Kuffner HD, Hartmann U: Der bestrahlte Patient als Risikopatient bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. *Dtsch Zahnärztlich Z* 41, 440, 1986
88. Wagnerin K, Hoffmeister B, Randzio G: Zahnärztliche Chirurgie im bestrahlten Kiefer. *Dtsch Zahnärztl Z* 41:444-448, 1986
89. Widmark G, Sagne S, Heikel P: Osteoradionecrosis : Predisposing factors and outcome of therapy. *Head Neck Surg* 6:819, 1984
90. Widmark G, Sagne S, Heikel P Osteoradionecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 18:302-306, 1989
91. Wright WE: Perodontium destruction associated with oncology therapy. Five case reports. *J Periodontol* 58:559-563, 1987

7. Bilderverzeichnis

Bild 1: Mundboden-Zungen-Karzinom	8
Bild 2: operiertes Zungenrand-Karzinom	8
Bild 3: Lymphabflußwege im Kopf-Hals-Bereich	9
Bild 4: Halslymphknoten-Metastase	10
Bild 5: Bildgebung	11
Bild 6: Bildgebung	11
Bild 7: Bildgebung	11
Bild 8: Bestrahlungsmaske	12
Bild 9: Bestrahlungsmaske	12
Bild 10: Fixierungshilfe	12
Bild 11: Linearbeschleuniger	13
Bild 12: Multi-Leaf-Collimator.....	13
Bild 13: Ulceröse Mucositis der Zunge und Unterlippe.....	16
Bild 14: Mucositis Grad 2 des Gaumens.....	16
Bild 15: Limitierte ORN der Mandibula.....	20
Bild 16: röntgenologische Darstellung ORN im Unterkiefer rechts	20
Bild 17: ORN im Oberkiefer (!) nach Zahnextraktion post rad	20
Bild 18: Implantatinsertion im Unterkiefer.....	26
Bild 19: Implantatgetragener Zahnersatz.....	26
Bild 20: Zustand nach Unterkieferresektion und Überbrückung des Defektes mit einer Rekonstruktionsplatte aus Titan	26
Bild 21: Darstellung der Häufigkeit des Ereignisses „Entstehung einer Osteoradionekrose anhängig von der Gesamtreferenzdosis“ gegen die Zeit für die Patientengruppen Mang12 (hyperfraktioniert bestrahlt), Mang20 (konventionell bestrahlt) und MangERST (Gesamtkollektiv).....	42
Bild 22: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit gegen die Zeit für die Patientengruppen Mang12 (hyperfraktioniert bestrahlt), Mang20 (konventionell bestrahlt) und MangERST (Gesamtkollektiv).....	43
Bild 23: Darstellung eines progressionsfreien Überlebens für die Patientengruppen Mang12 (hyperfraktioniert bestrahlt), Mang20 (konventionell bestrahlt) und MangERST (Gesamtkollektiv)	44

Quellenangabe :

Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Prof. Dr. Niewald

Bild 1- 11, 13- 17, 20- 23

Technische Universität München, Stand Dezember 2010 (Internet)

www.radonc.med.tu-muenchen.de/ausstattung/multileaf/multileaf.html

Bild 12

Uniklinikum Leipzig, Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Stand
Dezember 2010 (Internet)

http://mkg.uniklinikum-leipzig.de/_patienteninfo/kiefertumore.html

Bild 18, 19

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung des Gesamtkollektivs auf T-, N-, M- Klassifikation.....	34
Tabelle 2: Verteilung des Gesamtkollektivs auf GRD.....	36
Tabelle 3: Verteilung der Zähne im Mittel auf verschiedene Zahnbefunde.....	37
Tabelle 4: Verteilung der Zähne auf einzelne Sanierungsmaßnahmen.....	39

9. Dank:

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Christian Rube, Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar, für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. med. Marcus Niewald, leitender Oberarzt derselben Klinik, für seine Geduld und die hervorragende Unterstützung, Planung und Durchführung der vorliegenden Studie.

Bei Herrn Professor Dr. med. Dr. med. dent. Wolfgang Spitzer, Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, bedanke ich mich für die freundliche Überlassung der Patientenakten und Röntgenbilder.

Schließlich bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten, und meiner Schwester für ihre Hilfe.

10. Lebenslauf:

MANG, Kristina

geboren am 28.06.1979 in Völklingen, als Tochter der Eheleute Anton und Margot Mang.

- | | |
|--------------------------|---|
| 1985 - 1989 : | Grundschule Hilschbach, Riegelsberg |
| 1989 - 1998 : | Staatliches Gymnasium am Rotenbühl, Saarbrücken |
| Juni 1998 : | Erlangung der allgemeinen Hochschulreife |
| Wintersemester 1998 : | Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Universität des Saarlandes |
| Oktober 1999 : | Naturwissenschaftliche Vorprüfung |
| April 2001 : | Zahnärztliche Vorprüfung |
| August 2005 : | Zahnärztliche Prüfung und Approbation als Zahnärztin |
| Okt. 2005 bis Sep. 2007: | Tätigkeit als Ausbildungsassistentin in freier Praxis |
| Dez. 2007 bis Nov. 2009: | Tätigkeit als Weiterbildungsassistentin im Bereich Oralchirurgie in freier Praxis |
| Seit Dez. 2009: | Tätigkeit als angestellte Zahnärztin in freier Praxis |