

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und
Parodontologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**
Direktor: Prof. Dr. med. dent. H.-G. Schaller

**Klinische Untersuchungen zur Wirkung ionisierender Strahlen auf
die Speicheldrüsen bei Patienten mit Tumoren im
Kopf-Hals-Bereich**
Ein prospektiver Vergleich zweier Strahlentherapietechniken.

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Nicole Jirsak
geboren am 13. August 1979 in Hohenmölsen

Gutachter:

1. Prof. Dr. H.-G. Schaller
2. Prof. Dr. J. Dunst (Lübeck)

verteidigt am 12. März 2008

urn:nbn:de:gbv:3-000013493

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000013493>]

Meinen lieben Eltern.

Referat

Einleitung: Bisher führte die Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren leider auch zu einer unvermeidbaren Funktionsstörung von großen und kleinen Speicheldrüsen mit der Folge einer häufig sehr quälenden, dauerhaften Mundtrockenheit, der Xerostomie.

Zielstellung: Ziel dieser Untersuchung war es, eine neue 3D-Konformationsbestrahlungstechnik (3D-Radiotherapie) für Kopf-Hals-Tumoren zu prüfen, ob sie im Vergleich zur konventionellen 2D-Bestrahlungstechnik (2D-Radiotherapie) die Xerostomie vermindern helfen kann.

Material und Methoden: In diese prospektive, nicht randomisierte Untersuchung konnten zwischen 04/2002 und 09/2003 insgesamt 32 Patienten (25 Männer, 7 Frauen, Alter: 58 Jahre im Mittelwert) mit malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen werden, die nach Operation einer kurativen Radio(chemo)therapie oder bei Inoperabilität einer definitiven Radiochemotherapie unterzogen wurden. Gemessen wurden quantitative Faktoren des Speichels, wie die stimulierte Speichelflussrate, die Pufferkapazität und die Anzahl pathogener Mikroorganismen vor, während und zum Ende der Radiotherapie sowie einen Monat, sechs und 12 Monate nach Abschluss der Strahlenbehandlung. Zudem wurden die etablierten Mundhygieneindizes, wie Approximalraum-Plaque-Index (API) und Sulkus-Blutungs-Index (SBI) zu den oben genannten Zeitpunkten ausgewertet. Als Maß für die Strahlendosis an den Parotiden wurde die mittlere Parotisdosis in Gy (D_{mean} -Parotis) als Mittelwert der Summendosis beider D_{mean} -Werte von linker und rechter Parotis aus den Dosis-Volumen-Histogrammen (DVHs) anhand der 3D-Bestrahlungsplanung bestimmt. Die Erstellung der Dosis-Wirkungs-Kurve mit Ermittlung der Toleranzdosis 50 (TD50) für die Parotis erfolgte mit Hilfe des LYMAN- und des logistischen Modells.

Ergebnisse: Es erhielten zehn von 32 Patienten (31%) die übliche, konventionelle 2D-Radiotherapie. Die übrigen 22 von 32 Patienten (69%) wurden mittels der neuen 3D-Radiotherapie behandelt. Die mittlere prätherapeutische Speichelflussrate aller Patienten lag mit $3,8 \pm 2,2$ ml/5min etwas unterhalb des Wertes für normale Probanden (5ml/5min). Tendenziell konnte über den gesamten Messzeitraum mit der 3D-RT ein höherer Speichelfluss ermittelt werden. Unterschiede zwischen den RT-Techniken hinsichtlich Pufferkapazität, pathogener Mundflora sowie den Mundhygieneindizes ließen sich nicht belegen. Patienten mit 2D-RT wiesen signifikant höhere gemittelte D_{mean} -Parotis-Werte auf als Patienten mit 3D-RT ($50,4 \pm 11$ vs. $38,9 \pm 11$ Gy; $p < 0,012$). Die aus den Daten der DVH aller Patienten berechnete 50%ige Komplikationsrate der Speicheldrüsen (TD50) lag bei 36,9 Gy (30,9 – 43,5 Gy im 95% Vorhersageintervall).

Schlussfolgerungen: Die 3D-RT eignet sich als Standardbestrahlungsmethode grundsätzlich für Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Vor allem bei Patienten mit Larynx- und Hypopharynxkarzinomen konnten damit mittlere D_{mean} -Parotis-Werte erreicht werden, die nachweislich den Speichelfluss verbesserten und somit zur objektiven Verminderung der Xerostomie beitragen konnten.

Bibliographische Beschreibung

Jirsak, Nicole: Klinische Untersuchungen zur Wirkung ionisierender Strahlen auf die Speicheldrüsen bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Ein prospektiver Vergleich zweier Strahlentherapietechniken.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 74 Seiten, 2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Patientengut und Methoden.....	7
2.1	Patientengut.....	7
2.2	Radiotherapie	7
2.2.1	Zielvolumenkonzept.....	8
2.2.2	Zweidimensionale Radiotherapietechnik (2D-RT)	9
2.2.3	Dreidimensionale Radiotherapietechnik (3D-RT)	10
2.2.4	Radio- / Radiochemotherapieschemata.....	12
2.3	Zahnärztliche Begleitmaßnahmen zur Radiotherapie	14
2.4	Methoden	16
2.4.1	Bestimmung der Speichelflussrate.....	16
2.4.2	Bestimmung der Pufferkapazität.....	17
2.4.3	Bestimmung der Anzahl pathogener Mikroorganismen	17
2.4.4	Mundhygieneindizes API und SBI	18
2.4.5	Klassifikation der Mucositis enoralis.....	19
2.4.6	Klassifikation der radiogenen Xerostomie.....	20
2.4.7	Bestimmung der Komplikationswahrscheinlichkeit der Glandula parotis....	21
2.5	Statistik.....	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Patientencharakteristika	24
3.2	Akute und chronische Strahlenfolgen	26
3.3	Speichelflussraten	27
3.4	Pufferkapazität	29
3.5	Bakterientests	30
3.6	Mundhygieneindizes	33
3.7	Dosis-Wirkungs-Kurven	35
4	Diskussion	40
4.1	Radiogene Veränderungen der Speicheldrüsen	40

4.2	Problematik der Speichelrüsenschonung	41
4.3	Compliance der Untersuchung.....	43
4.4	3D-RT verbessert die Speichelflussrate	44
4.5	3D-RT reduziert die Mukositis enoralis	45
4.6	Bedeutung der Mundhygiene für Radiotherapie	47
4.6.1	Mundhygieneindizes API und SBI ohne Bedeutung	48
4.6.2	RT-Methode ohne Einfluss auf Mikroflora des Speichels	50
4.7	Toleranzdosis der Glandula parotis.....	51
5	Schlussfolgerungen	53
6	Zusammenfassung.....	53
7	Literatur.....	55
8	Anlagen	69
9	Thesen	71

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
API	Approximalraum-Plaque-Index
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	clinical target volume
3D-RT	dreidimensionale Konformationsbestrahlung
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
D _{max}	Maximaldosis
DMF	dosismodifizierender Faktor
D _{min}	Minimaldosis
D _{mean}	Mittlere Dosis
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
evtl.	eventuell
FU	Fluorouracil
Gy	Gray
HPV	Humanes-Papilloma-Virus
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IORN	infizierte Osteoradionekrose
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
LM	LYMAN-Modell
max.	maximal
NCI	National Cancer Institute
NTCP	Normalgewebekomplikationswahrscheinlichkeit
MRT	Magnetresonanztomographie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion

PTV	planning target volume
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiotherapy Oncology Group
SBI	Sulkusblutungsindex
Tab.	Tabelle
TD	Toleranzdosis
TNM	Primärtumor – Regionäre Lymphknoten – Fernmetastasen
UICC	Union International Contre le Cancer
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Laut Schätzungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (RKI) aus dem Jahre 2006 erkrankten in Deutschland im Jahr 2002 etwa 430 000 Menschen (circa 220 000 Männer und 210 000 Frauen) an Krebs (Bertz et al. 2006). Allein im Jahre 2002 starben in der Bundesrepublik Deutschland 210 000 Menschen an den Folgen einer Tumorerkrankung, die damit die zweithäufigste Todesursache nach Herz- und Kreislauferkrankungen darstellt. Beim Mundhöhlen-/Rachenkarzinom handelt es sich mit jährlich 7800 Neuerkrankungen im Jahre 2002 um die siebthäufigste Krebsneuerkrankung bei Männern, hingegen stehen bei den Frauen diese Tumoren an fünfzehnter Stelle. Nach ursprünglich stetiger Zunahme der Inzidenz, vor allem bei Männern in früheren Jahren, beobachtet man entgegen der Annahme seit ungefähr einem Jahrzehnt kaum mehr Veränderungen bei beiden Geschlechtern. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen bezüglich der Erkrankungsrate liegt in den meisten westlichen Industrieländern bei 4:1 (Jensen et al. 1990).

Krebserkrankungen des Kopf-Hals-Bereiches umfassen bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle, der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, des Oropharynx, des Larynx-/ Hypopharynx sowie Tumoren der Speicheldrüsen. Der prozentuale Anteil der Mundhöhlenkarzinome an den gesamten Krebserkrankungen variiert geographisch. Während in den westlichen Industrieländern der Anteil bei 1,3 – 5% aller registrierter Malignome liegt, ergeben sich in Asien und China Werte um 5%, in Indonesien 12%, in Thailand 21% und in bestimmten Regionen Indiens sogar 47% (Fröhlich et al. 1992, Pape 1985). Aus den geographisch unterschiedlichen Tumorhäufigkeiten lässt sich schließen, dass Umweltfaktoren eine wichtige pathogenetische Rolle bei der Krebsentstehung spielen könnten. Multiple Auslöser sind bekannt, die bei der Entstehung von malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine Rolle spielen. Dabei zählen vor allem exogene Noxen, wie das Rauchen und hoher Alkoholkonsum zu den Hauptrisikofaktoren (Perkins 2001, Talamini et al. 2002). Bis zu sechsmal häufiger erkranken Raucher an bösartigen Neubildungen des Mundes und des Rachens im Vergleich zu Nichtrauchern, wobei in Kombination mit

Alkohol sich das Risiko weiter dramatisch erhöht (Marshall et al. 1992, Moore 1971). Weitere evidenzbasierte Risikofaktoren sind chronisch-mechanische Reizungen und Entzündungen in der Mundhöhle, z.B. durch schlecht sitzende Zahnprothesen oder scharfkantige Füllungen, eine vernachlässigte Mundhygiene sowie Drogenkonsum, wie beispielsweise mit Marijuana (Maier et al. 1991, Sawyer und Wood 1993). Des Weiteren konnten Viren, wie das humane Papilloma-Virus (HPV) oder das Epstein-Barr-Virus (EBV) als ätiologisch bedeutend für die Karzinomentstehung nachgewiesen werden (Smith et al. 1998, Kamel et al. 2003, Kleist et al. 2004). Zusätzliche berufsbedingte Faktoren, wie das Arbeiten ohne Schutzvorrichtungen in der Farben- und Lackindustrie sowie das Inhalieren von Holzstäuben bei Tischlern wurden als krankheitsbedingend nachgewiesen, so dass einige dieser Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich als Berufskrankheit in der Bundesrepublik Deutschland anerkannt werden (Tisch et al. 1996).

Die Operation, die Radiotherapie und die Chemotherapie sowie deren Kombination gelten heute bei malignen Tumoren der Kopf-Hals-Region als anerkannte Therapiemodalitäten. Dabei spielt die Radiotherapie eine wichtige Rolle. Diese kann in frühen Erkrankungsstadien eine nicht durchführbare Operation gleichwertig ersetzen. Im Falle einer fortgeschrittenen Erkrankung wird sie nach der Operation allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie gegeben (Cooper et al. 2001). Für die lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Stadien III und IV A und B nach UICC gilt dagegen gleich die definitive Radiochemotherapie als die Therapie der ersten Wahl.

Die Risiken einer modernen Bestrahlungsbehandlung sind vergleichsweise gering und schwere Komplikationen selten geworden (Trotti 2000). Trotz moderner onkologischer Therapiekonzepte bleiben die physischen und psychischen Belastungen der Patienten jedoch weiterhin sehr hoch. Die Lebensqualität wird nicht nur durch die operative Behandlung allein, sondern auch durch die primären oder adjuvanten Maßnahmen, wie Chemo- und Radiotherapie beeinträchtigt (Janda et al. 2004; Larson et al. 2003, Huguenin et al. 1999). In vielen Fällen ist jedoch eine Strahlentherapie unausweichlich, da sie nachgewiesenermaßen, vor allem bei den

lokal fortgeschrittenen Tumorstadien zu einer Verhinderung von lokalen und regionären Rezidiven beiträgt.

Die Nebenwirkungen einer Strahlentherapie bei Patienten mit Karzinomen im Kopf- und Halsbereich betreffen prinzipiell alle Gewebe, die unmittelbar im Strahlengang liegen. Als eine häufige und oftmals dosislimitierende akute Frühreaktion bei Radiotherapie bzw. kombinierter Radiochemotherapie ist die Mundschleimhautentzündung, die Mukositis enoralis zu nennen, die mit 86% den häufigsten Auslöser für Behandlungspausen darstellt (Trott et al. 2003, Kaanders et al. 1999). Dabei wird die Lebensqualität des Patienten durch die begleitenden Schmerzen im Mundbereich, die dann auch zu Problemen bei der Nahrungsaufnahme führen, eingeschränkt. Von Bedeutung ist weiterhin, dass ausgeprägte akute Reaktionen der Mundschleimhaut einen negativen Effekt auf Spätfolgen der Bestrahlung haben können. Die natürliche Barrierefunktion des gesunden Schleimhautepithels wird aufgehoben und eine pathogene Mundflora kann sich ausbreiten. Das Risiko zur Entwicklung chronischer Strahlenfolgen, wie Fibrosen der Haut und Schleimhäute, chronische Ulzera, der Geschmacksverlust (Dysgeusie) bis hin zu Nekrosen der Schleimhaut und der Kiefer ist dadurch gegeben (Dörr & Herrmann 2003, Dörr & Hendry 2001).

Zum anderen wird die radiogen ausgelöste Mundtrockenheit, die Xerostomie als eine der bedeutendsten chronischen Folgen nach der Strahlenbehandlung im Kopf-Hals-Bereich angesehen, da Untersuchungen zur Lebensqualität bei diesen Patienten belegen konnten, dass ein hoher Grad an Mundtrockenheit das weitere Leben entscheidend negativ mitbestimmt (Wiltfang et al. 2003). Bei einer ausgeprägten Mundtrockenheit können vor allem trockene, harte und kratzige Speisen nicht mehr oder nur im beschränkten Maße gegessen werden. Auch die Geschmacksempfindung ist bei diesen Patienten vermindert. Außerdem wird bisher angenommen, dass die Xerostomie eine Schlüsselrolle für die Ausprägung weiterer komplizierter Strahlenfolgen, wie die schwer zu therapierende Strahlenkaries sowie die infizierte Osteoradionekrose (IORN) darstellt (Gernhardt et al. 2001, Gernhardt et al. 2003, Grötz et al. 2001). Im direkten Zusammenhang wird die Höhe der Bestrahlungsdosis an den großen und kleinen Kopfspeicheldrüsen zur Speichelflussrate gesehen. Je geringer die applizierte Dosis auf die Speicheldrüsen, desto weniger werden kariöse

Läsionen an den Zahnhartgeweben werden beobachtet (Studer et al. 2004). Die Rate an Zahnextraktionen, Infektionen der Zähne mit den Folgen einer infizierten Osteoradionekrose kann durch die Senkung der radiogenen Karies zweifelfrei erreicht werden (Astreinidou et al. 2004, Attin et al. 1999, Beer et al. 2002).

Die Vermeidung oder Verringerung der Xerostomie und somit die Verbesserung der Lebensqualität durch die Schonung der Speicheldrüsen während der Radiotherapie ist ein wichtiges Forschungsfeld in der radioonkologischen Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren (Lin et al. 2003, Lockhart et al. 1996, Moller et al. 2004). Die bisher evaluierten Ursachen der radiogenen Xerostomie liegen darin begründet, dass die großen und kleinen Speicheldrüsen direkt durch die ionisierende Strahlung geschädigt werden. Prinzipiell können drei verschiedene Strategien zur Schonung der Speicheldrüsen bei einer kurativen Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich verfolgt werden:

1. Erarbeitung eines differenzierten Konzeptes zur Bestrahlung der regionären Lymphknoten analog dem operativen Konzept der subtilen Einteilung der potenziell befallenen Lymphknotenstationen in Abhängigkeit von der anatomisch definierten Lymphdrainage der Primärtumorregion und den bekannten klinischen Daten zum Lymphknotenbefall aus der Kopf-Hals-Chirurgie von Robbins et al. (2002) mit Umsetzung und Prüfung in klinischen Studien der Radioonkologie (Levendag et al. 2004, Nowak et al. 1999, Gregoire et al. 2000).
2. Einsatz chemischer Pharmaka, die die Speichelproduktion anregen, wie z.B. Pilocarpin, sind eingesetzt worden mit dem Ziel, eine bereits eingetretene Xerostomie zu lindern (Lockhart et al. 1996, Gornitzky et al. 2004). Sie haben sich bisher im klinischen Einsatz als wenig effektiv erwiesen (Grötz 2003). Als weitere Möglichkeit steht die Protektion der Speicheldrüsen durch Schutzsubstanzen, wie z. B. Cumarin/Troxetutin-Medikamente zur Verfügung (Grötz et al. 1999). Eine signifikante Protektion gegen die Xerostomie kann auch durch die Strahlenschutzsubstanz Amifostin (Ethyol®) erreicht werden. Das Medikament wirkt radioprotektiv und die Verbesserung der

Speicheldrüsenfunktion ist durch Phase-II-Studien und eine randomisierte Phase-III-Studie belegt (Brizel et al. 2000, Vacha et al. 2003).

3. Mittels modernster Strahlentherapiemethoden, wie die 3D-Konformations-techniken oder die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) können heutzutage die Dosisverteilungen in besonders kritischen Regionen (Risikoorganen) optimiert werden. Dies kann zur Reduktion von Nebenwirkungen, z.B. durch eine bessere Schonung der Speicheldrüsen im Kop-Hals-Bereich genutzt werden (Braaksma et al. 2003, Chao et al. 2001, Eisbruch et al. 1999).

Die Erfolg versprechendste Methode, die Funktion der Speicheldrüsen zu erhalten, ist die der Aussparung dieser aus den Bestrahlungsfeldern. Da die kleinen Speicheldrüsen in der Mund- und Pharynxschleimhaut als ein Teil des zu therapiierenden, mukosalen Zielvolumens anzusehen sind, besteht zumeist keine Möglichkeit der Aussparung aus dem Strahlenfeld. Ebenfalls ist die Schonung der zu den großen Kopfspeicheldrüsen gehörenden Glandulae submandibulares selten so zu verwirklichen, da sie als Teil der Lymphknoten des Levels I anzusehen sind bzw. inmitten des Levels I liegen. Die Glandulae sublinguales können dagegen gelegentlich geschont werden, jedoch ist ihr Anteil an der Gesamtspeichelmenge mit ca. 5% sehr gering (Reuther und Kübler 2002). Da die Ohrspeicheldrüsen, die in den meisten Fällen nicht Teil des Zielvolumens sind und aufgrund ihrer anatomischen Lagebeziehungen zu den Lymphknotenstationen meistens am Rand des Zielvolumens liegen, müssen sich die Hauptbemühungen einer Schonung der Speicheldrüsen während der Radiotherapie auf die Glandulae parotideae konzentrieren. Dies könnte durch die Anwendung moderner, dreidimensionaler (3D)-Bestrahlungstechniken (3D-RT) erreicht werden. Die konsequenterste Weiterentwicklung der 3D-Techniken ist die Technik der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT). Durch sie kann eine Reduzierung der Strahlendosis in gefährdeten Geweben, so z.B. den Speicheldrüsen erzielt werden, was eine Reduktion der Nebenwirkungen zur Folge haben kann (Braaksma et al. 2003, Brizel et al. 2000). Die speziellen technischen Voraussetzungen verhindern derzeitig jedoch ihren flächendeckenden, deutschlandweiten Einsatz (Bogner et al. 2004).

Ziel dieser Untersuchung war es, die Überlegenheit einer eigen, optimierten, modernen 3D-Konformationsbestrahlung (3D-RT) gegenüber der herkömmlichen 2D-Bestrahlungstechnik (2D-RT) mit Blick auf die Verhinderung bzw. Minimierung der Mundtrockenheit, durch die gezielte Aussparung der Glandulae parotideae aus den Bestrahlungsfeldern zu prüfen. Daher war es notwendig, auch die eingestrahlten Dosen (in Gy) an den Glandulae parotideae zu bestimmen. Hierzu wurden spezielle Parameter aus der modernen 3D-Bestrahlungsplanung verwendet. Als biologisches Maß der Aktivität der Speicheldrüsen wurden die Speichelflussraten verwandt, die kontinuierlich während und in regelmäßigen Abständen nach der Radiotherapie abgenommen wurden. Zusätzliche qualitative Parameter des Speichels waren die Pufferkapazität und die Anzahl pathogener Mikroorganismen. Des Weiteren wurde mit üblichen Methoden der Parodontologie die Plaquebildung bei bezahlten Patienten untersucht. Während der Bestrahlung erfolgte die Graduierung der akuten Mundschleimhautentzündung. Zudem wurde prospektiv unter Zuhilfenahme der Daten aller Patienten die Schadenswahrscheinlichkeit der Parotiden mit speziellen radiobiologischen Modellen berechnet. Durch die genauere Ermittlung der radiobiologischen Toleranzdosis (TD) der Parotis steigt auch die Therapiesicherheit der Patienten, da mithilfe exakterer Daten der Volumenbelastung des Risikoorgans auch sicherer der zu erwartende Restspeichelflusses und damit der Grad der Mundtrockenheit bei jedem Patienten vorbestimmt werden kann. Dies ließe dann auch zukünftig auf eine Verbesserung der Strahlenbehandlung von Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region hoffen.

2 Patientengut und Methoden

2.1 Patientengut

In die Auswertung wurden Patienten mit Plattenepithel- oder Adenokarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen, die im Zeitraum von April 2002 bis September 2003 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg behandelt wurden. Ausgewählt wurden Patienten, die nach der Operation eine adjuvante Radiotherapie oder adjuvante Radiochemotherapie oder bei Inoperabilität eine definitive Radiochemotherapie erhielten. Die Untersuchung wurde begonnen, als an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie noch mit einer alten Technik, einer im Wesentlichen auf den Grundsätzen der zweidimensional- geplanten Bestrahlung (2D) angelehnten Methode, therapiert wurde. Im Verlauf der Untersuchung wurde, nach theoretischer Überprüfung der Durchführbarkeit, auf die neue, dreidimensionale Bestrahlung (3D) umgestellt. Insgesamt konnten 32 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden.

Heutzutage gelten die Operation, die Radiotherapie und die Chemotherapie sowie deren Kombination als anerkannte Therapiemodalitäten. Alle Patienten wurden aus den Universitätskliniken und Polikliniken für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie und für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg oder aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Martha-Maria-Krankenhauses Halle-Dölau GmbH zugewiesen. Grundsätzliche Anwendung fanden die klassischen Techniken der Rekonstruktion sowie die enorale und transorale Mikro- und/oder Laserchirurgie, die in den einzelnen Kliniken in unterschiedlicher Weise und Anzahl eingesetzt wurden sowie die üblichen Varianten der Neck dissection der regionären Lymphknoten.

2.2 Radiotherapie

Die verschiedenen Indikationen zur Radiotherapie im Rahmen der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen sind in Tabelle 1 zusammengefasst und

richteten sich nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF).

Tabelle 1. Indikationen der Radiotherapie bei Karzinomen der Kopf-Hals-Region.

Adjuvante Radiotherapie (Niedrig-Risiko-Gruppe oder Ablehnung Chemotherapie)	Adjuvante Radiochemotherapie (Hoch-Risiko-Gruppe)	Definitive Radiochemotherapie
<ul style="list-style-type: none"> • pt1-2 pN0-1 M0 R0-1 • pt3-4 pN0-2 M0 R0-1 	<ul style="list-style-type: none"> • pT3R1 • pT4 • pN2b-3 • extrakapsulärer Lymphknotenbefall 	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Inoperabilität (Funktionalität, Kosmetik)

2.2.1 Zielvolumenkonzept

Zunächst erhielten alle Patienten zur Bestrahlungsplanung eine individuelle Maske aus thermoplastischem Kunststoff zur Fixation des Kopfes, die zur exakten und reproduzierbaren Lagerung während der Bestrahlung diente. Im Anschluss wurde eine Computertomographie (CT) zur Bestrahlungsplanung gefahren. Seitdem Anfang der 1990er Jahre in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg der Computertomograph (Somatom plus®, Firma Siemens Deutschland) zur Bestrahlungsplanung eingeführt wurde, konnte auch für alle Patienten mit einem Kopf-Hals-Karzinom ein CT-Datensatz zur Bestrahlungsplanung generiert werden. Die weitere Bestrahlungsplanung erfolgte zu Beginn jedoch im Wesentlichen nach den Grundsätzen der zweidimensionalen Planung (2D). Erst im weiteren Verlauf wurde diese Methode durch die konsequente Einführung einer neuen, dreidimensionalen Technik (3D) abgelöst. Es standen somit CT-Datensätze von Patienten mit zwei unterschiedlichen Bestrahlungstechniken zur Verfügung. Die CT-Scans wurden mit einer Schichtdicke von 5mm im Abstand von 5mm bis 10 mm angefertigt. Die Konturierung der Zielvolumina erfolgte durch den Arzt. Folgendes Verschreibungskonzept mit Definition der Zielvolumina wurde angewendet (Gauwerky 1975, Landberg 1993): Das klinische Zielvolumen CTV (clinical target volume) wurde definiert als das Volumen, in dem nachweislich

malignes Tumorwachstum stattfindet, und eine Zone um den Tumor, die möglicherweise, jedoch nicht immer nachweisbar, auch von der Erkrankung befallen ist. Das klinische Zielvolumen CTV ist ein rein klinisch-anatomisches Konzept, das durch die diagnostische Bildinformation und einem Interpretationsspielraum des Arztes bestimmt ist. Die tägliche Radiotherapie muss einige Unsicherheitsfaktoren mit einschließen, die vor allem die Lagerung des Patienten sowie eine interne Variation der Organe mit berücksichtigen muss. Die ICRU hat daher einige Empfehlungen zur Generierung eines planning target volume (PTV) erstellt.

Zielvolumen Erster Ordnung (Boostvolumen):

Primärtumorregion und makroskopisch oder pathologisch nachgewiesen befallene Lymphknoten mit einem Sicherheitssaum von 1 cm.

Zielvolumen Zweiter Ordnung (PTV= planning target volume):

Primärtumorregion und befallene sowie pathologisch nachgewiesen, nicht befallene Lymphknoten oder Lymphabstromgebiete mit niedrigem Risiko für eine Metastasierung mit einem Sicherheitssaum von 2 cm.

Neben dem Zielvolumen zweiter Ordnung (PTV) und dem Zielvolumen erster Ordnung (Boost) wurden in jedem Scan die Risikoorgane Rückenmark sowie die rechte und linke Ohrspeicheldrüse konturiert. Die Behandlungsplanung wurde mit dem HELAX TMS Version 3.1 durch einen Medizinphysikexperten erstellt. Für alle Bestrahlungsserien sowie im Summationsplan aller Serien wurden dann Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erstellt.

2.2.2 Zweidimensionale Radiotherapietechnik (2D-RT)

Bei der 2D-Bestrahlungsplanung wird die Berechnung nur in einer für das Zielvolumen repräsentativen Ebene durchgeführt. Die an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in den Jahren 1994–2001 verwendete Technik war eine Stehfeldtechnik bestehend aus Photonensfeldern und Elektronensfeldern unterteilt in zwei Teilserien. In der ersten Serie, die bis zu einer Dosis von 36 Gy lief, umschlossen zwei seitlich opponierende

Photonenfelder (F1, F2) das gesamte PTV, inklusive des Rückenmarkes. In der zweiten Serie wurden diese Stehfelder (F3, F4) von dorsal soweit verkleinert, dass das Rückenmark außerhalb der Photonenfelder lag und die nuchalen Lymphknotengebiete nur durch angrenzende Elektronenfelder (F5, F6) bestrahlt wurden, siehe Abbildung 1 A und B.

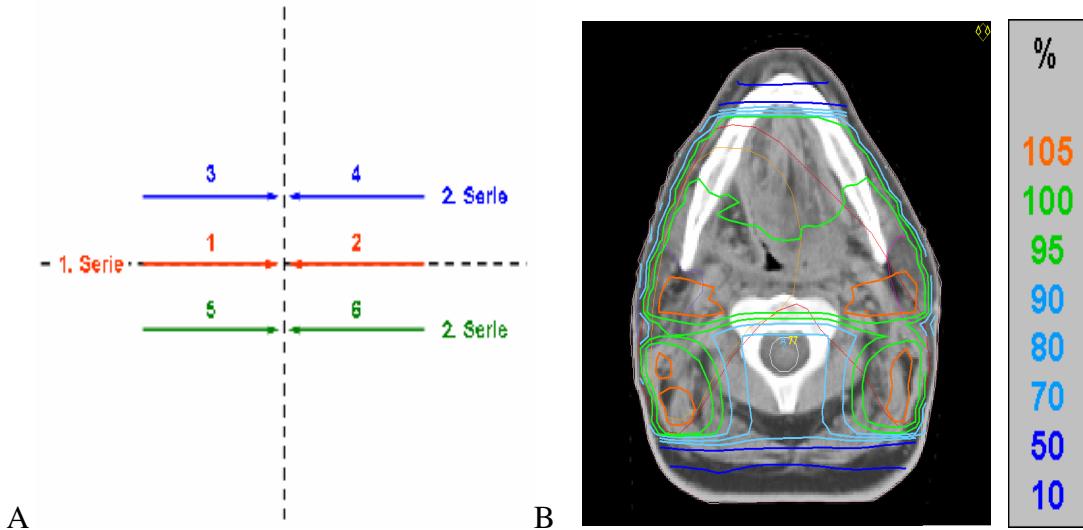


Abbildung 1. Darstellung eines transversalen Isodosenplots eines Patienten mit einem rechtsseitig gelegenen operierten Tonsillenkarzinom. Die Bestrahlung wurde in der adjuvanten Situation durchgeführt. A) Schematische Darstellung der Photonen-/Elektronen-Felder mit der Bestrahlungstechnik (2D-RT) in erster und zweiter Serie bezeichnet mit den Ziffern eins bis sechs. B) Darstellung der Isodosenverteilung.

2.2.3 Dreidimensionale Radiotherapietechnik (3D-RT)

Die Technik der 3D-RT sollte die Vorteile von einer Pendel- und Stehfeldtechnik miteinander kombinieren. Sie wurde als eine komplexe Sieben-Felder-Photonentechnik konzipiert, bei der lediglich die Felder F1, F3 und F4 einen deutlichen Dosisbeitrag im Rückenmark lieferten. Im Feld F2 sorgte ein dorsaler Rückenmarksblock für die Schonung des Risikoorgans. Die Felder F5 und F6 bestrafen lediglich den ventral des Rückenmarks gelegenen PTV-Anteil und das schmale, circa 2 cm breite Pendelfeld lieferte lediglich im Retropharyngealraum einen merklichen Dosisbeitrag, siehe Abbildung 2A und 2B. Die Radiatio der Lymphabstromgebiete der Level IV und der Supraklavikularregionen beidseits

wurden aus einem ventralen Stehfeld mit Stellung eines Mittelblocks zur Abschirmung von Larynx und Rückenmark geplant (nicht dargestellt).

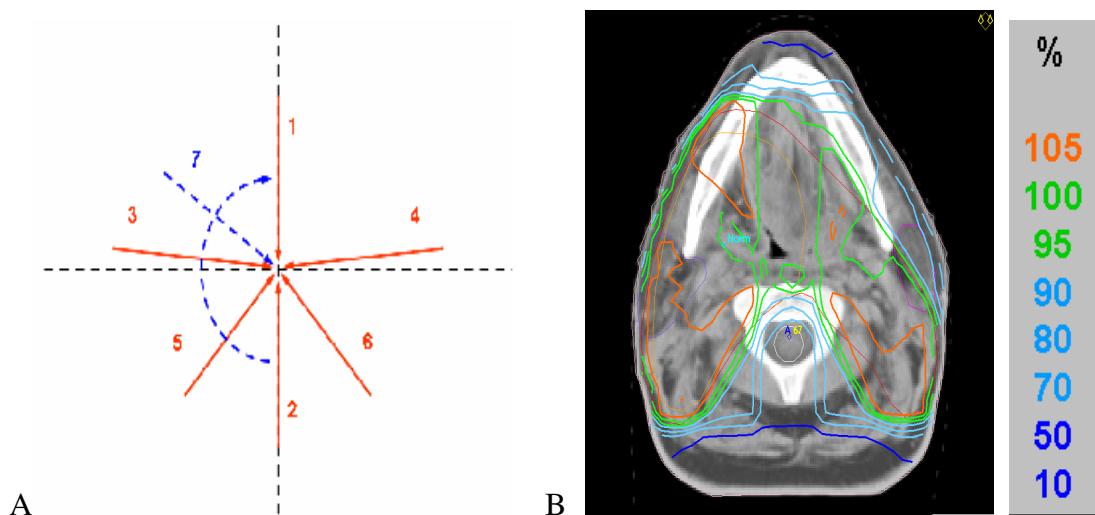


Abbildung 2. Darstellung eines transversalen Isodosenplots eines Patienten mit einem rechtsseitig gelegenen, operierten Tonsillenkarzinom. Die Bestrahlung wurde in der adjuvanten Situation durchgeführt. A) Schematische Darstellung der Felder bezeichnet mit den Ziffern eins bis sieben. B) Isodosenplot der 3D-CRT als kombinierte Photonemehrfelder- / Pendeltechnik.

Für die Boostserie, die in der überwiegenden Mehrzahl bis zu einer Dosis von 14 Gy eingestrahl wurde, wurde zumeist ein für alle Techniken gemeinsamer Bestrahlungsplan mit vier Feldern erstellt, in dem die eine, in diesem Beispiel die linke kontralaterale Glandula parotis, komplett aus den Bestrahlungsfeldern heraus gehalten wurde, siehe Abbildung 3.

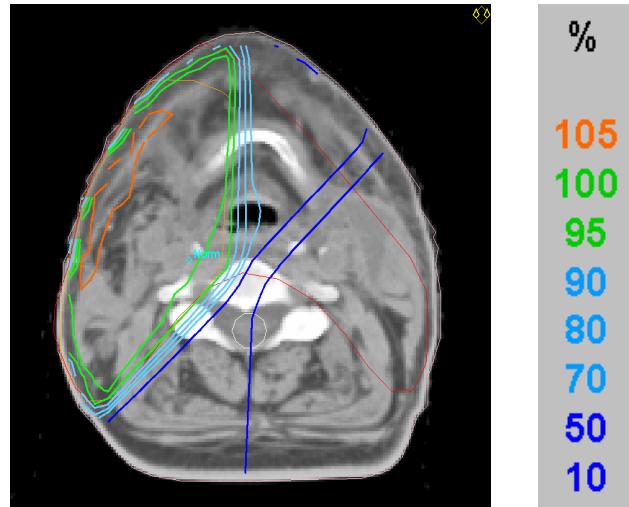


Abbildung 3. Isodosenplot der Boost-Technik bestehend aus vier Feldern.

2.2.4 Radio- / Radiochemotherapieschemata

Bei allen oben genannten Patienten kamen zwei verschiedene Radiotherapieschemata zur Anwendung. Unterschieden wurde zwischen der Radiotherapie in der Adjuvanzsituation oder der Primärsituation.

Radiotherapieschema in der Adjuvanzsituation

Eine adjuvante Radio- oder simultane Radiochemotherapie schloss das ehemalige Primärtumorgebiet und den beidseitigen zervikalen Lymphabfluss ein. Darauf wurde täglich eine Fraktion, fünfmal wöchentlich mit einer Einzeldosis von 2 Gy bis zu einer Dosis von 50 Gy bestrahlt. Im Anschluss erfolgte die Bestrahlung des Boostvolumens, welches nur das ehemalige Tumorbett und die tumorbefallenen Lymphknotenregionen umfasste, wobei ebenfalls einmal täglich mit einer Einzeldosis von 2 Gy fünfmal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 64 Gy therapiert wurde, siehe im Anhang Abbildung 1.

Radiotherapieschema in der Primärsituation

Lag primär eine Inoperabilität, wegen der Tumorausdehnung oder aus Gründen der Funktionalität und Kosmetik, vor oder wurde lediglich eine R2-Resektion

durchgeführt, erhielten die Patienten eine definitive Radiochemotherapie mit einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie im Concomitant-Boost-Verfahren. Es wurde zunächst die Primärtumorregion und die beidseitigen zervikalen Lymphabflusswege normfraktioniert, einmal täglich mit 1,8 Gy, fünfmal wöchentlich bis zu einer Dosis von 25,2 Gy bestrahlt. Danach erfolgte die Umstellung auf eine zweimal tägliche Fraktionierung, wobei die morgendliche Dosis weiterhin 1,8 Gy betrug und abends im Mindestabstand von 6 Stunden mit einer Einzeldosis von 1,6 Gy lediglich das makroskopisch befallene Tumorvolumen (Boostvolumen) therapiert wurde, siehe im Anhang Abbildung 2.

Die Angaben der Dosierung im Rahmen der jeweiligen Radiotherapie entsprachen dem ICRU-Report 50 auf einen repräsentativ im Zielvolumen gelegten Referenzpunkt (Landberg 1993). Angestrebt wurde eine Maximaldosis (Dmax), welche die Referenzdosis nicht um 7% überschreitet und eine das Zielvolumen vollständig umschließende minimale Dosis (Dmin), die die Referenzdosis um nicht mehr als 5% unterschreitet. Alle Patienten wurden mittels isozentrischer Techniken am Linearbeschleuniger Primus® der Firma Siemens Deutschland bestrahlt.

Chemotherapie in der Adjuvanzsituation

Zur Bestrahlung wurde am ersten bis fünften und 29. bis 33. Tag der Behandlung eine Chemotherapie mit Cisplatin 20mg/m²/ Körperoberfläche/ Tag als 30 Minuten Kurzinfusion und 5-Fluorouracil (5-FU) 600mg pro m² Körperoberfläche pro Tag als 120 Stunden Dauerinfusion gegeben, siehe im Anhang Abbildung 2.

Chemotherapie in der primären Therapiesituation

Simultan erhielten die Patienten eine Chemotherapie mit Cisplatin 40 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1, 8, 15, 22, 29 und eventuell 36 als 30 Minuten Kurzinfusion und Mitomycin C in der Dosierung von 10 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 als 60 Minuten Kurzinfusion.

2.3 Zahnärztliche Begleitmaßnahmen zur Radiotherapie

Vor Beginn der Radiotherapie wurde bei allen Patienten eine Zahnsanierung mit dem Ziel, die Gefahr für infektiöse Komplikationen zu minimieren, durchgeführt. Die enorale prätherapeutische Sanierung lehnte sich an eine gemeinsame wissenschaftliche Stellungnahme für die „Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung“ aus dem Jahre 2002 der DGZMK und der DEGRO an (Grötz 2003).

Maßnahmen prae radiationem

Obligat war die prae radiationem eingeleitete Zahnsanierung sowie die Ausschaltung anderer pathologischer Mundhöhlenbefunde. Diese Maßnahmen umfassten:

- professionelle Zahnreinigung mit Mundhygienetraining
- konservierende Therapie erhaltungswürdiger Zähne
- prothetische Korrekturen
- Extraktion von avitalen, fortgeschrittenen parodontal geschädigten, kariös zerstörten oder teilrezipierten Zähnen mit dem Risiko einer Schlupfwinkelinfektion
- Chirurgische Korrekturen an Mukosa und Knochen

Daraus resultierten vier spezifische Behandlungskonzepte: Bei zahnlosen Patienten ohne enorale Weichteil-Knochen-Wunden bedurfte es keiner weiteren Vorbehandlung, wenn festgestellt wurde, dass keine rezipierten Zähne mehr vorhanden waren. Die Indikation zur Totalsanierung wurde gestellt bei Patienten mit konservierend nicht sanierbarem Status. Patienten mit konservierend therapiertbarer Karies und Sondierungstiefen bis zu 3 mm wurden einer zurückhaltenden, selektiven Zahnentfernung zugeführt. Eine Zahnektomie war nicht indiziert bei Patienten, die keine kariösen Läsionen aufwiesen und die über eine sehr gute Mundhygiene verfügten.

Maßnahmen intra radiationem

In dieser Phase waren lediglich konventionelle Mundhygienemaßnahmen von großer Bedeutung. Bei den untersuchten Patienten wurden jedoch noch keine, von der DGZMK empfohlenen Fluoridierungsschienen eingesetzt.

Maßnahmen post radiationem

Die periradiotherapeutischen Maßnahmen wurden auch nach der Radiotherapie kontinuierlich weitergeführt. Dental- oder implantatgetragener Zahnersatz sowie Totalprothesen konnten frühestens sechs Wochen nach Abklingen der Mukositis wieder eingegliedert werden.

Anwendung von Mundspülösungen

Während des Bestrahlungszeitraumes wurden den Patienten als Begleitmaßnahme Mundspülösungen in Form von Dexpanthenollösung (5%), Antimykotikumlösung (Amphomoronal®) in Standardrezeptur oder in Einzelfällen auch Chlorhexetidinlösung ebenfalls in Standardrezeptur verabreicht. Die Spülungen sollten vier bis sechs Mal täglich erfolgen. Zusätzlich wurde begleitend empfohlen mit Salbei- oder Kamillentee den Mund zu spülen.

Anwendung von Analgetika und Antibiotika

Analgetika wurden bei einem Mukositis-Grad 2 und 3 nach dem WHO-Stufenschema verabreicht. Es kamen Arzneimittel der WHO-Klasse I (Novalgin®) als Tropfen allein oder in Kombination mit Substanzen der WHO-Klasse II (Combaren®) oder auch in Kombination mit transdermalen Morphingaben in Pflasterform (Durogesic®, Temgesic®) der WHO-Klasse III zur Anwendung. Zusätzlich wurden Antazida mit Lokalanästhetikumzusatz (Tepilta®) zur Spülung verabreicht. Es wurden keine prophylaktischen Antibiosen verabreicht. Erst im Falle einer superinfizierten Mukopharyngitis wurde eine Breitbandantibiose mit Ciprofloxacin (Cibrobay®) und Metronidazol (Clont®) eingesetzt.

2.4 Methoden

2.4.1 Bestimmung der Speichelflussrate

Im Rahmen der Speicheluntersuchung wurde von allen Patienten die stimulierte Speichelflussrate (Reizspeichelmenge) ermittelt. Zum Ausschluss möglicher zirkadianer Einflüsse wurden die Messungen immer zwischen acht Uhr und zwölf Uhr des jeweiligen Tages durchgeführt. Außerdem wurden die Patienten gebeten eine Stunde vor Beginn der Speichelabnahme nichts zu essen und zu trinken und keine Mundhygiene zu betreiben. Die Stimulation der Speichelproduktion wurde durch Kauen auf einer geschmacksneutralen Parafinkapsel (Firma Ivoclar Vivadent®) erreicht. Unmittelbar vor Beginn der Testung wurden die Patienten gebeten jeglichen Speichel, der sich noch in der Mundhöhle befindet, auszuspucken. Danach wurde in einer Zeitspanne von genau fünf Minuten die stimulierte Speichelflussrate durch Kauen auf der Parafinkapsel bestimmt. Durch Aufziehen auf eine kalibrierte 5 ml Einwegspritze wurde die in fünf Minuten produzierte Speichelmenge in ml bestimmt. Nach Teilung durch fünf erhielt man die stimulierte Speichelflussrate in Milliliter pro Minute (ml/min).

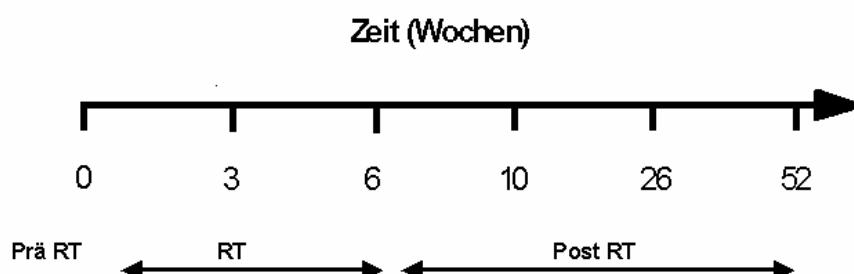


Abbildung 4. Abnahmezeitpunkte vor, während und nach Abschluss der Radiotherapie (RT) in Wochen. RT: Radiotherapie; Prä RT: vor Radiotherapie; post RT: nach Beendigung der Radiotherapie.

Der in dieser Zeitspanne produzierte Speichel wurde in einem Messbecher gesammelt. Abnahmezeitpunkte für die Messung des Speichels waren vor Beginn der Radiotherapie, während der Radiatio (drei- Wochen-Wert) sowie nach Abschluss der Radiotherapie (sechs-Wochen-Wert). Zusätzlich erfolgte die Abnahme vier Wochen (zehn-Wochen-Wert), sechs Monate (26-Wochen-Wert) und zwölf Monate (52-

Wochen-Wert) nach Abschluss der Bestrahlung. Die Abnahmezeitpunkte zeigt Abbildung 4.

2.4.2 Bestimmung der Pufferkapazität

Die Bestimmung der Pufferkapazität erfolgte mit Hilfe eines Indikatorpapierstreifens (CRT® buffer, Firma Ivoclar Vivadent). Damit konnte eine Beurteilung der Puffersysteme des Speichels bestehend aus dem Bicarbonat- und dem Phosphatpuffer erfolgen. Der Indikatorstreifen wurde mit einem Tropfen Speichel benetzt. Nach einer Zeitspanne von fünf Minuten konnte das Ergebnis mittels Farbumschlag durch Vergleichen mit einem Auswertungsmuster ermittelt werden. Dabei erfolgte eine Einteilung in eine hohe, mittlere und niedrige Pufferkapazität, Abbildung 5.

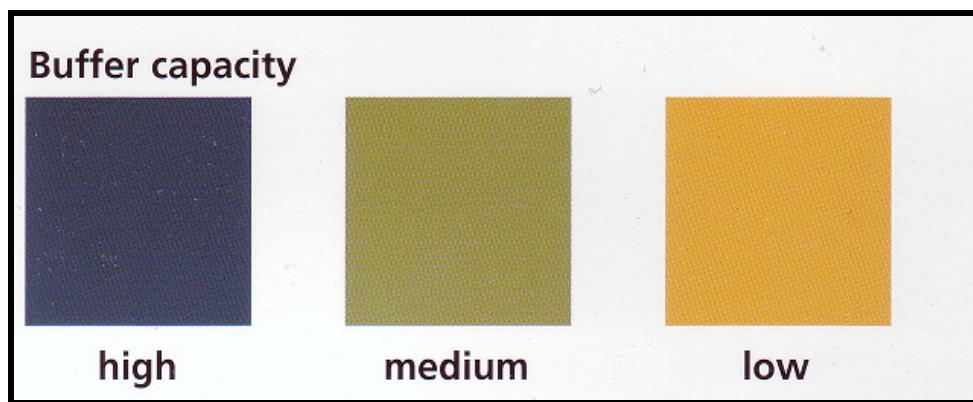


Abbildung 5. Auswertungsmuster für die Bestimmung der Pufferkapazität (Quelle: Ivoclar Vivadent, Packungsinhalt CRT® buffer).

2.4.3 Bestimmung der Anzahl pathogener Mikroorganismen

Als Hauptverursacher der Karies gilt das Bakterium Streptokokkus mutans und als Sekundärerreger das Lactobacillus-Bakterium. Der bei diesem Testverfahren verwendete CRT® bacteria der Firma Ivoclar Vivadent beinhaltete vorgefertigte Proberöhrchen, die auf der einen Seite mit einem Nährbodenmedium für Streptokokkus mutans und auf der anderen Seite einen Nährboden für Lactobacillus versehen waren. Des Weiteren benötigte man eine Natriumhydrogenkarbonattablette, die als Katalysator fungierte. Unmittelbar vor Beginn der Messung wurde eine sich auf den Nährböden befindliche Kunststofffolie, die zum Schutz vor frühzeitiger

Kontamination diente, abgezogen. Als nächstes erfolgte die Benetzung der Nährböden mit dem auf die Spritze aufgezogenen Speichel ohne mit der Spritze selbst den Boden zu berühren. Nach Abtropfen der Überschüsse wurde dem Proberöhrchen die Natriumhydrogencarbonattablette zugesetzt und dieses anschließend für 48 Stunden in einen Brutschrank (Cultura®, Ivoclar Vivadent) bei einer Temperatur von 37 Grad Celsius bebrütet. Durch Vergleichen mit einem Auswertungsmuster konnte die nach Herstellervorschrift vorgegebene Einteilung eines hohen oder eines niedrigen Kariesrisikos mit einer Bakterienanzahl von mehr als 1.000.000 oder von weniger als 10.000 Bakterien erfolgen, siehe Abbildung 6.

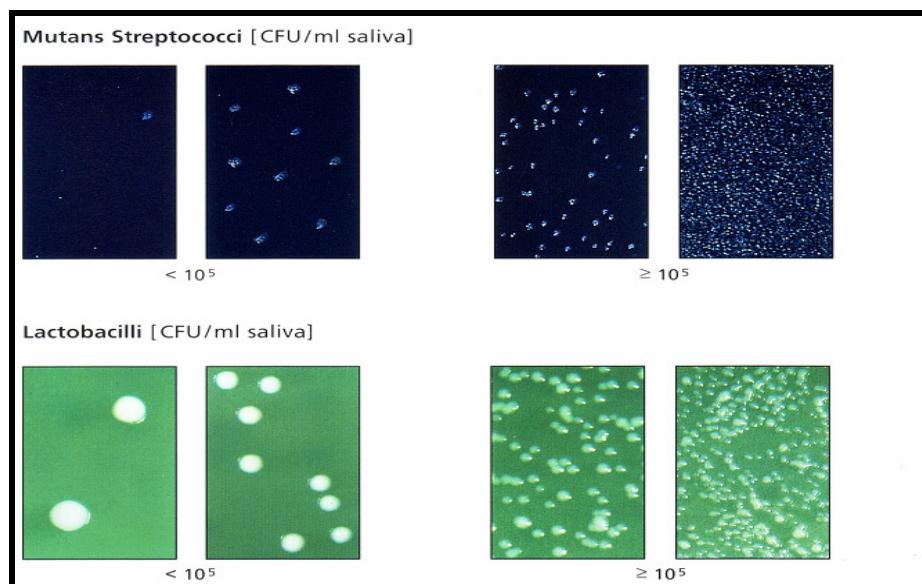


Abbildung 6. Auswertungsmuster für die Bestimmung der Bakterienzahl (Quelle: Ivoclar Vivadent, Packungsinhalt CRT® bacteria)

2.4.4 Mundhygieneindizes API und SBI

Zur objektiven Erfassung der Mundgesundheit und des Plaquebefalles wurde während der oben genannten Zeitpunkte zur Speichelabnahme der modifizierte Approximalraum-Plaque-Index (API) und der modifizierte Sulcus-Blutungs-Index (SBI) bei Patienten mit Restbezahlung nach Lange et al. (1977) durchgeführt. Beim API wurde nach dem Sichtbarmachen der Plaque mit Hilfe eines Plaquerelevators (Mira-2-Ton) in einer Ja/Nein- Entscheidung beurteilt, ob im Approximalraum Plaque vorhanden war. Die Beurteilung erfolgte im ersten und dritten Quadranten

jeweils von palatinal/ lingual und im zweiten und vierten Quadranten von buccal. Die Angabe des Index ist in Prozent und lässt sich anhand folgender Formel ermitteln:

$$\text{API} = \frac{\text{Summe der positiven Plaquemessungen}}{\text{Summe der Approximalraum - Messpunkte}} \times 100$$

Ein API-Wert von kleiner als 25% entspricht dem einer optimalen Mundhygiene. Bei einer guten Mundhygiene finden sich die Werte in einem Bereich von 25%–39%. Die Mundhygiene wird als mäßig eingestuft bei API-Werten von 40%– 69% und gilt als unzureichend bei einem API im Bereich von 70%–100%.

Bei der Bestimmung des Sulkus-Blutungs-Index wird der Sulkusbereich jeweils mesial und distal trichterartig ohne Druck, im ersten und dritten Quadranten von buccal und im zweiten und vierten Quadranten von palatinal bzw. lingual, sondiert. In einer Ja/ Nein -Entscheidung wird das Vorhandensein einer Blutung bewertet (Mühlemann & Son 1971). Die Angabe erfolgt ebenfalls in Prozent und liegt der folgenden Formel zugrunde:

$$\text{SBI} = \frac{\text{Summe der positiven Sondierungsblutungen}}{\text{Summe der Messpunkte}} \times 100$$

SBI-Werte von weniger als 10% korrelieren mit der klinischen Normalität der äußeren Gingivaanteile. Werte zwischen 10% und 20% entsprechen einer schwächeren Zahnfleischentzündung. Liegen die SBI-Werte in einem Bereich von 20%– 50%, so besteht bereits eine mittelstarke Zahnfleischentzündung, die einer intensiven Behandlung bedarf. Werte von über 50% sprechen für eine starke und generalisierte Entzündung des Parodontiums, die einer dringenden Behandlung bedarf.

2.4.5 Klassifikation der Mucositis enoralis

Wenn eine Gewebereaktion während der Strahlenbehandlung bis spätestens 90 Tage nach Therapiebeginn einsetzt, wird diese als eine akute Reaktion bezeichnet.

Während der Bestrahlung wurden alle Patienten einmal wöchentlich HNO-spiegelbefundlich untersucht. Insbesondere die radiogene Mucositis enoralis aber auch die Pharyngitis, das Erythem sowie die hämatologischen Parameter, wie z.B. das Hämoglobin, die Leukozytenanzahl und die Thrombozytenanzahl wurde anhand der NCI-CTC-Klassifikation durch einen untersuchenden Arzt (Dr. med. Th. Kuhnt, Universitätsklinik für Strahlentherapie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) beurteilt. Es wurde die fünf Schweregrade unterscheidende CTC-Klassifikation des NCI Version 2.0 der Akutreaktionen (CTC-Grade 0–4) verwendet, siehe im Anhang Tabelle1 (Seegenschmiedt 1998). Dabei klassifizieren der Grad 0 keine Reaktion und der Grad 4 eine lebensbedrohliche Nebenwirkung.

2.4.6 Klassifikation der radiogenen Xerostomie

Eine Reaktion wird hingegen als chronisch ausgewiesen, wenn zum ersten Auftreten ein Zeitraum von 90 Tagen nach Therapieabschluss überschritten wurde (Seegenschmiedt 1993). In seltenen Fällen können direkte Übergänge von akuten in chronische Schädigungen beobachtet werden, die als „consequential late effects“ bezeichnet werden. Die Klassifikation chronischer Strahlenfolgen beruht auf den von der WHO und der Radiotherapy Oncology Group (RTOG) vorgeschlagenen Einteilung (LENT SOMA 1995). Eine chronische Schädigung wird gekennzeichnet durch längere, progredientere Verläufe ohne Spontanheilung. Sie beruht auf einer Kapillarschädigung und dem Verlust regenerationsfähiger, ausdifferenzierter Funktionszellen eines Organs. Registriert wurde der Grad der Xerostomie und des zervikalen Lymphödems durch einen Untersucher im Abstand von 6 Monaten. Ausgewertet wurden die Daten zum Zeitpunkt zwölf Monate nach Abschluss der Strahlentherapie.

Die sialometrische Bestimmung der Speichelflussrate ist das einzige objektive Verfahren zum Nachweis einer bestehenden Hyposalivation, der Ursache der Xerostomie. Die Speichelflussmessung liefert Volumenwerte pro Zeiteinheit. In der Literatur ist ml/min oder ml/5min als Einheit gebräuchlich und fordert eine Einteilung in Referenzbereiche, um die verminderten Fließraten von normalen Fließraten abzugrenzen. In der internationalen Fachliteratur werden unterschiedliche

Werte für normale Speichelflussraten sowie für verminderte oder erhöhte Flussraten angegeben. Die auffälligen Schwankungen dieser Werte sind unter Berücksichtigung verschiedener biologischer Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, psychischer Zustand, Hydratationsgrad, biologischer Rhythmus, Drüsengröße, Lichtexposition verständlich. Nur unter Einhaltung einer Reihe von standardisierten Bedingungen bei sialometrischen Untersuchungen können reproduzierbare Daten geliefert werden. Offensichtlich muss hierbei nicht nur die breite interindividuelle Variabilität, sondern auch die intraindividuelle Schwankung der Speichelflussrate, berücksichtigt werden. Ausführungen zur Bestimmung siehe Kapitel 2.4.1.

In Anlehnung an Stratmann & Mokrys (2000) werden für Erwachsene zwischen 18 bis 70 Jahre die folgenden Referenzbereiche für vier verschiedene Fließratengruppen vorgeschlagen, Tabelle 2.

Tabelle 2. Referenzbereiche der Speichelflussraten und Einteilung in vier Gruppen nach Stratmann und Mokrys (2000)

	Ruhespeichel	stimulierter Speichel
Hypersalivation	> 1 ml/min	> 3,5 ml/min
Normosalivation	0,25 – 1 ml/min	1,0 – 3,5 ml/min
Hyposalivation	0,1 – 0,25 ml/min	0,5 – 0,1 ml/min
Xerostomie	< 0,1 ml/min	< 0,5 ml/min

Auf diese chronischen Folgen wurden die Patienten im Abstand von sechs Monaten untersucht. In der Untersuchung ausgewertet wurden die Daten zum Zeitpunkt zwölf Monate nach Abschluss der Strahlentherapie.

2.4.7 Bestimmung der Komplikationswahrscheinlichkeit der Glandula parotis

Anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVHs), die regelhaft während einer CT-Planung erstellt werden, wurden das Dosismaximum (D_{max}), das Dosisminimum (D_{min}) und der Dosismittelwert (D_{mean}) in Gy der rechten und linken Parotis getrennt voneinander für die Gesamtbehandlung bestimmt. Im Anschluss wurden die beiden Mittelwerte halbiert und der Wert als die mittlere Parotisdosis (D_{mean}- Parotis

in Gy) jedes Patienten definiert. Die Bestimmung einer Normalgewebe-komplikationswahrscheinlichkeit (NTCP) nach Einwirkung von ionisierenden Strahlen setzt die Kenntnis von Dosis-Wirkungs-Parametern für das geschädigte Organ voraus. Da die in der Literatur angegebenen Daten für die Ohrspeicheldrüse von Roesnik et al. (2001) und auch von Eisbruch et al. (2003a) bisher stark variierten, wurde versucht, an Hand der eigenen Daten auf der Basis des LYMAN-Modells und nach Modifikation mit dem „mean dose“-Modell mit Hilfe der Maximum-Likelihood-Schätzung die Dosis-Wirkungs-Parameter zu bestimmen (Gerlach et al. 2005).

Das LYMAN-Modell (1989) wird allgemein durch 3 Dosiswirkungsparameter (m, TD50, n) charakterisiert. Setzt man den volumenabhängigen Parameter n=1, so lässt sich das Modell wie folgt modifizieren:

„Mean dose“ – Modell (Spezialfall des LYMAN Modells) (Lyman und Wolbarst 1989):

$$\text{NTCP} = \frac{1/m * [(D_{\text{mean}} - TD50_{\text{mean}}) / TD50_{\text{mean}}]}{1/\sqrt{2\pi} * \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-x^2/2) dx}$$

mit

$$D_{\text{mean}} = \left(\sum_i v_i * D_i^{1/n} \right)^n$$

Die D_{mean} definiert die mittlere Parotisdosis $TD50_{\text{mean}}$, bei welcher der NTCP-Wert = 50% beträgt, wenn das gesamte Organ homogen bestrahlt wird und m, den Anstieg der Funktion bei $TD50_{\text{mean}}$. Das v_i stellt das Relativvolumen jedes Dosisintervalls D_i im differentiellen Dosis-Volumen-Histogramm dar. Die Schätzung der beiden noch in dem Modell enthaltenen Parameter m und $TD50_{\text{mean}}$ erfolgt durch die Bestimmung des Maximums der:

Log-Likelihood-Funktion:

$$LL = \sum_{i=1}^N \{ e p_i * \ln[NTCP_i(m, TD50_{\text{mean}}(V=1))] + (1 - e p_i) * \ln[1 - NTCP_i(m, TD50_{\text{mean}}(V=1))] \}$$

für binäre Verteilungen auf der Basis der NELDER-MEAD-Simplexmethode. N beschreibt die Anzahl der untersuchten Patienten und ep den biologischen Endpunkt (Schaden „ja“: $epi = 1$, Schaden „nein“: $epi = 0$). Da nur stets die Gesamtspeichelmenge gemessen werden konnte, wurden die aus den DVHs der rechten und linken Parotiden ermittelten D_{mean} -Werte halbiert und zur Berechnung verwendet. Die Bestimmung der Konfidenzintervalle wurde mit dem Profile-Likelihood-Verfahren durchgeführt. Als die strahlentherapeutisch verursachte Komplikation (ep) wurde entsprechend der WHO-Klassifikation eine posttherapeutische Speichelreduktion auf $\leq 25\%$ im Vergleich zur Ausgangsspeichelflussrate vor Bestrahlung betrachtet. Als posttherapeutischer Untersuchungszeitpunkt wurde der Wert vier Wochen nach Abschluss der Radiotherapie gewählt.

2.5 Statistik

Zur Auswertung wurde das Statistik-Programm SPSS for Windows 10.0 verwendet. Aufgrund der Fragestellung kamen im Wesentlichen deskriptive Verfahren zur Anwendung. Als signifikant verschieden wurde ein p-Wert $< 0,05$ angesehen. Die Untersuchung wurde für alle Patienten prospektiv begonnen. Im Verlauf wurde die 3D-Konformationstechnik entwickelt, die bei allen weiteren Patienten Anwendung fand. Ein randomisierter Vergleich erfolgte aus ethischen Gründen nicht.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Die Patientenverteilung in den beiden Gruppen entsprach einem Verhältnis von ungefähr eins zu zwei. In die Gruppe 2D-RT konnten zehn von 32 Patienten (31%) und in der Gruppe 3D-RT 22 von 32 Patienten (69%) eingeschlossen werden. Die weiteren Patientencharakteristika waren im gleichen Verhältnis äquivalent verteilt, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3. Wichtige Patientencharakteristika der beiden Gruppen 2D-RT mit 10 Patienten und 3D-RT mit 22 Patienten.

	2D-RT n=10	3D-RT n=22
Alter (Jahre)		
Spanne	41–74	44–68
Median	59,7	55,5
Geschlecht		
Frauen	2	5
Männer	8	17
Primärtumorsitz		
Mundhöhle	3	6
Oropharynx	5	8
Larynx	2	4
Hypopharynx	0	2
Speicheldrüse	0	1
CUP	0	1
Histologie		
Plattenepithelkarzinom	10	21
Adenokarzinom	0	1
Grading		
G1	0	2
G2	5	10
G3	5	10
Therapieschema		
Adjuvante Radiotherapie	8	20
Definitive Radiotherapie	2	2
mit Simultaner Chemotherapie	6	8

Bei der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Patienten wurden die Primärtumorregion und die beidseitigen zervikalen einschließlich der supraklavikulären Lymphabstromgebiete bestrahlt. Lediglich ein Patient erhielt

wegen eines Parotiskarzinoms eine zervikal einseitige Radiotherapie. Die bestrahlten Volumina lagen im PTV im Mittel bei $1133 \pm 391 \text{ cm}^3$ (Spanne von 291 bis 1872 cm^3) und im Boost im Mittel bei $413 \pm 209 \text{ cm}^3$ (Spanne 134 bis 925 cm^3). Das Volumen beider Parotiden betrug im Mittel $29,9 \pm 11,7 \text{ cm}^3$. Es traten keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Volumina in beiden Gruppen auf. Die Abbildung 7 und 8 geben die Dosisverteilung anhand eines Beispielplanes wieder. Insbesondere die Schonung der kontralateralen Parotis gelingt mit der 3D-RT gut.

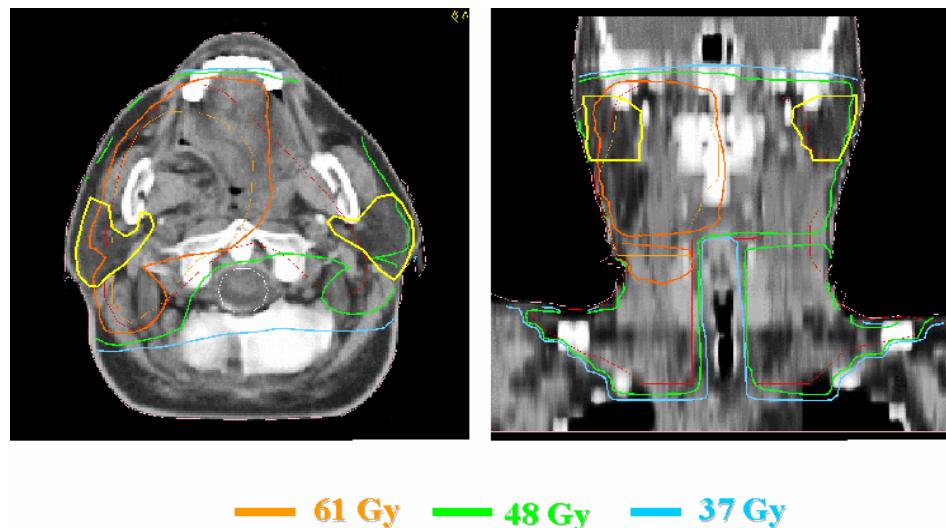


Abbildung 7. CT-Planung eines Oropharynxkarzinoms nach der 2D-RT-Methode mit Markierung der Parotiden (gelbe Linie). Links axialer Scan, rechts coronare Rekonstruktion. Keine Schonung der Parotiden möglich.

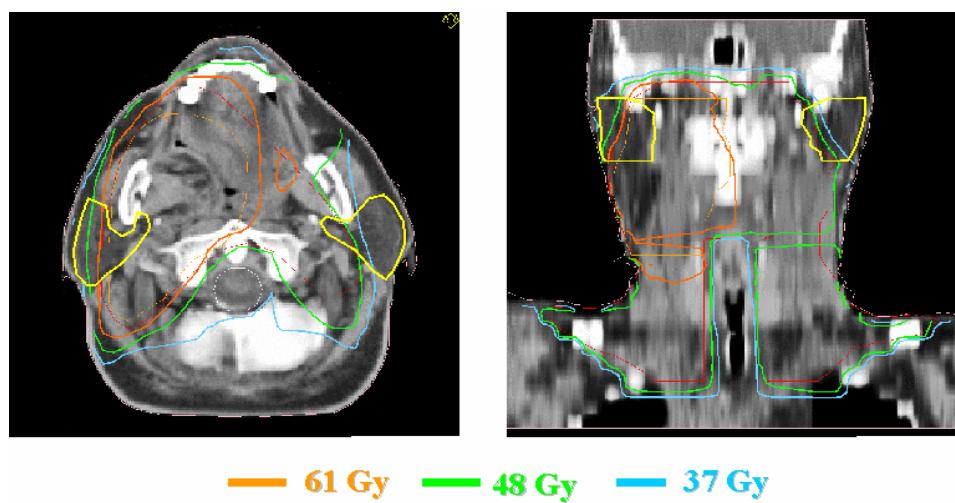


Abbildung 8. CT-Planung eines Oropharynxkarzinoms nach der 3D-RT-Methode mit Markierung beider Parotiden (gelbe Linie). Links axialer Scan, rechts coronare Rekonstruktion. Weitgehende Schonung der kontralateralen Parotis, nur Schonung des lateralen Anteils der ipsilateralen Parotis möglich.

3.2 Akute und chronische Strahlenfolgen

Die Klassifikation akuter Nebenwirkungen im Bestrahlungsgebiet sollte zum Vergleich möglicher Unterschiede der Volumenbelastung an den Mundschleimhäuten beider Techniken herangezogen werden. Ermittelt wurden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen der Mukositis, der Pharyngitis und des lokalen Erythems in ihrem stärksten Schweregrad. Signifikant unterschiedlich war die Rate an Mukositiden, wobei mehr Patienten der Gruppe 3D-RT eine leichte Mukositis Grad 2 im Vergleich zur Gruppe mit 2D-RT aufwiesen (3D-RT vs. 2D-RT mit 68% vs. 10%, $p<0,05$). Ebenso war die Anzahl von Grad-3-Mukositiden bei Patienten in der Gruppe mit 3D-RT geringer (3D-RT vs. 2D-RT mit 32% vs. 90%, $p=0,002$). Ebenfalls signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen war die Ausprägung der Dysphagie Grad 2 (3D-RT vs. 2D-RT mit 86% vs. 30%, $p < 0,05$) und Grad 3 (3D-RT vs. 2D-RT mit 14% vs. 70%; $p=0,003$). Nicht zueinander verschieden in beiden Gruppen belief sich die Anzahl der Erytheme vom Grad 2 und 3, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4. Akute Strahlenfolgen der Radiotherapie. Die Einteilung wurde anhand der CTC-Kriterien des NCI Version 2.0 vorgenommen.

CTC-Grad (G)	2D-RT n=10	3D-RT n=22	p – Wert
Mukositis			
G2	1/10	15/22	0,002
G3	9/10	7/22	
Erythema			0,73
G1	0/10	1/22	
G2	8/10	18/22	
G3	2/10	3/22	
Dysphagie			0,003
G2	3/10	19/22	
G3	7/10	3/22	

Ein Jahr post radiationem wurden die Patienten auf chronische Strahlenfolgen untersucht. Es konnten sieben von zehn (70%) Patienten in der Gruppe mit 2D-RT und 14 von 22 (64%) Patienten in der Gruppe mit 3D-RT nachuntersucht werden. Nur als tendenziell zu beobachtendes Ereignis wiesen Patienten, die mit der neuen

3D-RT behandelt wurden geringfügig weniger Lymphödeme auf, als die Patienten, die mit 2D-RT behandelt wurden (Grad 0 = kein Lymphödem mit 3D-RT vs. 2D-RT mit 43% vs. 71%, $p=0,09$). Die Grade an Xerostomien waren in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant voneinander verschieden ($p=0,57$), siehe Tabelle 5.

Tabelle 5. Chronische Strahlenfolgen nach Radiotherapie. Die Einteilung der chronischen Strahlenfolgen wurde nach LENT SOMA-Skala der RTOG zwölf Monate nach Therapie vorgenommen.

RTOG-Grad (12 Monate nach Radiotherapie)	Patientenanzahl Gruppe mit 2D-RT n=7	Patientenanzahl Gruppe mit 3D-RT n=14	p – Wert
Xerostomie			0,57
G0	2/7	4/14	
G1	0/7	3/14	
G2	4/7	5/14	
G3	1/7	2/14	
Lymphödem			0,09
G0	3/7	10/14	
G1	0/7	2/14	
G2	4/7	2/14	

3.3 Speichelflussraten

Mit einem Wert von $3,8 \pm 2,2$ ml/5min lag die mittlere prätherapeutische Speichelflussrate für alle Patienten etwas unter dem Wert für normale Probanden. Bei allen Patienten konnte nach Abschluss der Radiotherapie ein deutlicher Rückgang der Speichelflussrate nachgewiesen werden (Mittelwert $1,4 \pm 1,6$ ml/5min). Der Ausgangswert wurde auch 52 Wochen nach Bestrahlungsende nicht wieder erreicht (Mittelwert $1,4 \pm 1,8$ ml/5min). Die Patienten mit 2D-RT hatten zu Beginn der Radiotherapie im Mittel etwas höhere Speichelflussraten als Patienten mit neuer 3D-RT ($4,3 \pm 2,4$ ml/5min vs. $3,6 \pm 2,1$ ml/5min, $p<0,39$). Im Trend war der Speichelfluss in der Gruppe mit neuer 3D-RT zum Ende der Bestrahlung (Sechs-Wochen-Wert) und vier Wochen nach Strahlenbehandlung (Zehn-Wochen-Wert) etwas vermehrter (Zehn-Wochen-Wert mit 3D-RT vs. 2D-RT mit $1,56 \pm 1$ vs. $0,82 \pm 1,2$ ml/5min, $p < 0,1$). Auch im weiteren Verlauf zeigte sich, dass Patienten mit der

3D-Bestrahlung höhere Speichelflussraten aufwiesen. Beim 26-Wochen-Wert (vier Monate nach Bestrahlung) lag die durchschnittliche stimulierte Speichelflussrate für Patienten mit 3D-RT bei $2,24 \pm 1,7$ ml/5min und bei 52-Wochen-Wert bei $1,7 \pm 1,96$ ml/5min. Im Vergleich dazu betrug bei Patienten mit der 2D-RT die Speichelflussrate $0,89 \pm 1,73$ ml/5min (26 Wochen-Wert) und $1,2 \pm 1,73$ ml/5min (52-Wochen-Wert), wie aus der Abbildung 9 zu ersehen ist.

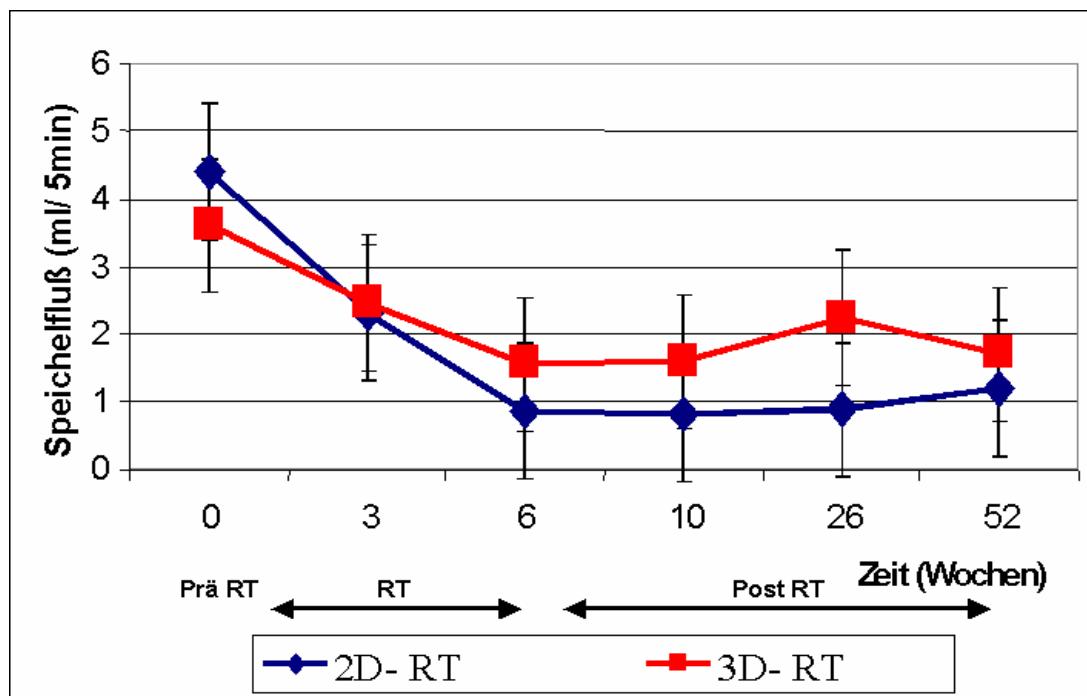


Abbildung 9. Speichelflussraten der Patienten mit 2D-RT und 3D-RT über den Verlauf von 52 Wochen.

Des Weiteren wurden die Speichelflussraten aller Patienten, die mit 3D-RT behandelt wurden, mit Sicht auf den Tumorsitz getrennt untersucht. Patienten mit einem Tumorsitz im Larynx/ Hypopharynx hatten zu Beginn der Radiotherapy sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum im Mittelwert etwas höhere Speichelflussraten, als Patienten mit einem Tumorsitz im Mundhöhlen-/ Oropharynxbereich. Signifikant höher war der Speichelfluss in der Gruppe mit Tumorsitz im Larynx-/ Hypopharynxbereich zehn Wochen nach Strahlentherapiebeginn mit $2,5 \pm 1,9$ vs. $0,7 \pm 0,75$ ml/5min, $p=0,026$, siehe Abbildung 10.

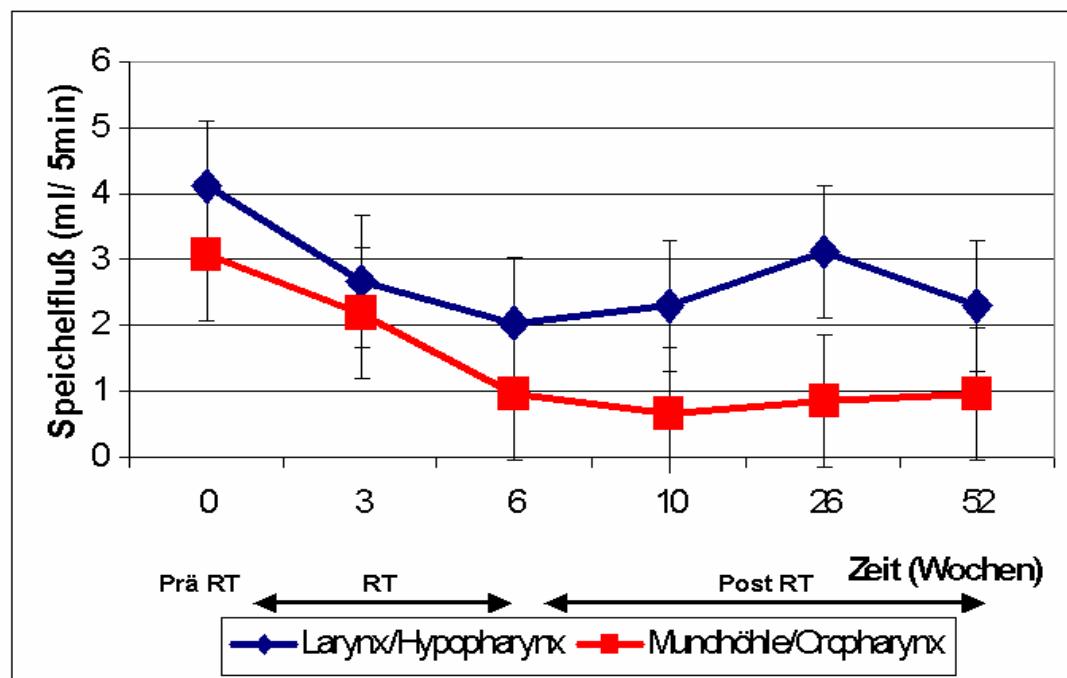


Abbildung 10. Speichelflussraten der Patienten ausschließlich bestrahlt mit 3D-RT, stratifiziert nach dem Tumorsitz für Larynx/ Hypopharynx und Mundhöhle/ Oropharynx über den Verlauf von 52 Wochen.

3.4 Pufferkapazität

Der für diese Studie verwendete CRT buffer®-Test der Firma Ivoclar Vivadent ermöglichte eine Einteilung der Pufferkapazität in hoch, mittel oder niedrig. Wie die Tabelle 6 zeigt, konnte während der gesamten Untersuchungsperiode bezüglich der Pufferkapazität kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen 2D-RT und 3D-RT festgestellt werden.

Tabelle 6. Messwerte für eine niedrige, mittlere und hohe Pufferkapazität des Speichels getrennt für die zwei Patientengruppen 2D-RT und 3D-RT.

Abnahmezeitpunkt/ Pufferkapazitätsgrade	Anzahl Patienten zur untersuchten Patientenzahl (Gruppe 2D-RT)	Anzahl Patienten zur untersuchten Patientenzahl (Gruppe 3D-RT)	p-Wert
vor RT			
low	2/10	5/22	
medium	5/10	9/22	
high	3/10	8/22	0,972
3 Wochen			
low	5/10	9/20	
medium	4/10	8/20	
high	1/10	3/20	0,923
6 Wochen			
low	5/10	9/20	
medium	5/10	7/20	
high	0/10	4/20	0,300
10 Wochen			
low	3/10	5/14	
medium	5/10	5/14	
high	2/10	4/14	0,773
26 Wochen			
low	2/7	0/8	
medium	2/7	6/8	
high	3/7	2/8	0,125
52 Wochen			
low	1/6	2/8	
medium	4/6	3/8	
high	1/6	3/8	0,545

3.5 Bakterientests

Im Rahmen der Speichelflussratenbestimmung wurde der Speichel auf Streptokokkus mutans und auf Lactobacillen untersucht. Vor Radiotherapiebeginn

nahmen insgesamt 31 Patienten, 10 von 10 Patienten mit 2D-RT und 21 von 22 Patienten 3D-RT an der Untersuchung auf Streptokokkus mutans und Lactobacillen teil. Prätherapeutisch lag kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen vor, jedoch war bereits vor Radiotherapiebeginn im Vergleich zur Normalbevölkerung eine Verschiebung der Bakterienanzahl zu höheren Werten in beiden Gruppen feststellbar. So wiesen 80% vs. 66,6% der 2D-RT vs. 3D-RT der Patienten Streptokokkus-mutans-Werte > 1 000 000 Bakterien/ml Speichel auf, siehe Tabelle 7.

Tabelle 7. Klassifizierung der Streptokokkus-mutans-Anzahl hinsichtlich der Radiotherapiemethode 2D-RT und 3D-RT und dem Abnahmepunkt des Speichels.

Abnahmepunkte/ RT- Methode	Anzahl Patienten mit Strepto- kokkus mutans < 1 000 000 (Prozentualer Anteil)	Anzahl Patienten mit Strepto- kokkus mutans > 1 000 000 (Prozentualer Anteil)	Gesamt- patienten- anzahl	p-Wert
Prä-RT				
2D-RT	2 (20%)	8 (80%)	10	0,445
3D-RT	7 (33%)	14 (66%)	21	
3 Wochen				
2D-RT	1 (11%)	8 (89%)	9	0,271
3D-RT	6 (30%)	14 (70%)	20	
6 Wochen				
2D-RT	1 (12%)	7 (87%)	8	0,269
3D-RT	6 (33%)	12 (67%)	18	
10 Wochen				
2D-RT	2 (33%)	4 (67%)	6	0,901
3D-RT	4 (36%)	7 (64%)	11	
26 Wochen				
2D-RT	0 (0%)	4 (100%)	4	0,157
3D-RT	3 (37%)	5 (62%)	8	
52 Wochen				
2D-RT	1 (20%)	4 (80%)	5	0,735
3D-RT	2 (29%)	5 (71%)	7	

Hinsichtlich der Lactobacillenzahl hatten 100% der Patienten aus der 2D-RT-Gruppe und 76,2% der Patienten aus der 3D-RT-Gruppe Werte über 1000000 Bakterien/ml Speichel. Die Tatsache der erhöhten Bakterienwerte war also in beiden Gruppen

während des gesamten Untersuchungszeitraumes feststellbar. Intra radiationem nahmen neun von zehn Patienten mit 2D-RT und 20 von 22 Patienten mit 3D-RT teil. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Anzahl an Bakterien der beiden Spezies zwischen den beiden Gruppen bewiesen werden. Auch im posttherapeutischen Untersuchungszeitraum war keine Normalisierung zu niedrigeren Bakterienwerten in beiden Gruppen ersichtlich. Sechsundzwanzig Wochen nach Radiotherapieende hatten 100% (vier von vier Patienten der 2D-RT-Gruppe) bzw. 62,5% (fünf von acht Patienten der 3D-RT-Gruppe) Streptokokkus-mutans-Werte von mehr als 1000000 Bakterien pro ml Speichel, siehe Tabelle 7. Tabelle 8 zeigt, dass auch im Hinblick auf die Lactobacillen in beiden Gruppen die Werte für die Bakterienanzahl zu diesem Zeitpunkt erhöht waren.

Tabelle 8. Klassifizierung der Lactobacillen-Werte hinsichtlich der Radiotherapiemethode 2D-RT und 3D-RT und dem Abnahmepunkt des Speichels.

Abnahmepunkte/ RT-Methode	Anzahl Patienten mit Lactobacillen < 1000000 (%)	Anzahl Patienten mit Lactobacillen > 1000000 (%)	Gesamt-patientenzahl	p-Wert
Prä-RT				
2D-RT	0 (0%)	10 (100%)	10	0,092
3D-RT	5 (24%)	16 (76%)	21	
3 Wochen				
2D-RT	1 (11%)	8 (89%)	9	0,558
3D-RT	4 (20%)	16 (80%)	20	
6 Wochen				
2D-RT	1 (12%)	7 (87%)	8	0,786
3D-CRT	3 (17%)	15 (83%)	18	
10 Wochen				
2D-RT	1 (17%)	5 (83%)	6	0,622
3D-RT	3 (23%)	8 (73%)	11	
26 Wochen				
2D-RT	0 (0%)	4 (100%)	4	0,157
3D-CRT	3 (37%)	5 (62%)	8	
52 Wochen				
2D-RT	0 (0%)	5 (100%)	5	0,377
3D-RT	1 (14%)	6 (86%)	7	

3.6 Mundhygieneindizes

Da ein Großteil der Patienten keine Restbezahlung aufwies, was jedoch für die Erhebung der Mundhygieneindizes Voraussetzung ist, nahmen prätherapeutisch insgesamt lediglich 15 von 32 Patienten mit der Aufteilung fünf von zehn Patienten aus der 2D-RT-Gruppe und zehn von 22 Patienten aus der 3D-RT-Gruppe an der Erfassung der Indizes teil. Aus der Gruppe mit 2D-RT wiesen vier von fünf (80%) Patienten bei der Eingangsuntersuchung bereits einen API von größer als 70% und einer der Patienten (20%) einen API zwischen 40–69% auf, was im ersten Fall einer unzureichenden und im zweiten Fall einer nur mäßigen Mundhygiene entspricht. In der Gruppe mit 3D-RT konnte lediglich jeweils einer der zuletzt zehn Patienten eine optimale (API 0–24%) bzw. eine gute (API 25–39%) Mundhygiene bei weiteren sechs von zehn Patienten eine mäßige und bei zwei von zehn nur eine unzureichende Mundhygiene bestätigt werden. Während der Bestrahlung (Drei-Wochen-Wert) konnten nur insgesamt 13 von 32 Patienten, fünf von zehn Patienten mit 2D-RT und acht von 22 Patienten mit 3D-RT, hinsichtlich des API untersucht werden. Dabei fiel auf, dass in beiden Gruppen kein einziger Patient eine optimale bis gute Mundhygiene hatte. API-Werte im Bereich zwischen 40–69% (mäßige Mundhygiene) konnten bei jeweils zwei Patienten in beiden Gruppen registriert werden. Die Anzahl von Patienten mit unzureichender Mundhygiene lag in der Gruppe mit 2D-RT bei drei von fünf untersuchten Patienten vs. sechs von acht Untersuchten der Gruppe mit 3D-RT. Zum Zeitpunkt sechs Wochen nach Therapiebeginn unterzogen sich in beiden Gruppen jeweils nur noch fünf Patienten der Untersuchung, von denen wiederum keiner eine optimale bzw. gute Mundhygiene aufwies. Bei zwei von fünf Patienten der Gruppe 2D-RT und drei von fünf Patienten der Gruppe 3D-RT wurden API-Werte im Bereich von 40–69% und bei den übrigen Patienten Werte von >70% ermittelt. Die untersuchte Patientenzahl verringerte sich bis zehn Wochen nach Therapiebeginn auf insgesamt nur noch vier Patienten, wobei einer Verbesserung der Mundhygiene nicht festgestellt werden konnte. Im gesamten Untersuchungszeitraum konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei verschiedenen Gruppen nachgewiesen werden, siehe Tabelle 9.

Tabelle 9. Häufigkeiten der API-Werte in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik sowie vom Abnahmezeitpunkt.

Abnahmezeitpunkt/ RT-Methode	Anzahl (n) mit API-Wert 0–24%	Anzahl (n) mit API-Wert 25–39%	Anzahl (n) mit API-Wert 40–69%	Anzahl (n) mit API-Wert 70–100%
Vor RT	0/5	0/5	1/5	4/5
	2D-RT 1/10	1/10	6/10	2/10
	3D-RT			
3 Wochen	0/5	0/5	2/5	3/5
	2D-RT 0/8	0/8	2/8	6/8
	3D-RT			
6 Wochen	0/5	0/5	2/5	3/5
	2D-RT 0/5	0/5	3/5	2/5
	3D-RT			
10 Wochen	0/3	0/3	2/3	1/3
	2D-RT 0/1	0/1	1/1	0/1
	3D-RT			

Im Rahmen der Erhebung des API wurde auch der modifizierte Sulkusblutungsindex (SBI) bei der gleichen Anzahl von Patienten bestimmt. Bereits prätherapeutisch zeigte sich bei vier von fünf Patienten aus der Gruppe, die mit 2D-RT bestrahlt wurden und bei zwei von zehn Patienten der 3D-RT-Gruppe eine mittelstarke Zahnfleischentzündung (Werte zwischen 21–50%). Bei einem der fünf Patienten der 2D-RT und sechs von zehn Patienten der 3D-RT konnten keine klinischen Entzündungszeichen der Gingiva festgestellt werden, was SBI-Werten von 0-10% entspricht. Während der aktiven Bestrahlungsphase zeigten sich bei jeweils vier Patienten aus beiden Gruppen (2D-RT vier von fünf Patienten vs. Gruppe 3D-RT mit vier von acht Patienten) mittelstarke und starke Entzündungen der Gingiva (Werte >21%). Lediglich bei einem Patienten der Gruppe 2D-RT konnte nach Abschluss der Strahlentherapie eine starke Entzündung des Zahnfleisches nachgewiesen werden. Während der gesamten Untersuchungsphase konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Entzündungsgrades der Gingiva zwischen beiden Gruppen registriert werden, siehe Tabelle 10.

Tabelle 10. Häufigkeiten der SBI-Werte in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik sowie dem Abnahmzeitpunkt.

Abnahmzeitpunkt/ RT-Methode	Anzahl (n) mit SBI-Wert 0–10%	Anzahl (n) mit SBI-Wert 11–20%	Anzahl (n) mit SBI-Wert 21–50%	Anzahl (n) mit SBI-Wert 51–100%
Prä-RT				
2D-RT	1/5	0/5	4/5	0/5
3D-RT	6/10	2/10	2/10	0/10
3 Wochen				
2D-RT	0/5	1/5	3/5	1/5
3D-RT	2/8	2/8	3/8	1/8
6 Wochen				
2D-RT	1/5	1/5	2/5	1/5
3D-RT	2/5	1/5	2/5	0/5
10 Wochen				
2D-RT	1/3	0/3	1/3	1/3
3D-RT	0/1	0/1	1/1	0/1

3.7 Dosis-Wirkungs-Kurven

Bei beiden verwendeten Techniken war eine weite Spanne der Dmean–Parotisdosen im bestrahlten Parotisvolumen zu beobachten (Mittelwert: $42,6 \pm 12,3$ Gy, Spanne 16,7 bis 63,8 Gy). Verglichen wurden die gemittelten Dmean-Werte (Gy) beider Parotiden in beiden Gruppen. Die Patienten, die mit 2D-RT behandelt wurden, hatten im Mittel signifikant höhere gemittelte Dmean-Werte als die Patienten, die mit der 3D-RT bestrahlt wurden (2D-RT vs. 3D-RT mit $50,4 \pm 11$ vs. $38,9 \pm 11$ Gy, $p < 0,012$), wie aus Abbildung 11 ersichtlich ist.

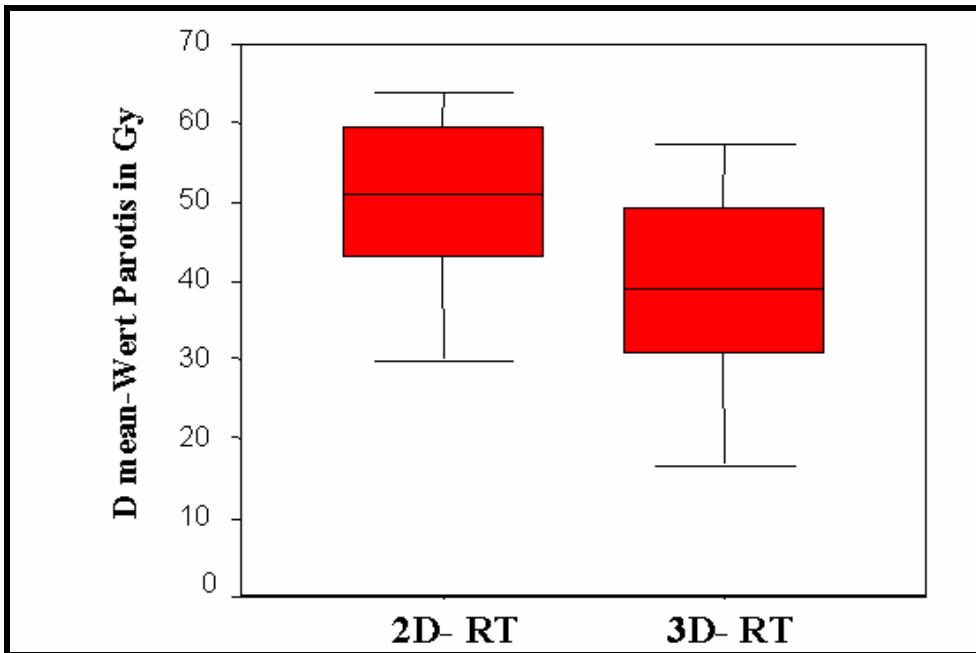


Abbildung 11. Gemittelte Dmean-Werte (Gy) beider Parotiden in beiden Gruppen. Die Patienten, die mit 2D-RT behandelt wurden, hatten im Mittel signifikant höhere gemittelte Dmean-Werte als die Patienten, die mit der neuen 3D-RT bestrahlt wurden ($p<0,012$).

Alle Patienten wurden mit Sicht auf die angewendete Technik und ihren Tumorsitz (Mundhöhle/ Oropharynx vs. Larynx/ Hypopharynx) verglichen. Die Patienten, die mit neuer 3D-RT und wegen eines Larynx-/ Hypopharynxkarzinoms behandelt wurden, hatten im Mittel signifikant niedrigere Dmean-Werte der Parotis als die Patienten, die wegen eines Mundhöhlen-/ Oropharynxkarzinoms mit 3D-RT oder gleich welchen Tumorsitzes mit 2D-RT bestrahlt wurden (2D-RT Mundhöhle/Oropharynx, 2D-RT Larynx-/Hypopharynx, 3D-RT Mundhöhle/Oropharynx und 3D-RT Larynx/ Hypopharynx mit 49 ± 12 ; 55 ± 5 ; 47 ± 10 und 33 ± 8 Gy, $p<0,003$, siehe Abbildung 12.

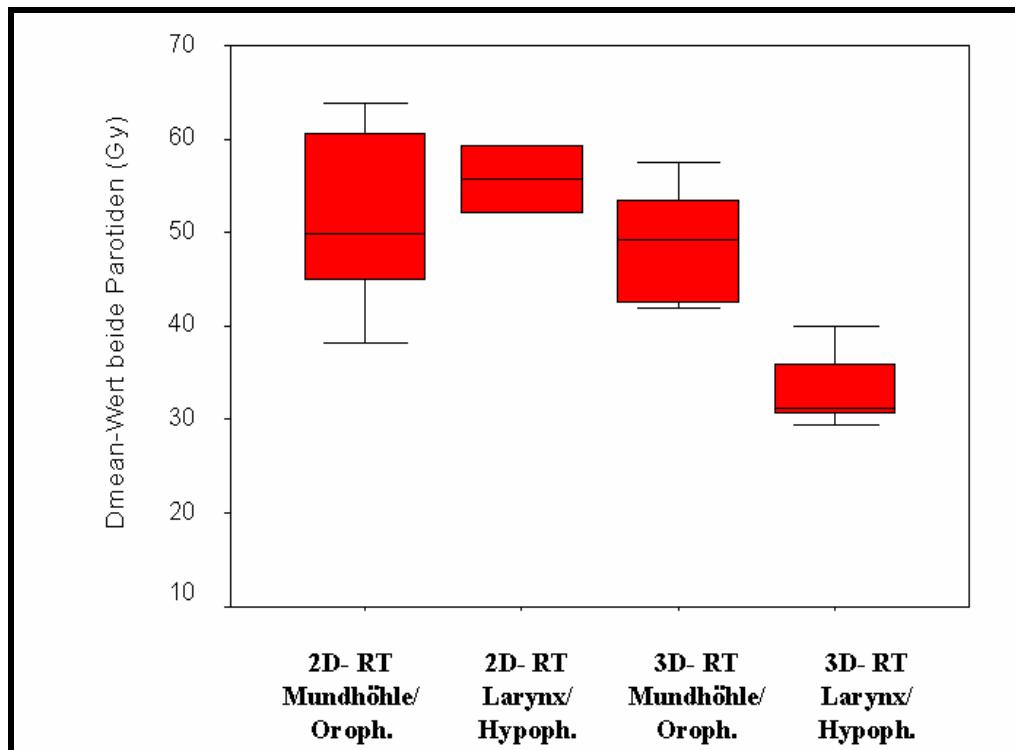


Abbildung 12. Boxplot der gemittelten Dmean-Werte beider Parotiden in den Gruppen 2D-RT und 3D-RT und mit Unterscheidung nach Tumorsitz in der Mundhöhle / Oropharynx sowie Larynx/ Hypopharynx.

Mit zunehmenden Dmean-Werten beider Parotiden fiel die Speichelflussrate ab. Besonders Patienten, die mit der neuen 3D-RT wegen eines Larynx-/Hypopharynxkarzinoms behandelt wurden, wiesen eine hohe Ratio post- zu prätherapeutischem Speichelfluss auf, siehe Abbildung 13.

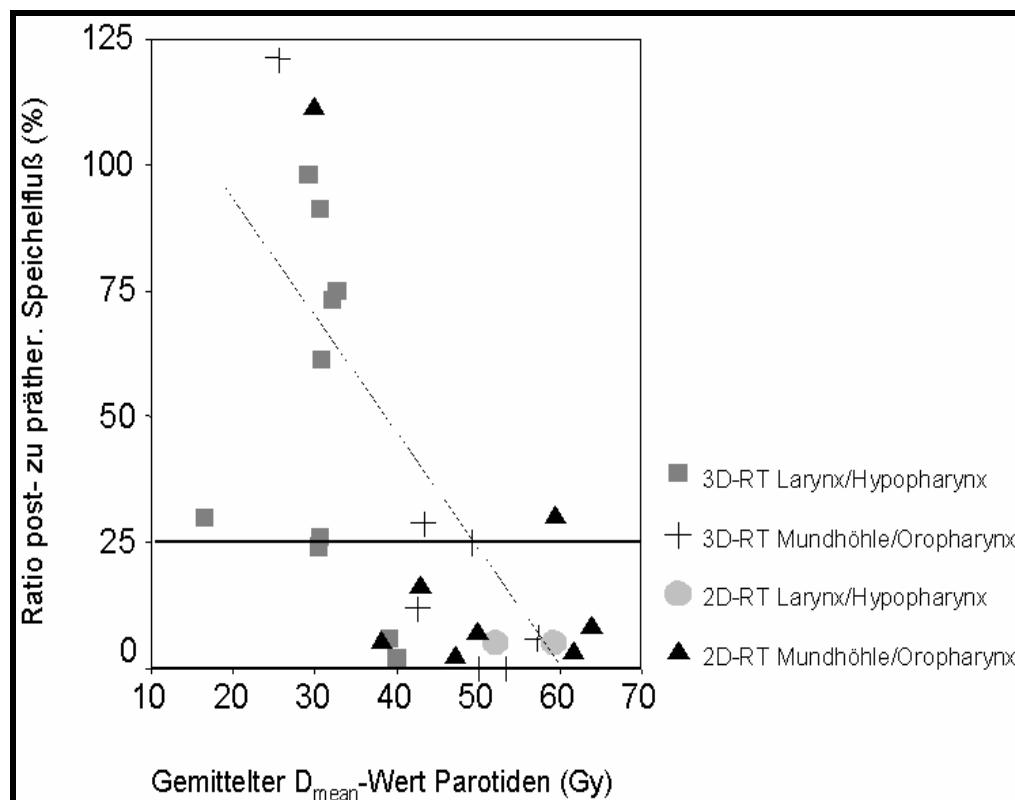


Abbildung 13. Stimulierte Speichelflussraten als Funktion der gemittelten Dmean-Werte beider Parotiden vier Wochen nach Abschluss der Bestrahlung. Die individuelle Speichelflussrate wurde als Prozent der Ratio post- zu prätherapeutischem Speichelfluss angegeben. Die waagerechte Linie markiert die Schadengrenze 25% vom Ausgangswert. Die gestrichelte Linie stellt die Regressionsgerade mit dem Regressionskoeffizienten $r = -0,61$, $f = -1,71 \times$ gemittelter Dmean-Wert + 102,8 dar.

In den verschiedenen Dosisintervallen wurden zunehmend Schäden (nach WHO-Klassifikation Verminderung der Speichelfließrate auf $\leq 25\%$ des Ausgangswertes) der Glandulae parotideae mit Anstieg des gemittelten Dmean-Wertes beider Parotiden beobachtet. Bei einer Dmean-Dosis von kleiner als 30 Gy wurden keine Schäden registriert. Bei Dmean-Werten von größer als 50 Gy betrug die Schadenswahrscheinlichkeit bereits 80%, siehe Tabelle 11.

Tabelle 11. In den verschiedenen Dosisintervallen beobachtete Schäden als Verminderung der Speichelfließrate $\leq 25\%$ des Ausgangswertes an den Glandulae parotideae unter Angabe der gemittelten der Dmean-Werte beider Parotiden.

Dosisintervall (Gy)	Gemittelter Dmean-Wert beider Parotiden (Gy)	Anzahl der Patienten mit Schaden (i)/ gesamter Patientenanzahl (n) im Dosisintervall (i)
0-10	-	-
10-20	16,7	0/1
20-30	27,5	0/2
30-40	33,6	3/8
40-50	43,4	4/5
50-60	53,9	5/7
60-70	61,9	3/3

Die TD50 aller Patienten lag nach Likelihood-Schätzung bei 36,9 Gy (30,9 bis 43,5 Gy, 95% Vorhersageintervall), siehe Abbildung 14. Hochsignifikant hatten alle Patienten, die gemittelte Dmean-Werte oberhalb 37 Gy (TD 50) aufwiesen, eine verminderte Ratio post- zu prätherapeutischer Speichelflussrate, im Gegensatz zu den Patienten, die weniger als 37 Gy Dmean-Werte aufwiesen (Dmean-Wert >37 Gy vs. <37 Gy mit $9,5 \pm 9,7$ vs. $71 \pm 35\%$, $p<0,0001$).

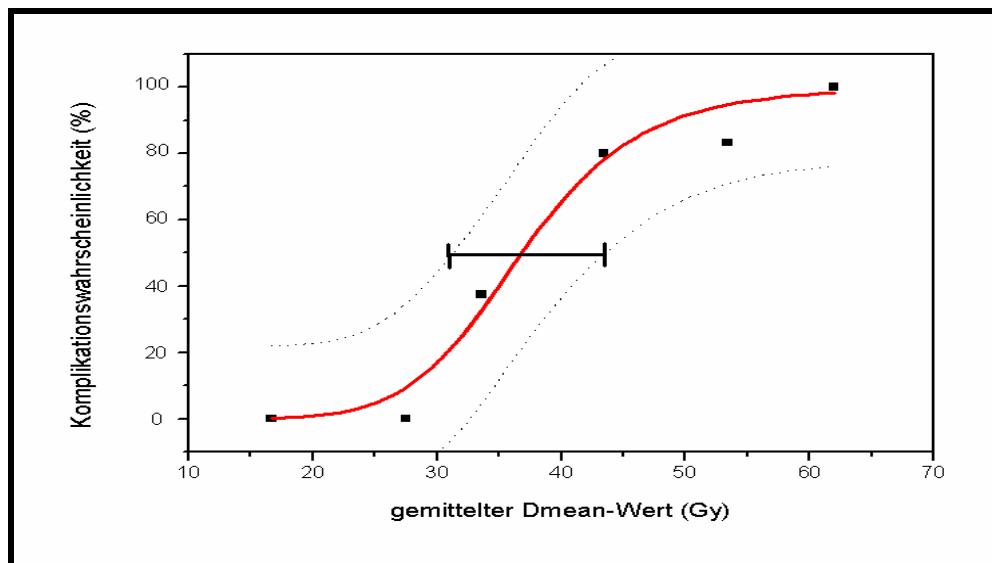


Abbildung 14. Dosis-Wirkungs-Kurve berechnet für einen Schadensendpunkt definiert als Speichelflussrate $\leq 25\%$ des Ausgangswertes. Die gestrichelten Linien geben das 95%-Vorhersageintervall an. Die berechnete TD 50 lag bei 36,9 Gy mit einem $k = 7,7$.

4 Diskussion

Der Therapieerfolg tumorkranker Patienten wurde in den vergangenen Jahren vornehmlich an Daten, wie dem ereignisfreien Überleben oder der Fünf-Jahres-Überlebensrate, ermittelt. Neben diesen „harten“ primären Zielkriterien werden heute zunehmend auch die Parameter der Lebensqualität in die Analyse des Therapieerfolges mit herangezogen (Maune et al. 2002, Weber 1995, Houser et al. 2001). Für Tumorpatienten können Funktionen, die für gesunde Menschen als selbstverständlich gelten, wie z.B. Sprechen, Schlucken und Kauen, unter Umständen nach erfolgter Therapie erhebliche Probleme bereiten.

4.1 Radiogene Veränderungen der Speicheldrüsen

Die Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich führt zu einer dosisabhängigen Veränderung des quantitativen Speichelflusses sowie zu einer ebenfalls dosisabhängigen Änderung der Speichelqualität, wie z.B. dem pH-Wert, der Pufferkapazität und der Besiedelung mit *Lactobacillus* und *Streptokokkus mutans* (Nagler et al. 1997, Nieuw et al. 2003, Amerongen 2003, Attin et al. 1999, Beer et al. 2002, Eisbruch et al. 2001). Der Speichel wird von den drei großen Mundspeicheldrüsen (*Glandula parotis*, *Glandula submandibularis* und *Glandula sublingualis*) sowie von mehreren hundert kleinen Speicheldrüsen in der gesamten Mundschleimhaut produziert. Täglich werden etwa 1–1,5 Liter Speichel gebildet.

Bereits im Initialstadium der Radiotherapie, welches nach einer Herddosis von weniger als sechs Gy beginnt, kommt es in Folge einer Permeabilitätserhöhung der Endothelzellen periduktulärer Kapillaren zu einem interstitiell Ödem (Hölse 1971, Maier et al. 1990), was wiederum zu einer Kompression der kleinen Drüsengänge mit der Folge einer obstruktiven Sialadenitis mit Zerstörung der Gangepithelien führt. In tierexperimentellen Untersuchungen ließ sich zeigen, dass es sich bei diesem Prozess weder um rein apoptotische noch nekrotische Prozesse handelt, sondern vielmehr Veränderungen der intrazellulären Signaltransduktion als Ursache in Frage kommen (Radfar und Sirois 2003). Klinisch äußert sich diese Phase als eine schmerzhafte Schwellung der Speicheldrüsen. Im weiteren Verlauf kommt es zu

einer progredienten interstitiellen Fibrose, einer Degeneration von Drüsenazini und schließlich einer allgemeinen Fibrose. Der Untergang der Drüsenzellen führt zu einer messbaren Freisetzung von Amylase ins Blut, wobei der Amylasekonzentrationsanstieg im Blut eng mit dem bestrahlten Volumenanteil der Speicheldrüsen korreliert (Trott et al. 2002). Aufgrund der höheren Strahlenempfindlichkeit der serösen Drüsenanteile verändert sich neben der Speichelmenge auch die Viskosität des Speichels, der zähfließend, weiß bis gelb-braun und intensiv schäumend sich darstellt.

4.2 Problematik der Speicheldrüsenschonung

Die radiotherapeutische Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren war und ist eine Herausforderung für die Bestrahlungsplanung. Das Planungzielvolumen (PTV) ist im Allgemeinen bei diesen Tumoren konkav geformt und umschließt das kritische Organ Rückenmark in der Regel von drei Seiten. Um ein derartiges PTV so gut wie möglich auszulasten und insbesondere die Toleranzdosis des Rückenmarkes nicht zu überschreiten, müssen die Radiotherapiefelder so angeordnet werden, dass sie die kritischen Organe aussparen.

Die kleinen Speicheldrüsen in der Mund- und Pharynxschleimhaut lassen sich vor allem bei der Bestrahlung von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen nicht schonen, da sie als Teil des mukosalen Zielvolumens anzusehen sind. Von den großen Speicheldrüsen kann die Glandula submandibularis meistens gleichfalls nicht geschont werden, da sie inmitten des Levels I liegt, der häufig mit in das Radiotherapievolumen einbezogen werden muss. Dies trifft ebenso für die operative Therapie zu, wo sie öfter bei der Neck dissection entfernt wird. Die Schonung der Glandula sublingualis ist dagegen etwas eher möglich, jedoch trägt diese Drüse nur einen Teil von ca. 5% zur Gesamtspeichelmenge bei (Reuther und Kübler 2002). Die Hauptbemühungen zur Speicheldrüsenschonung konzentrieren sich deshalb auf die Glandula parotis, die, von Ausnahmen abgesehen, nicht Teil des Zielvolumens ist und aufgrund ihrer anatomischen Lagebeziehungen zu den Lymphknotenstationen meistens am Rand des Zielvolumens liegt. Mit der üblichen Radiotherapietechnik werden Karzinome der Mundhöhle, des Oropharynx sowie des Larynx-

/Hypopharynx-Bereiches im Wesentlichen über laterale Photonen- und Elektronenfelder bestrahlt. So ist eine weitgehende Schonung der Glandulae parotideae nicht möglich, da sie automatisch im Zielvolumen integriert sind. Nur neue 3D-Konformationsbestrahlungstechniken können eventuell in der Lage sein, die Glandulae parotideae weitgehend aus dem Strahlenfeld zu halten und somit einen Schutz herbeizuführen.

So wurden bereits vor vielen Jahren relativ einfache, im Wesentlichen aus opponierenden Feldern bestehende Bestrahlungstechniken entwickelt. Diese werden wegen ihrer Bestrahlungsplanung nur in einer repräsentativen Ebene als zweidimensionale Bestrahlungstechniken (2D-geplant) bezeichnet. Der offensichtliche Nachteil dieser Techniken ist jedoch, dass es mit ihnen nicht möglich ist, die Speicheldrüsen und insbesondere die seitlich des PTV lokalisierten Glandulae parotideae so zu schonen, dass ihre Funktion erhalten bleibt (Kam et al. 2003). Diese Techniken werden nach und nach von neueren, moderneren Methoden, wie der dreidimensionalen Bestrahlung (3D-geplant) oder der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) abgelöst. Diese neueren Methoden in der Bestrahlungsplanung und -durchführung ermöglichen, je nach Tumorlokalisation und -ausdehnung, eine Schonung von mitbestrahlten Normalgeweben und dadurch unter Umständen auch die Minimierung von akuten und chronischen Strahlenfolgen (Wiggenraad et al. 2005, Jen et al. 2005, Saarilahtik et al. 2005).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, zwei in der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg gebräuchlichen Bestrahlungstechniken im Kopf-Hals-Bereich zu untersuchen. Der Umstand, dass die ersten zehn an der Untersuchung teilnehmenden Patienten noch mit der alten, zweidimensionalen Radiotherapiemethode behandelt wurden und erst im Anschluss die neuere dreidimensionale Bestrahlung eingeführt wurde, ermöglichte einen direkten Vergleich dieser zwei verschiedenen Techniken. Das Hauptaugenmerk der Untersuchung richtete sich auf die Bestimmung der Speichelflussraten und die qualitative Speichelzusammensetzung, die Ausprägung der radiogenen Mukositis und in diesem Zusammenhang auch auf die Ausprägung der Xerostomie, als eine für den Patienten bedeutende und belastende Strahlenfolge.

4.3 Compliance der Untersuchung

Von allen 32 Patienten konnten zu den Zeitpunkten vor Radiotherapie, drei Wochen nach Beginn und vier Wochen nach Beendigung der Bestrahlung die stimulierte Speichelflussrate und in diesem Zusammenhang die Bestimmung der Pufferkapazität sowie der Streptokokkus-mutans- und Lactobacillenzahl durchgeführt werden. Drei Monate nach Bestrahlungsende lag die Zahl der an dem Test teilnehmenden Personen noch bei 26 von ursprünglich 32, wovon sich 10 Patienten in der 2D-RT-Gruppe und 16 Patienten in der 3D-RT-Gruppe befanden. Fünf Patienten hatten aus Gründen erneuter Behandlungen die Nachsorgeuntersuchung drei Monate nach Abschluss der Therapie nicht in Anspruch genommen oder waren zwischenzeitlich verstorben. Ein halbes Jahr nach Abschluss der Radiotherapie war die Zahl der teilnehmenden Probanden auf 17 (sieben von 10 Patienten 2D-RT und zehn von 22 Patienten 3D-RT) gesunken. Die Ursachen dafür lagen darin begründet, dass bei insgesamt drei Patienten ein lokales und bei einem ein regionäres Rezidiv festgestellt wurde, was wiederum eine Nachbestrahlung zur Folge hatte. Sieben Patienten zur halbjährlichen Nachkontrolle und damit verbundenen Speichelentnahme nicht erschienen waren, von weiteren zwei keine Rückmeldung kam und dass bis zu diesem Zeitpunkt drei Patienten verstorben waren. An der Abschlussuntersuchung ein Jahr nach Therapiebeginn konnten nur 21 Patienten (sieben von zehn Patienten 2D-RT und 14 von 22 Patienten 3D-RT) nachuntersucht werden. In Anbetracht der insgesamt schlechten Prognose der Grunderkrankung und bei einer im allgemeinen bei diesen Patienten nur als mäßig einzuschätzende Compliance zu einer Nachsorge konnte trotz der relativ geringen Patientenanzahl in beiden Gruppen eine statistische Auswertung erfolgen. Bei der Auswertung der Speichelparameter (Pufferkapazität und Bakterienanzahl) ist zu beachten, dass bei nicht allen an der halbjährlichen und jährlichen Untersuchung teilnehmenden Patienten diese Parameter bestimmt werden konnten, da die Speichelflussrate bei manchen Patienten zu gering war und die Speichelmenge nicht ausreichte, um die Auswertung durchzuführen.

4.4 3D-RT verbessert die Speichelflussrate

Als Methoden zur Quantifizierung der Speicheldrüsenfunktion werden in der Literatur die Speicheldrüsenszintigraphie und/oder klinische Methoden, wie z.B. die Messung von Ruhe- und Reizspeichelmenge eingesetzt (Münter et al. 2004, Roesnik et al. 2001, Moller et al. 2004, Klutmann et al. 1999). In dieser Untersuchung wurde sich für die Methode der stimulierten Speichelflussratenbestimmung mit dem Messbecher aus Gründen der Praktikabilität entschieden. Ein Nachteil der Methode ist die Messgenauigkeit der Speichelmenge, da sich die Speichelqualität im Therapieverlauf ändert und somit die Flussrate geringer sein kann, als die abgenommene Speichelmenge, da sich hier zum Teil zäher und schaumiger Speichel bildet, der sich am Messbecherrand niederschlägt und nicht exakt mit in die Messung einbezogen werden kann. Nach Dawes et al. (2003) wird die Speichelflussrate mit 5ml/5min bei gesunden Probanden angegeben. Die mittlere prätherapeutische Speichelflussrate lag bei Patienten in der vorliegenden Arbeit mit 3,78 ml/5min etwas unter dem Wert für normale Probanden. Aus der Literatur ist bekannt, dass nach Entfernung der Glandula submandibularis bei einer modifiziert radikalen neck dissection schon eine deutliche Verringerung der Speichelflussrate resultiert (Moller et al. 2004), denn ihr eigentlicher Beitrag zur Gesamtruhespeichelmenge beträgt 70% (Reuther und Kübler 2002). Da die überwiegende Anzahl der Patienten (88%) in der postoperativen Situation bestrahlt wurde, wäre die prätherapeutisch niedrige Flussrate durchaus erklärbar und nicht ausschließlich der Meßmethode anzulasten. Im Trend war die Speichelflussrate der Patienten, die mit der neuen 3D-Konformationstechnik (3D-RT) behandelt wurden zum Ende der Bestrahlung und vier Wochen nach Abschluss der Strahlenbehandlung etwas größer, als bei den Patienten, die mit der 2D-RT therapiert wurden. Im Vergleich der Patienten, die mit neuer 3D-Konformationstechnik therapiert wurden, hatten Patienten mit einem Tumorsitz im Larynx-/ Hypopharynx zu Beginn der Radiatio sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum nach Ende der Behandlung im Mittelwert höhere Speichelflussraten, als Patienten mit einem Tumorsitz in der Mundhöhle oder des Oropharynx. Signifikant höher war der Speichelfluss bei diesen Patienten einen Monat nach Ende der Bestrahlung, der auch ein Jahr nach Radiotherapie bestehen blieb. Diese Patienten besitzen den größten Vorteil von der neuen 3D-RT.

4.5 3D-RT reduziert die Mukositis enoralis

Die radiogene Mukositis enoralis stellt im Rahmen einer Radiotherapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine schwerwiegende Frühreaktion dar. Trott et al. (2003) fand in einer Metaanalyse heraus, dass die Inzidenz der Mukositis enoralis bei konventioneller Bestrahlung bei 97% liegt und sie die häufigste Ursache für eine Unterbrechung der Strahlentherapie darstellt. Eine Beeinträchtigung des Behandlungserfolges im Sinne einer verminderten Tumorheilungschance ist dadurch die Folge (Khalil et al. 2003, Overgaard et al. 2003, Fu et al. 2000). Die Ursache für die Unterbrechung liegt darin begründet, dass eine konfluente Mukositis enoralis (CTC-Grad-3–4) häufig zu starken Schmerzen führt und oftmals eine völlige Unfähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme mit sich bringt. Gleichfalls gelang es Trott et al. (2003) zu belegen, dass die Mukositis in 9% der Fälle mit schweren Schmerzen, 12% mit einer völligen Dysphagie und sogar bis zu 30% mit einem Gewichtsverlust einhergeht. Die Entwicklung der radiogenen Mukositis beginnt bei fraktionierter Bestrahlung nach dem Erreichen einer Gesamtstrahlendosis von circa 20 Gy. Zunächst werden eine Rötung und eine Schwellung der Schleimhaut beobachtet. Anschließend, messbar bei einer mit 2 Gy fraktionierten Bestrahlung in der zweiten bis dritten Woche, entwickeln sich umschriebene Erosionen und Ulzerationen, ausgehend von einer erythematösen Reaktion, welche sich zu einer konfluierenden pseudomembranösen Mukositis fortentwickelt (Trott et al. 2002, Denham et al. 1995, Van der Schueren et al. 1990). Mit zunehmender Dosis steigt der Schweregrad der Reaktion (Dörr & Herrman 2003). Die Inzidenz der Mukositis liegt bei konventioneller Bestrahlung in kurativer Intention bei 97% und bei modifizierten Fraktionierungsprotokollen (Hyperfraktionierung) sogar bei 100% (Trott et al. 2003). In Therapieprotokollen, bei denen mit einer dreimal täglichen Fraktionierung (sog. CHART) die Gesamtbestrahlungszeit auf circa drei Wochen reduziert wurde, konnte bei einer höheren Zahl an Patienten ein kontinuierlicher Übergang einer massiven Mukositis enoralis in eine verbleibende Ulzeration beobachtet werden (Saunders et al. 1990). Diese als „consequential late effects“ bezeichneten Übergänge werden heutzutage als eine schwere Therapiefolge angesehen, so dass diese Radiotherapiefraktionierung für Tumoren im Kopf-Hals-

Bereich wieder verlassen wurde. Das Risiko der negativen Beeinflussung von Spätfolgen auch durch die Aufhebung der Schutzfunktion des Mundschleimhautepithels bei einer ausgeprägten Mukositis ist ein weiterer bedeutender Faktor bei der Betrachtung dieser akuten Frühreaktion. So korreliert die Inzidenz von späten Strahlenreaktionen signifikant mit der Ausprägung von Frühreaktionen der Mundschleimhaut (Maciejewski et al. 1992, Dörr und Hendry 2001). Auch stellt die zu therapierende Mukositis einen messbaren Kostenfaktor für die Gesamtbehandlungskosten dar (Peterman et al. 2001).

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluss der Bestrahlungstechniken und somit der Einfluss des Bestrahlungsvolumens der Mukosa im Hinblick auf die den höchsten Nebenwirkungsgrad der akuten Mukositis betrachtet. Aus den Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass bei der konventionellen, zweidimensionalen Bestrahlungstechnik (2D-RT) eine der in der Literatur entsprechen Häufung an Mukositiden Grad 3 registriert werden konnte. Bei 90% der Patienten ließ sich eine stark ausgeprägte Mukositis im Grad 3 registrieren. Durch die Anordnung von zwei seitlich opponierenden Photonenstehfeldern war regelhaft die gesamte Mundschleimhaut Bestandteil des homogen Hochdosisbereiches der Bestrahlung (> 60 Gy). Dagegen wiesen Patienten, die mit der 3D-RT-Technik bestrahlt wurden, die primär zum Ziel hatte die Glandulae parotideae zu schonen, jedoch nur 32% eine Mukositis vom Grad 3 auf, woraus es sich ergibt, dass die Radiotherapie einen Teil der Mundschleimhaut aussparen konnte. Zudem wurde auch eine Verminderung der Dysphagie im Grad 3 in der Gruppe 3D-RT registriert. Möglicherweise trugen die nachgewiesenen höheren Speichelflussraten dieser Patienten und damit der Gewährleistung der Spülfunktion des Speichels in der Gruppe mit 3D-RT mit bei, dass sich die Mukositis und Pharyngitis nicht so stark ausbilden konnte. Wendt et al. (2006) konnten mit einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) diesen Zusammenhang jüngst belegen.

Daraus ergeben sich zur Vermeidung bzw. Reduzierung der Mucositis enoralis/ Pharyngitis im wesentlichen zwei therapeutische Ansatzpunkte:

1. Zum einen können neuere Bestrahlungsmethoden, wie z.B. die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), aber auch der konsequente Einsatz von 3D-Bestrahlungstechniken gezielt Areale der Mundschleimhaut schonen. Damit kann die physiologische Mundflora besser erhalten werden.
2. Zum anderen wird versucht medikamentös auf die Regeneration sowie den Schutz der Schleimhaut schon während der Radiotherapie einzuwirken (Marks 1997, Plevola 1999, Köstler et al. 2001). Hier sind die Anwendung von Wachstumsfaktoren zur Stimulation des Immunsystems, die eine sekundäre Infektionen vermeiden, wie die Wachstumsfaktoren TGF- β (Transforming Growth Factor- β), EGF (Epidermal Growth Factor) und TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) zum Einsatz gekommen (Sonis et al. 1992, Sonis et al. 1994, Potten et al. 1995). Wegen der geringen Effektivität kamen diese Stoffe nicht in den klinischen Routinealltag. In einer klinischen Studie wurde auch der Einsatz eines Wachstumsfaktors mit Einfluss auf die Keratinozyten, der KGF (Keratinocyte Growth Factor) getestet, mit dem Ergebnis, dass sich durch diese Behandlung die Dauer der Mukositis verkürzen ließ (Brizel et al. 2001). Um eine generelle Empfehlung aussprechen zu können, müssen diese Ergebnisse jedoch in weiteren Studien bestätigt werden.

4.6 Bedeutung der Mundhygiene für Radiotherapie

Die Mundhygiene eines jeden Menschen spielt eine herausragende Rolle bei der Entstehung von Zahn- und Zahnfleischerkrankungen. So sind die Mikroorganismen, die sich in der Mundhöhle und in der Plaque befinden, maßgeblich an der Entstehung der Karies sowie an der Entstehung und der Progression entzündlicher Parodontalerkrankungen beteiligt. Beim Verzicht jeglicher Mundhygienemaßnahmen sind innerhalb von drei Tagen bereits erste leichte Entzündungszeichen der Gingiva erkennbar und nach fünf bis sieben Tagen tritt klinisch eine Gingivitis, d.h. eine akute oder chronische Entzündung der Gingiva auf (Hellwig 1999a). Die Zahnpulpa besteht aus Speichelbestandteilen, bakteriellen Stoffwechselprodukten, Nahrungsresten und Bakterienzellen. Die sich in der Plaque befindlichen

Mirkoorganismen, wie z.B. Streptokokkus mutans und Streptokokkus sobrinus sind in der Lage extrazelluläre Polysaccharide (Glykane) in Anwesenheit von Zucker zu synthetisieren, was wiederum eine feste Haftung an der Zahnoberfläche und damit die Entstehung einer hochgradig kariösen Plaque ermöglicht. Die Bakterien sind weiterhin in der Lage durch anaerobe Glykolyse organische Säuren zu bilden, was bei längerer Einwirkzeit an der Zahnoberfläche zu Demineralisationen und im fortgeschrittenen Stadium zur Karies führt (Rosan & Lamont 2000).

Die Pufferkapazität des Speichels gibt Auskunft darüber, in welchem Maße der Speichel in der Lage ist, die durch Bakterien produzierten organischen Säuren der Mundhöhle zu neutralisieren. Je höher die Pufferkapazität, umso größer ist der Grad mit dem der Speichel schädliche Säuren neutralisieren und somit die Zähne schützen kann. Stimulierter Speichel hat in der Regel eine höhere Pufferkapazität als der Ruhespeichel, was darauf zurückzuführen ist, dass mit steigender Sekretionsrate der Gehalt von Bikarbonat steigt, welches vor allem aus der Glandula parotis und Glandula submandibularis stammt (Attin et al. 1999, Hellwig et al. 1999b). Während der gesamten Untersuchungsperiode konnte bezüglich der Pufferkapazität kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen 2D-RT und 3D-RT festgestellt werden. Damit konnte dieser Test keine Verbesserung der Speichelqualität, trotz etwas verbesserter Speichelflussrate für die 3D-RT belegen.

4.6.1 Mundhygieneindizes API und SBI ohne Bedeutung

Durch die Bestimmung geeigneter Mundhygieneindizes ist es möglich einen allgemeinen Überblick über den Pflegezustand des Gebisses und somit über die Mundgesundheit zu erlangen. Defizite bei der Mundhygiene lassen sich durch einen Plaque-Index (Approximaler-Plaque-Index) und einen Entzündungsindex (Sulkus-Blutungs-Index) beurteilen. Da die Bestimmung der oben genannten beiden Indizes nur am bezahlten Patienten möglich ist, konnte keine Aussage zur Mundhygiene des gesamten untersuchten Patientengutes gemacht werden. Bei den Patienten, die eine Restbezahlung aufwiesen, wurden die Parameter zur Mundhygiene bereits vor Beginn der Radiatio einmalig durchgeführt. Beim Plaqueindex zeigten sich jedoch schon prätherapeutisch erhöhte Werte, die sich im Laufe der Behandlung auch nicht verbesserten. Die prätherapeutisch erhöhten Werte könnten bei einigen Patienten

sicherlich auch auf die eingeschränkte Mundhygienefähigkeit nach stattgehabter ausgedehnter operativer Maßnahme zurückzuführen sein. Zudem wird eine schlechte Mundhygiene als ein weiterer evidenzbasierter Risikofaktor bereits bei der Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen diskutiert. Warzecha et al. (2002) belegten in einer Studie, dass bei 50% der Frauen und 80,7% der Männer, die an Tumoren im Kopf-Hals-Bereiches erkrankt waren, bereits prätherapeutisch die Mundhygiene als schlecht beurteilt wurde. Die vorliegende Untersuchung bestätigt damit analog zu den Literaturangaben, dass Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, die typischerweise zudem rauchen und übermäßig Alkohol trinken eine schlechte Mundhygiene aufweisen. In Kenntnis der bereits prätherapeutisch bei vielen Patienten vorliegenden schlechten Mundhygiene ist es besonders wichtig, konsequent geeignete Maßnahmen zur Verhinderung weiterer schwerer Nebenwirkungen durch die Behandlungen zu ergreifen. Hierzu zählen:

1. Maßnahmen vor Radiotherapie

Die Sanierung von möglichen Infektionsherden und/oder Infektionseintrittspforten stehen als Maßnahmen vor Therapiebeginn im Vordergrund, sind aber gleichzeitig oftmals abhängig von der sozialen Struktur und der resultierenden Compliance des Patienten. Je schlechter die soziale Struktur, desto geringer ist die Compliance. Anzustreben sind in dieser Phase die weitgehende Zahnerhaltung und parodontologische Therapie sowie Mundhygienemaßnahmen. Die Indikation zur Extraktion muss allerdings dann weiter gestellt werden, wenn eine fehlende Kooperationsbereitschaft des Patienten abzusehen ist. Damit soll das Risiko einer Infizierten Osteoradionekrose (IORN), die im Rahmen einer Zahnextraktion nach der Bestrahlung entstehen kann, minimiert werden.

2. Maßnahmen während der Radiotherapie

Auch während der Strahlentherapie können, jedoch immer in Abhängigkeit der akuten Mukositis, professionelle Zahnreinigungen erfolgen. Die Anfertigung von individuellen Fluoridierungsschienen in Kombination mit Fluoridgelen (z.B. Elmex gelee®) über den Bestrahlungszeitraum wird generell von der DGZMK empfohlen.

3. Maßnahmen nach Radiotherapie

Die Wiederherstellung der Kaufunktion ist ein wichtiges Ziel der Phase der Nachbehandlung. Jedoch ist eine definitive prothetische Versorgung aufgrund starker Reduzierung des Zahnbestandes, bei ausgeprägter Radioxerostomie, tumorbedingter Kieferdefekte und Verminderung der muskulären Balance aufgrund von Operationsnarben und fibrotischer Strahlenfolgen oftmals nicht möglich.

Zukünftig sollte die Verbesserung der Mundhygiene durch geeignete Mundhygienemaßnahmen, wie die Individualprophylaxe oder die konsequente Anfertigung von Fluoridierungsschienen, vor allem auch bei den Patienten die wegen eines Karzinomes behandelt werden, nicht vernachlässigt werden, denn eine gute Mundhygiene kann potentiell Infektionen der Mundhöhle und das Risiko von systemischen sowie den Zahnapparat betreffenden Schäden vorbeugen.

4.6.2 RT-Methode ohne Einfluss auf Mikroflora des Speichels

Aus kariesätiologischer Sicht ist die Erfassung mikrobiologischer Speichelbefunde sinnvoll, da diese die Situation der Zahnpulpa widerspiegeln. So korrelieren hohe Streptokokkus-mutans-Werte in der Plaque mit ihrem Vorkommen im Speichel (Kneist et al. 1998). Lactobazillenwerte dagegen stehen im Zusammenhang mit unversorgten Kavitäten, da sie nicht aktiv an den Zahnoberflächen haften. Der in der Studie verwendete Test CRT® bacteria (Ivoclar Vivadent AG) wurde auf Grund seiner einfachen Handhabung und vergleichsweise günstigen Kosten ausgewählt, zudem gilt er als eine sichere und kostengünstigste Methode, um ein Monitoring der mikrobiologischen Mundhöhlensituation in der zahnärztlichen Praxis zu erzielen (Kneist et al. 1999). Als weitere Möglichkeiten zum Nachweis kariogener Keime in der Mundhöhle sind neben Immunassays (ELISA) auch molekularbiologische Techniken, wie der Polymerase-Ketten-Reaktion, möglich (Yoshida et al. 2003, Aguilera et al. 2002, Teanpaisan und Dahlen 2006). Der oben genannte Bakteriennachtest ermöglicht durch den makroskopischen Vergleich mit einem Auswertungsmuster einen zweifelsfreien Nachweis von Mutans-Streptokokken und Lactobacillen. Der Test basiert dabei auf selektiven Kulturmedien, welche die

Nachweisgrenzen für beide Keimgruppen deutlich herabsetzen und die orale Begleitflora nahezu unterdrücken. Diese Bakterientests werden in der zahnärztlichen Praxis hauptsächlich zur Identifizierung von Kariesrisikopatienten im Kindesalter eingesetzt, um der Kariesauslösung durch gezielte individuelle Prophylaxemaßnahmen zu begegnen. In der vorliegenden Studie lag das Interesse darin, mögliche Veränderungen der Mundhöhlenflora im Laufe einer Strahlentherapie, in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik, zu eruieren. Da die Mundhygienesituation einen großen Einfluss auf die Zusammensetzung der Mundhöhlenflora besitzt, lassen sich die erhöhten prätherapeutischen Bakterienzahlen erklären. Es konnte im Verlauf der Studie keine Aussage zur Abhängigkeit der Bakterienanzahlen von der Radiotherapie gemacht werden und somit lässt sich sagen, dass die Bestimmung von Streptokokkus mutans und Lactobacillen für das vorliegende Patientengut eher ungeeignet ist.

4.7 Toleranzdosis der Glandula parotis

Sagowski et al. (2003) konnten am Rattenmodell eine eindeutige Dosis-Zeit-Funktions-Beziehung der radiogenen Schädigung der Speicheldrüsen nachweisen. Die bisher in der Literatur publizierten Dosis-Wirkungs-Kurven der Schädigung der Glandulae parotideae lassen annehmen, dass die Toleranzdosis jedoch niedriger ist, als früher vermutet wurde. Hierbei wurde für die Ausbildung eines Spätschadens für eine mit 22-25-mal zwei Gy täglicher Einzeldosis bis 44–50 Gy Gesamtdosis durchgeführte Strahlentherapie, eine Schadensdosis von 40 Gy auf das gesamte Organ angenommen (Herrmann 1990).

Eine mit konventioneller Technik (2D-RT) durchgeführte und kurativ intendierte Radiotherapie, die auch die hohen Level IIB-Lymphknoten mit einbezieht, appliziert regelmäßig Dosen von ≥ 50 Gy über das gesamte Organ Parotis. Somit wird prinzipiell ein fibrotischer Umbau der Drüse zu erwarten sein. Erste klinische Daten zeigen, dass nur durch die Reduktion der mittleren Dosis über das gesamte Organ mit <30 Gy an der Glandula parotis auch eine relevante Verringerung der Xerostomie erreicht werden kann (Münter 2004). In der vorliegenden Untersuchung zeigten alle Patienten, die eine gemittelte Dmean-Dosis der Parotiden (halbierte Summe aus

rechter und linker Parotis) von kleiner als 30 Gy aufwiesen, keinen funktionellen Schaden nach WHO-Klassifikation, was die klinischen Daten ebenfalls von Münter et al. (2004) und Eisbruch et al. (2003b) stützen würde. Die durch uns nach Likelihood-Methode berechnete TD50 lag bei 36,9 Gy (30,9 bis 43,5 Gy, 95% Vorhersageintervall) und war somit ebenfalls den Werten der Literatur vergleichbar (Münter et al. 2004, Roesnik et al. 2001). Mit der Anwendung der 3D-RT wurden im Vergleich zu den 2D-RT-therapierten Patienten niedrigere gemittelte Dmean-Werte beider Parotiden erreicht. Bei Patienten, die wegen eines Larynx-/Hypopharynxkarzinoms bestrahlt wurden, lagen die gemittelten Dmean-Werte beider Parotiden kleiner der berechneten TD50 von 37 Gy. Bei einem Tumorsitz in der Mundhöhle oder im Oropharynx blieben die gemittelten Dmean-Parotis-Dosen der 3D-RT gleich hoch denen der Patienten, die mit 2D-RT therapiert wurden. Dies korrelierte positiv auch zur starken Verminderung der Speichelflussrate, so dass zum Zeitpunkt vier Wochen nach Strahlentherapie diese Patienten offensichtlich nicht von der 3D-Technik profitierten. Mit der 3D-RT konnten bei einigen dieser Patienten die Dmean-Werte zumindest in der kontralateralen Parotis unterhalb der TD50 von 37 Gy erreicht werden. Eine Diskriminierung des jeweils produzierten Speichelanteils aus rechter und linker Parotis lässt die Methode der Gesamtspeichelmessung leider nicht zu, so dass wir keinen Funktionsunterschied der verschiedenen belasteten Parotiden messen konnten. Die Gesamtspeichelflussraten waren sechs und zwölf Monate nach Radiotherapie jedoch weiterhin auch bei diesen Patienten vermindert. Eine Erholung, zumindest der einen geschonten Parotis, konnte mit unserer Reizspeichelmessung nicht bewiesen werden, könnte jedoch vermutet werden. Genau um diese Frage zu beantworten, wäre es zukünftig besser, eventuell die Speicheldrüsenszintigraphie als Meßmethode oder diffizilere NTCP-Berechnungsmodelle einzusetzen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Methode der Schadensermittlung mittels stimulierter Speichelmessung durchaus geeignet ist, um Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Wirkungswahrscheinlichkeit an den Glandulae aufzustellen. Der überwiegende Teil der behandelten Patienten erhielt zur Radiotherapie auch eine simultane Chemotherapie. Inwieweit die Chemotherapie einen zusätzlichen Schaden an den Speicheldrüsen hervorruft, ist nicht bekannt. Hier wäre ein additiver Effekt nicht auszuschließen und müsste weiter untersucht werden.

5 Schlussfolgerungen

Die neue 3D-Konformationstechnik eignet sich als Standardradiotherapiemethode für Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Vor allem für Patienten mit Larynx- und Hypopharynxkarzinomen können gemittelte Dmean-Werte beider Parotiden erreicht werden, die nachweislich quantitativ den Speichelfluss so erhalten, dass die Patienten keine subjektive Xerostomie empfinden und somit in ihrer Lebensqualität nur wenig beeinträchtigt werden. Für Patienten mit Tumoren im Mundhöhlen-/ Oropharynxbereich zeigte die neue 3D-RT zunächst noch keinen Vorteil gegenüber der alten Technik. Eventuell ergibt sich jedoch eine Verringerung der Xerostomie durch Erholungsvorgänge der ausgesparten Drüse, die erst im Verlaufe der Zeit für den Patienten bemerkbar werden. Die Methode der Reizspeichelmessung konnte hierüber keine Klarheit erbringen. Dieses nachzuweisen, müssen sensitivere Verfahren, wie z.B. die Speichelrüsenszintigraphie zum Einsatz kommen. Des Weiteren wird es notwendig sein, moderne Zielvolumenkonzepte zu entwickeln, um dann selektiv nach Risikoprofil Lymphknotenlevel zu bestrahlen oder auszusparen, um die Schonung zumindest einer Drüse zu erreichen. Dies kann jedoch nur im Rahmen von prospektiven Studienprotokollen durchgeführt werden.

6 Zusammenfassung

Die Strahlentherapie ist neben der Operation die wichtigste Therapieoption in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren. Die Risiken einer modernen Bestrahlungsbehandlung sind vergleichsweise gering. Schwere Komplikationen sind selten geworden. Die häufigste langfristige, die Patienten meist auch am stärksten belastende Therapiefolge ist die Xerostomie. Die Xerostomie schränkt die Lebensqualität ein und kann zu erheblichen Folgekomplikationen führen, wie z.B. zur radiogenen Karies, aufgrund verminderter antimikrobieller Wirkung des Speichels. Die Rate an Zahnextraktionen und Infektionen der Zähne mit schwerwiegenden Folgen einer infizierten Osteoradionekrose kann durch die Senkung der radiogenen Karies zweifelsfrei erreicht werden.

Die Hauptbemühungen zur Speicheldrüsenschonung während einer kurativen Radiotherapie konzentrieren sich auf die Glandula parotis, die von Ausnahmen abgesehen nicht Teil des Zielvolumens ist und aufgrund ihrer anatomischen Lagebeziehungen zu den Lymphknotenstationen meistens am Rand des Zielvolumens liegt. Mit der üblichen Radiotherapietechnik werden Karzinome der Mundhöhle, des Oropharynx sowie des Larynx-/ Hypopharynx-Bereiches im Wesentlichen über laterale Photonen-/ Elektronenfelder bestrahlt. So ist eine weitgehende Schonung der Speicheldrüsen, insbesondere beider Glandulae parotideae nicht möglich.

Das Hauptziel dieser Untersuchung war es daher zu zeigen, dass eine Verringerung der mittleren Dmean-Dosen beider Parotiden durch die Einführung einer neuen 3D-Konformationstechnik im Vergleich zur konventionellen 2D-Technik möglich ist, und dies quantitative und qualitative Auswirkungen auf den Speichel selbst sowie auf den Speichelfluss hat.

Die vorliegende Arbeit konnte belegen, dass mit einer 3D-Konformationsbestrahlung (3D-RT) bei Kopf-Hals-Tumoren gegenüber der älteren konventionellen Bestrahlungstechnik (2D-RT) durchaus eine Schonung der Glandulae parotideae und damit bei einem großen Teil der Patienten Xerostomien vermieden werden können. Dies konnte durch die quantitative Testung des Speichelflusses belegt werden. Dagegen waren die Tests zur Pufferkapazität und auf die Anwesenheit pathogener Mikroorganismen des Speichels nicht in der Lage, einen Vorteil für die neue 3D-RT zu beweisen. Die etablierten Methoden zur Bestimmung der Mundhygiene, wie der API und SBI sind dagegen prinzipiell bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich nicht sinnvoll einzusetzen.

Die Daten der Arbeit konnten mittels stimulierter Reizspeichelmessung bereits auch an dieser kleinen Patientenzahl valide Daten für die Ermittlung der Schadenswahrscheinlichkeit der Glandula parotis bei den untersuchten Patienten erbringen. Diese können die Grundlage sein, um zukünftig genauer die Schadenswahrscheinlichkeiten der Speicheldrüsen vorauszuberechnen.

7 Literatur

1. Aguilera Galanz LA, Aceves Medina Mdel C, Estrada Garcia IC: Detection of potentially cariogenic strains of *Streptokokkus mutans* using the polymerase chain reaction. *J Clin Pediatr Dent* 27 (2002) 47-51
2. Amosson CM, Teh BS, Van TJ, Uy N, Huang E, Mai WY, Frolov A, Woo SY, Chiu JK, Carpenter LS, Lu HH, Grant WH 3rd, Butler EB: Dosimetric predictors of xerostomia for head-and-neck cancer patients treated with the smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 (2003) 136-144
3. Attin T, Buchalla W, Siewert C, Hellwig E: Fluoride release/uptake of polyacid-modified resin composites (compomers) in neutral and acidic buffer solutions. *J Oral Rehabil* 26 (1999) 388-393
4. Beer KT, Zehnder D, Lussi A, Greiner RH: Sparing of contralateral major salivary glands has a significant effect on oral health in patients treated with radical radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol* 178 (2002) 722-726
5. Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Stabenow R, Stegmaier C, Ziegler H: Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI, Saarbrücken, 2006
6. Bogner L, Scherer J, Treutwein M, Hartmann M, Gum F, Amediek A. Verification of IMRT: techniques and problems. *Strahlenther Onkol* 180 (2004) 340-50
7. Braaksma MM, Wijers OB, van Sornsen de Koste JR, van der Est H, Schmitz PI, Nowak PJ, Levendag PC: Optimisation of conformal radiation therapy by intensity modulation. *Cancer of the larynx and salivary gland function. Radiother Oncol* 66 (2003) 291-302

8. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, Eschwege F, Zhang J, Russell L, Oster W, Sauer R: Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000) 3339-3345
9. Brizel DM, Herman T, Goffinet D, Sailer S, Agarwala S, Schwartz G, Venkatesan V, Cripps C, Meredith RF, Logan E, Yao B: A phase I/II trial of escalating doses of recombinant human keratinocyte growth factor (rHuKGF) in head and neck Cancer (HNC) patients receiving radiotherapy (RT) with concurrent chemotherapy (CCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (2001) 40
10. Chao KSC, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, Low DA: A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 49 (2001) 907-916
11. Cooper JS, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Lee DJ: Validation of the RTOG recursive partitioning classification for head and neck tumors. *Head Neck* 23 (2001) 669-677
12. Dawes C: Estimates, from salivary analyses, of the turnover time of the oral mucosal epithelium in humans and the number of bacteria in an edentulous mouth. *Arch Oral Biol* 48 (2003) 329-336
13. Denham JW, Hamilton CS, Simpson SA, O'Brien MY, Ostwald PM, Kron T, Dear KBG, O'Brien MY, Dear KB: Acute reaction parameters for human oropharyngeal mucosa. *Radiother Oncol* 35 (1995) 129-137
14. Dörr W, Hendry JH: Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 61 (2001) 223-231
15. Dörr W, Herrmann TH: Akute Strahlenveränderungen der Gewebe. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg): Radioonkologie. Band 1: Grundlagen W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH, Germering, München, 2003, S. 244-250

16. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA: Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (1999) 577-587
17. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA: Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (2001) 695-704
18. Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, Scarantino C, Brizel D: How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Semin Radiat Oncol* 13 (2003a) 226-234
19. Eisbruch A, Ship JA, Dawson LA, Kim HM, Bradford CR, Terrell JE, Chepeha DB, Teknos TN, Hogikyan ND, Anzai Y, Marsh LH, Ten Haken RK, Wolf GT: Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *World J Surg* 27 (2003b) 832-837
20. Fröhlich M, Bernstein P, Metelmann HR, Mohner M: Zur Epidemiologie des Lippen- und Mundhöhlenmalignoms. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 37 (1992) 1-3
21. Fu KK, Pajak TF, Trott A, Jones CU, Spencer Sa, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Copper JS, Ang KK: A Radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (2000) 7-16
22. Gauwerky F: Über das Zielvolumenkonzept in der strahlentherapeutischen Beghandlung. *Radiologie* 15 (1975) 217

23. Gerlach R, Janich M, Kuhnt T, Lambeck S, Langhammer T, Opitz L, Jirsak N, Dunst J: Comparative investigation for determination of the dose-effect parameter according to the “mean-dose” and “logistic” model for the parotid gland. *Biomed Tech* 50 (2005) 993
24. Gernhardt CR, Kielbassa AM, Hahn P, Schaller HG: Tensile bond strength of different dentin adhesive systems on irradiated and nonirradiated dentin. *J Oral Rehabil* 28 (2001) 814-820
25. Gernhardt CR, Schulze E, Klapproth J, Schaller HG: The Influence of Irradiation on de- and remineralization of dentin. *J Dent Res* 82 (2003) 335
26. Gornitsky M, Shenouda G, Sultanem K, Katz H, Hier M, Black M, Velly AM: Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98 (2004) 45-52
27. Gregoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reyhler H: Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 56 (2000) 135-150
28. Grötz KA: Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Medicinische Physik und Strahlenbiologie; Abstimmung mit dem Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltungskunde. Dental care for patients with antineoplastic radiotherapy of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 179 (2003) 275-278
29. Grötz KA, Duschner H, Kutzner J, Thelen M, Wagner W: New evidence for the etiology of so-called radiation caries. Proof for directed radiogenic damage od the enamel-dentin junction. *Strahlenther Onkol* 173 (1997) 668-676

30. Grötz KA, Henneicke-von Zepelin HH, Kohnen R, al-Nawas B, Bockisch A, Kutzner J, Wustenberg P, Naser-Hijazi B, Belz GG, Wagner W: Prospektive, doppelblinde Therapiestudie zur Prophylaxe der Radioxerostomie durch Cumarin/ Troxerutin bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen. Strahlenther Onkol 175 (1999) 397-403
31. Grötz KA, Riesenbeck D, Brahm R, Seegenschmiedt MH, al-Nawas B, Dorr W, Kutzner J, Willich N, Thelen M, Wagner W: Chronische Strahlenfolgen an den Zahnhartgeweben („Strahlenkaries“). Klassifikation und Behandlungsansätze. Strahlenther Onkol 177 (2001) 96-104
32. Hellwig E, Klimek J, Attin T: Einführung in die Zahnerhaltung. 2. Aufl. Urban und Fischer, München, Jena, 1999a, S.309
33. Hellwig E, Klimek J, Attin T: Einführung in die Zahnerhaltung. 2. Aufl. Urban und Fischer, München, Jena 1999b, S.20
34. Herrmann: Klinische Strahlenbiologie. 2. Aufl. Gustav Fischer, Jena 1990, S.96-97
35. Herrmann T: Das Krebsproblem und die Strahlentherapie- aktuelle strahlentherapeutische Konzepte. In: Die zahnärztliche Betreuung des bestrahlten Patienten- aktuelle Aspekte Herbsttagung DGZMK und DEGRO 2002.
36. Hölse R: Symptomatik und Therapie von Strahlenreaktionen im Kopf-Hals-Bereich. Z Laryng Rhinol 50 (1971) 133-137
37. Houser A, Kramp B, Richter J, Dassler U: Die Lebensqualität von Patienten mit bösartigen Tumoren im Kopf-Halsbereich unter besonderer Berücksichtigung der Laryngektomierten. Laryngo Rhino Otol 80 (2001) 458-463.

38. Huguenin PU, Taussky D, Moe K, Meister A, Baumert B, Lutolf UM, Glanzmann C: Quality of life in patients cured from a carcinoma of the head and neck by radiotherapy: the importance of the target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (1999) 47-53
39. Janda M, Newman B, Obermair A: Impaired quality of life in patients commencing radiotherapy for cancer. *Strahlenther Onkol* 180 (2004) 78-83
40. Jen YM, Shih R, Lin YS, Su WF, Ku CH, Chang CS, Shueng PW, Hwang JM, Lui DW, Chao HL, Lin HY, Chang LP, Shum WY, Lin CS: Parotid gland-sparing 3-dimensional conformal radiotherapy results in less severe dry mouth in nasopharyngeal cancer patients: a dosimetric and clinical comparison with conventional radiotherapy. *Radiother Oncol* 75 (2005) 204-209
41. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H: Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 26 (1990) 1167-1256
42. Kaanders JH, van der Kogel AJ, Ang KK: Altered fractionation: limited by mucosal reactions? *Radiother Oncol* 3 (1999) 247-260
43. Kam MK, Chau RM, Suen J, Choi PH, Teo PM: Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 (2003) 145-157
44. Kamel AH, el- Barawy, Hashish MH, el- Sheikh SM: Epstein-Barr virus in head and neck squamous cell carcinomas. *East Mediterr Health J* 9 (2003) 364-371
45. Khalil AA, Bentzen SM, Bernier J, Saunders MI, Horiot JC, Van den Bogaert W, Cummings BJ, Dische S: Compliance to the prescribed dose and overall treatment time in five randomized clinical trials of altered fractionation in radiotherapy for head- and neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 (2003) 568-75

46. Kleist B, Bankau A, Lorenz G, Jager B, Poetsch M: Different risk factors in basaloid and common squamous head and neck cancer. *Laryngoscope* 114 (2004) 1068
47. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kroger S, Bleckmann C, Brenner W, Mester J, Clausen M: Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol* 27 (1999) 20-26
48. Kneist S, Heinrich- Weltzien R, Tietze W, Schumann V, Stösser L: Die mikrobielle Mundhöhlenbesiedlung als Grundvoraussetzung des Kariesrisikos- Eine Übersicht der Befunde aus der Erfurter Studie. In: Stösser L (Hrsg) *Kariesdynamik und Kariesrisiko*. Quintessenz, Berlin, 1998, S. 201-213
49. Kneist S, Heinrich- Weltzien, Fischer T, Klein C, Rupf S, Eschrich K: Handelsübliche Speicheltests zum Mutans-Nachweis-Übersicht und Effizienzbewertung. *Quintessenz* 50 (1999) 33-43
50. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC: Oral Mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 51 (2001) 290-315
51. Kuhnt T, Janich M, Gotz U, Gerlach R, Chiricuta IC, Hänsgen G: Presentation of a 3D conformal radiation therapy technique for head and neck tumors resulting in a substantial protection of the parotid glands (In process citation). *Strahlenther Onkol* 182 (2006) 325-330
52. Landberg T: ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU, Bethesda/MD, 1993
53. Lange DE, Plagman HC, Eenboom A, Promesberger A: Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene. *Dtsch Zahnärztl Z* 32 (1977) 44-47
54. Larsson M, GHedelin B, Athlin E: Lived experiences of eating problems for patients with head and neck cancer during radiotherapy. *J Clin Nurs* 12 (2003) 562-570

55. LENT SOMA: scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (1995) 1049-1091
56. Levendag P, Braaksma M, Coche E, van Der Est H, Hamoir M, Muller K, Noever I, Nowak P, van Sorensen De Koste J, Gregoire V: Rotterdam and Brussels CT-based neck nodal delineation compared with the surgical levels as defined by the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 (2004) 113-123
57. 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* 57 (2003) 61-70
58. Lockhart PB, Fox PC, Gentry AC, Acharya R, Norton HJ: Pilot study of controlled-release pilocarpine in normal subjects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 82 (1996) 517-524
59. Lyman JT, Wolbarst AB: Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (1989) 433-436
60. Maciejewski B, Zajusz A, Pilecki B, Skladowski K, Dörr W, Kummermehr J, Trott KR: Escalated hyperfractionation and stimulation of acute mucosal reaction in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx. *Radiother Oncol* 2 (1992) 54-57
61. Maier H, De Vries N, Snow GB: Occupational factors in the etiology of head and neck cancer. *Clin Otolaryngol* 16 (1991) 406-412
62. Maier H, Tao ZZ, Adler D: Die Parotis- ein kurzer Überblick über Ätiologie, Diagnostik und Therapie. In : *Mikrobiologische Aspekte bei Erkrankungen im HNO-Bereich*. Fischer, Stuttgart, New York, 1990
63. Marks JE: Mucosal protectants and their application for head and neck cancer chemoirradiation. *Curr Opin Oncol* 9 (1997) 267-273

64. Marshall JR, Graham S, Haughey BP, Shedd D, O'Shea R, Brasure J, Wilkinson GS, West D: Smoking, alcohol dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Eur J Cancer Oral Oncol* 28 (1992) 9-15
65. Maune S, Bosse F, Heissenberg MC, Schmidt C, Berens M, Kuchler T: Konzept zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes. *HNO Springer Verlag* 50 (2002) 347-353
66. Moller P, Perrier M, Ozsahin M, Monnier P: A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 97 (2004) 173-189
67. Moore C: Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. A continuing study. *J Am Med Assoc* 218 (1971) 553-558
68. Mühlemann H, Son S: Gingival sulcus bleeding- a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 15 (1971) 107-113
69. Münter MW, Karger CP, Hoffner SG, Hof H, Thilmann C, Rudat V, Nill S, Wannenmacher M, Debus J: Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 (2004) 175-184
70. Nagler R, Marmar Y, Fox PC, Baum BJ, Har-El R, Chevion M: Irradiation-induced damage to the salivary glands: the role of redox-active iron and copper. *Radiat Res* 147 (1997) 468-476
71. Nieuw Amerongen AV, Veerman EC: Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* 11 (2003) 226-231

72. Nowak PJ, Wijers OB, Lagerwaard FJ, Levendag PC: A three-dimensional CT-based target definition for elective irradiation of the neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (1999) 33-39
73. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andresen E, Bentzen J, Bastholt L, Hansen O, Johansen J, Andresen L, Evensen JF: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 365 (2003) 933-940
74. Pape HP: Tumoren der Mundhöhle. In: Gross R, Schmidt CG (Hrsg): *Klinische Onkologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985, S.23
75. Perkins TM, Perkins J: Chronic alcoholism: a common risk factor in oral cancer and alcoholic cirrhosis. *Compend Contin Educ Dent* 22 (2001) 49-51
76. Petermann A, Celli D, Glandron G, Dobrez D, Yount S: Mucositis in head and neck cancer: economic and quality-of-life outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 29 (2001) 45-51
77. Plevova P: Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 35 (1999) 453-470
78. Potten CS, Owen G, Hewitt D, Chadwick CA, Hendry H, Lord BI, Woolford LB: Stimulation and inhibition of proliferation in the small intestinal crypts of the mouse after in vivo administration of growth factors. *Gut* 36 (1995) 864-873
79. Radfar L, Sirois DA: Structural and functional injury in minipig salivary glands following fractionated exposure to 70 Gy of ionizing radiation: an animal model for human radiation-induced salivary gland injury. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96 (2003) 267-274

80. Reuther JF, Kübler NR: Erkrankungen der Speicheldrüsen. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M (Hrsg): Zahn-Mund-Kieferheilkunde Band 2 Spezielle Chirurgie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002, S.25
81. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT; American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 (2002) 751-758
82. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CH: Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (2001) 938-946
83. Rosan B, Lamont RJ: Dental plaque formation. *Microbes Infect* 2 (2000) 1599-1607
84. RTOG and EORTC late effects working group. Late effects toxicity scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (1995) 1037-1047
85. Saarilahti K, Kouri M, Collan J, Hamalainen T, Atula T, Joensuu H, Tenhunen M: Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function. *Radiother Oncol* 74 (2005) 251-258
86. Sagowski C, Wenzel S, Tesche S, Jenicke L, Jaehne M: Investigation of radiosialadenitis during fractionated irradiation: sialoscintigraphical and histomorphological findings in rats. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 260 (2003) 513-517
87. Saunders MJ, Dische S, Grosch EJ, Fermont DC, Ashford RFW, Maher EJ, Makepeace AR: Experience with CHART. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991) 871-878

88. Sawyer DR, Wood NK: Das Mundhöhlenkarzinom. *Dental Report* 1 (1993) 67-90
89. Schioldt M, Hermund NU: Management of oral disease prior to radiation therapy. *Support Care Cancer* 10 (2002) 40-43
90. Seegenschmiedt MH und Sauer R: Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen. *Strahlenther Onkol* 169 (1993) 83-95
91. Seegenschmiedt MH: Nebenwirkungen in der Onkologie- Internationale Systematik und Dokumentation. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1998
92. Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KS, Kirchner HL, Turek LP, Haugen TH: Human papilloma virus and risk of oral cancer. *Laryngoskope* 108 (1998) 1098-1103
93. Sonis ST, Costa JWJR, Evitts SM, Lindquist LE, Nicolson M: Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in Hamster that receive cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 74 (1992) 749-755
94. Sonis ST, Lindqvist C, van Vugt A, Stewart AA, Stam K, Qu GY, Iwata KK, Haley JD: Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor β 3. *Cancer Res* 54 (1994) 1135-1138
95. Stratmann U, Mokrys K: Mundtrockenheit 2. Teil. *ZM* 22 (2000) 62-65
96. Studer G, Gratz KW, Glanzmann C: Osteoradionecrosis of the mandibula in patients treated with different fractionations. *Strahlenther Onkol* 180 (2004) 233-240
97. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarelle S, Barzan L, Franceschi S: Combined effect of tobacco and alcohol an laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* 13 (2002) 957-964

98. Teanpaisan R, Dahlen G: Use of polymerase chain reaction techniques and sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis for differentiation of oral Lactobacillus species. *Oral Microbiol Immunol* 21 (2006) 79-83
99. Tisch M, Enderle G, Zoller J, Maier H: Mundhöhlenkrebs bei Maschinenarbeitern. *Laryngo Rhino Otol* 75 (1996) 759-763
100. Trott KL, Herrmann TH, Dörr W: Strahlenwirkung auf Normalgewebe. Urban und Vogel, München, 2002
101. Trott A: Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (2000) 1-12
102. Trott A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberman MD: Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 66 (2003) 253-262
103. Vacha P, Fehlauer F, Mahlmann B, Marx M, Hinke A, Sommer K, Richter E, Feyerabend T: Randomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy +/- amifostine in head and neck cancer. Is there evidence for radioprotection? *Strahlenther Onkol* 179 (2003) 385-389
104. Van der Schueren E, Van den Bogaert W, Vanuytsel L, Van Limbergen E: Radiotherapy by multiple fractions per day (MFD) in head and neck cancer: Acute reaction of skin and mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19 (1990) 301-311
105. Waldron J, Walsh- Waring G, Munro A: Tumors of the two-thirds of the tongue management of oral cancer. *Stafford N and Waldron J* (1989) 121-133

106. Warzecha A: Stellenwert des präoperativen Tumorstagings beim Mundhöhlenkarzinom für die Erfassung simultaner Tumoren und therapierelevanter Befunde. Diss, Freiburg, 2002
107. Weber I: Lebensqualität: Messung und Ergebnisbeurteilung. Deutsches Ärzteblatt 92 (1995) 833
108. Wendt TG, Abbasi-Senger N, Salz H, Pinquart I, Koscielny S, Przetak SM, Wiezorek T: 3D-conformal-intensity modulated radiotherapy with compensators for head and neck cancer: clinical results of normal tissue sparing. Radiat Oncol 21 (2006) 1-18
109. Wiggenraad R, Mast M, van Santvoort J, Hoogendoorn M, Struikmans H: ConPas: a 3-D conformal parotid gland-sparing irradiation technique for bilateral neck treatment as an alternative to IMRT. Strahlenther Onkol 181 (2005) 673-682
110. Wiltfang J, Grabenbauer G, Bloch-Birkholz A, Leher A, Neukam FW, Kessler P: Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.
111. Yoshida A, Suzuki N, Nakano Y, Kawada M, Oho T, Koga T: Development of a 5' nuclease-based real-time PCR assay for quantitative detection of cariogenic dental pathogens *Streptokokkus mutans* and *Streptokokkus sobrinus*. J Clin Microbiol 41 (2003) 4438-4441

8 Anlagen

Tabelle 1. CTC- Klassifikation für die Mukositis anhand der Empfehlungen des NCI von 1998.

Schweregrad	Reaktion der Mukosa
0	Keine Reaktion
1- leicht	Geringes Erythem oder Beläge, milde Schmerzen, keine Analgetika nötig
2- deutlich	Mäßig schmerzhafte, fleckenförmige Mukositis mit entzündlichen seroanginösen Belägen, milde Analgetika
3- ausgeprägt	Konfluierende fibröse Mukositis, Ulzerationen, Narkotika zur Schmerzbehandlung nötig
4- lebensbedrohlich	Nekrose, tiefe Ulzera oder Hämorrhagie, parenterale Ernährung

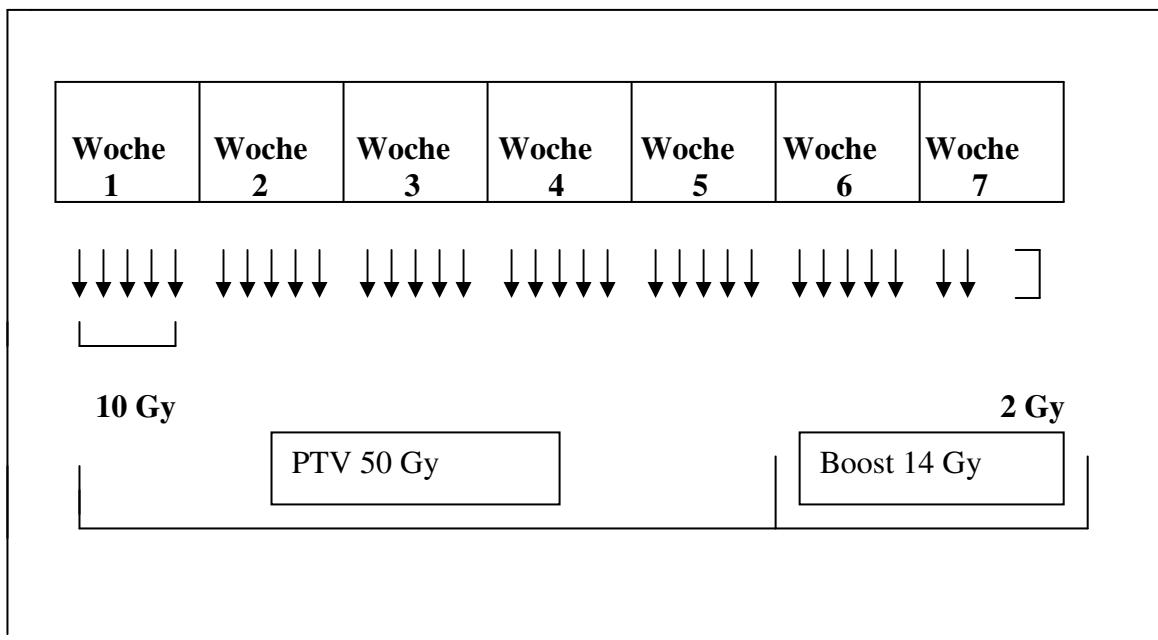


Abbildung 1. Therapieschema der alleinigen, adjuvanten Radiotherapie.

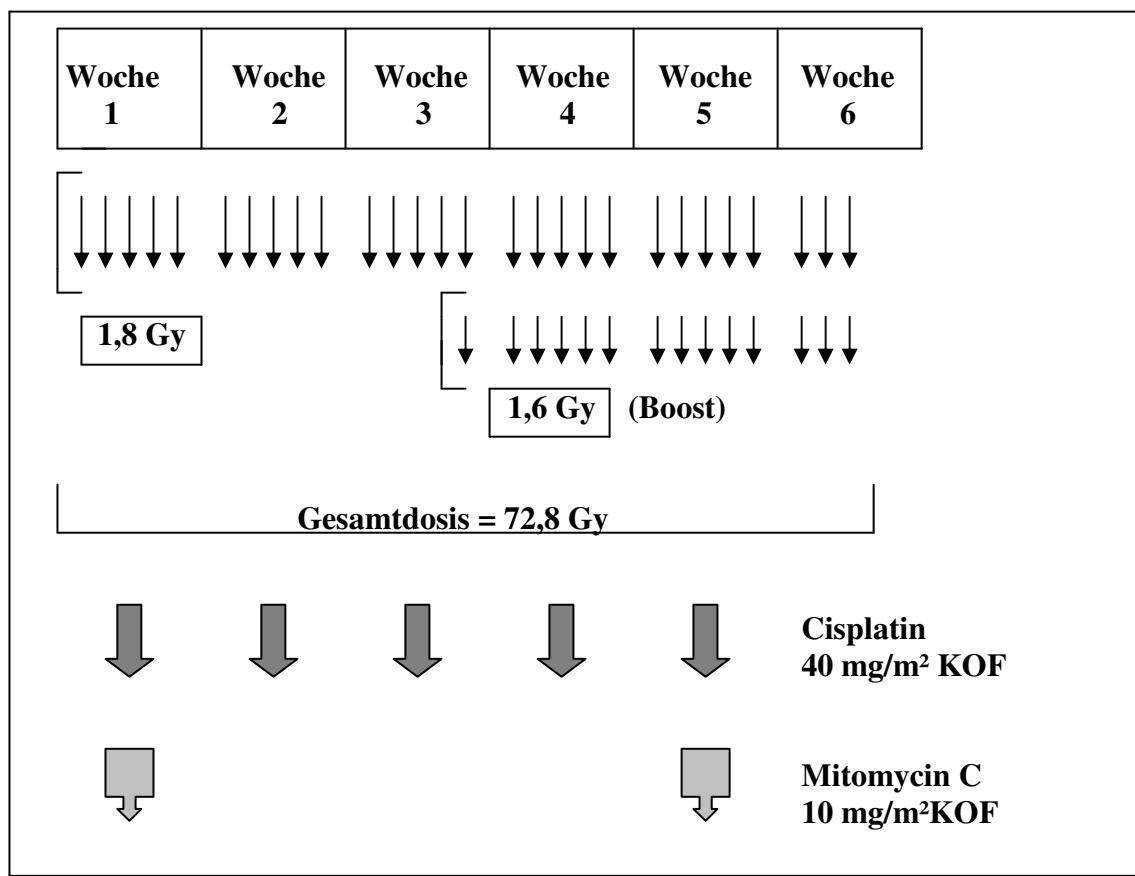


Abbildung 2. Therapieschema der definitiven Radiochemotherapie.

9 Thesen

1. Die Strahlentherapie ist neben der Operation die wichtigste Therapieoption in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren.
2. Die Risiken einer modernen Bestrahlungsbehandlung sind vergleichsweise gering. Schwere Komplikationen sind selten. Die häufigste langfristige, die Patienten meist auch am stärksten belastende Therapiefolge ist die radiogene Mundtrockenheit, die Xerostomie.
3. Ein wichtiges Forschungsgebiet der Radioonkologie derzeitig ist die Vermeidung oder Verringerung der Xerostomie durch Schonung der Speicheldrüsen während der Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren.
4. Die Xerostomie schränkt die Lebensqualität ein und kann zu erheblichen Folgekomplikationen führen, wie z.B. der radiogenen Karies durch die verminderte antimikrobielle Wirkung des Speichels. Die Rate an Zahnektomien und Infektionen der Zähne mit schwerwiegenden Folgen (infizierte Osteoradionekrose) kann durch die Senkung der radiogenen Karies zweifelsfrei erreicht werden.
5. Die Hauptbemühungen zur Speicheldrüsenschonung konzentrieren sich auf die Glandula parotis, die zu den Lymphknotenstationen meistens am Rand des Zielvolumens liegt.
6. Mit der üblichen Radiotherapietechnik (2D-RT) werden Karzinome der Mundhöhle, des Oropharynx sowie des Larynx-/Hypopharynxbereiches im Wesentlichen über laterale Photonens-/Elektronenfelder bestrahlt. So ist eine weitgehende Schonung der Speicheldrüsen, insbesondere beider Glandulae parotidae nicht möglich.

7. Das Ziel bei der Einführung neuer 3D-Konformationsbestrahlungstechniken (3D-RT) muss sein, gegenüber der älteren konventionellen Bestrahlungstechnik (2D-RT) eine Schonung der Parotiden zu erreichen, so dass bei einem großen Teil der Patienten langfristig Xerostomien vermieden werden können.
8. Die mittlere prätherapeutische Speichelflussrate aller Patienten lag mit $3,8 \pm 2,2$ ml/5min etwas unter dem Wert für normale Probanden (5ml/5min). Im Trend war der Speichelfluss in der Gruppe der 3D-RT zum Ende der Bestrahlung und vier Wochen nach der Strahlenbehandlung etwas höher, als in der Gruppe mit 2D-RT. Besonders konnte bei Patienten mit Larynx-/Hypopharynxkarzinomen, die mit einer 3D-RT behandelt wurden, eine deutliche Erhöhung der Speichelflussraten sechs und zwölf Monate nach Abschluss der Behandlung bewiesen werden.
9. Die Pufferkapazität des Speichels gibt Auskunft darüber, in welchem Maße der Speichel in der Lage ist, die durch Bakterien produzierten organischen Säuren der Mundhöhle zu neutralisieren. Während der gesamten Untersuchungsperiode konnte bezüglich der Pufferkapazität kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen 2D-RT und 3D-RT festgestellt werden. Damit konnte dieser Test keine Verbesserung der Speichelqualität, trotz der etwas verbesserten Speichelflussrate bei 3D-RT belegen.
10. Aus kariesätiologischer Sicht ist die Erfassung mikrobiologischer Speichelbefunde sinnvoll, da diese das Kariesrisiko eines Patienten widerspiegeln. Im Verlauf der Studie konnte keine Abhängigkeit der Bakterienanzahlen von der Radiotherapiemethode nachgewiesen werden. Somit ist die Bestimmung von Streptokokkus mutans und Lactobacillus für das vorliegende Patientengut eher ungeeignet.

11. Mundhygieneindizes, wie der Approximaler-Plaque-Index (API) und der Sulkus-Blutungs-Index (SBI) geben einen allgemeinen Überblick über den Pflegezustand des Gebisses und somit über die Mundgesundheit. Beim API zeigten sich schon prätherapeutisch erhöhte Werte, die sich im Laufe der Behandlung auch nicht verbesserten. In Kenntnis der bereits prätherapeutisch bei vielen Patienten vorliegenden schlechten Mundhygiene ist es besonders wichtig, konsequent geeignete Mundhygienemaßnahmen zur Verhinderung weiterer schwerer Nebenwirkungen zu ergreifen. Bereits prätherapeutisch zeigte sich bei vier von fünf Patienten aus der 2D-RT-Gruppe und bei zwei von zehn Patienten der 3D-RT-Gruppe eine mittelstarke Zahnfleischentzündung (Werte zwischen 21–50%). Im Verlauf der Untersuchung konnten keine Unterschiede des API sowie SBI beider Radiotherapiegruppen belegt werden. Beide Tests eignen sich nicht zur Beurteilung der Mundhygiene während einer Radiotherapie.
12. Anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) kann während einer modernen Bestrahlungsplanung die Strahlendosis im Risikoorgan, z.B. der Glandula parotis, berechnet werden. Die Patienten, die mit 2D-RT behandelt wurden, hatten im Mittelwert signifikant höhere gemittelte Dmean–Werte beider Parotiden, als Patienten, die mit der 3D-RT bestrahlt wurden.
13. Die individuellen Speichelflussraten jedes Patienten (beide Techniken gemeinsam) wurden als Prozentwert der Ratio post- zu prätherapeutischem Speichelfluss angegeben und gegenüber dem ermittelten Dmean–Wert beider Parotiden aufgetragen. Mit zunehmenden Dmean–Werten beider Parotiden sanken die Speichelflussraten kontinuierlich ab.
14. Definiert man den gesetzten Schaden eines Risikoorgans, z.B. den der Glandula parotidea definiert nach der WHO- Klassifikation als Verminderung der Speichelflussrate auf $\leq 25\%$ des Ausgangswertes und stellt diesen gegenüber den gemittelten Dmean–Werten beider Parotiden, so kann mit Hilfe des logistischen Modells eine Schadenswahrscheinlichkeit des Organs bestimmt werden (Sigma-Kurven). Bei einer Dmean < 30 Gy ließ sich kein

funktioneller Schaden der Parotiden registrieren. Bei Dmean-Werten >50 Gy versiegte der Speichelfluss bei fast allen Patienten und die Schadenswahrscheinlichkeit bei dieser Dosis betrug 80%.

15. Die nach Likelihood- Methode berechnete TD50 der Glandula parotis lag bei circa 37 Gy (30,9 bis 43,5 Gy, 95% Vorhersageintervall) und war den Werten der Literatur vergleichbar.
16. Mit der 3D-RT konnten bei Patienten mit Karzinomen im Mundhöhlen-/Oropharynxbereich Dmean-Werte zumindest der kontralateralen Parotis unterhalb der TD50 von 37 Gy erzielt werden. Die ermittelten Speichelflussraten waren sechs und zwölf Monate nach Radiotherapie jedoch weiterhin gegenüber dem Ausgangswert vermindert. Eine Erholung der großen Ohrspeekeldrüsen und damit eine Verbesserung der Speichelflussrate konnte mit der Reizspeichelmessung bei diesen Patienten nicht bewiesen werden, wäre jedoch prinzipiell anzunehmen.
17. Die vorliegenden Ergebnisse belegen, dass die Methode der Schadensermittlung mittels stimulierter Speichelmessung durchaus geeignet ist, um Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Wirkungswahrscheinlichkeit an den Glandulae parotidea aufzustellen.
18. Die alten, im Wesentlichen auf der 2D-Planung beruhenden Bestrahlungstechniken sind eindeutig den modernen 3D-Bestrahlungstechniken unterlegen. Diese Techniken sollten somit obsolet sein. Die an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg entwickelte 3D-Konformationstechnik eignet sich als Standardradiotherapiemethode für alle Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich.

Lebenslauf

Zur Person

Name	Nicole Jirsak
geboren am	13. August 1979
in	Hohenmölsen
Eltern	Andreas Jirsak
	Regina Jirsak, geb. Jacob

Schulbildung

1986- 1990 Grundschule in Reuden
1990- 1991 Realschule in Reuden
1991- 1998 Geschwister- Scholl- Gymnasium
in Zeitz
Juli 1998 Abitur

Berufsausbildung

01/1999 Eintritt in die Bundeswehr, Laufbahn Sanitäts-
offizieranwärter
10/1999- 10/2004 Studium der Zahnmedizin an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Oktober 2004 Staatsexamen

Berufstätigkeit

seit 02.11.2004 Zahnärztin in der Zahnarztgruppe der Bundeswehr in Bruchsal

Übstadt-Weiher, Juli 2007

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich wahrheitsgemäß, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Ich habe keine anderen, als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und die den benutzten Werken und Websites wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Nicole Jirsak

Ubstadt- Weiher, Juli 2007

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich wahrheitsgemäß, dass ich noch keine andere Arbeit als Promotion an dieser oder einer anderen Medizinischen Fakultät eingereicht habe.

Nicole Jirsak

Ubstadt- Weiher, Juli 2007

Ergebnisse der Arbeit bereits veröffentlicht:

Jirsak N, Gernhardt CR, Kuhnt T, Dunst J, Schaller HG. Influence of radiation dose on changes in parotid gland function. *J Dent Res* 2004; Supplement (1);2228-Abstract

Kuhnt T, Müller AC, **Jirsak N**, Gernhardt C, Schaller HG, Dunst J. Quantitative Speicheldrüseneffektionsänderungen in Abhängigkeit der Dosis und des Volumens einer neuen 3-D- Radiotherapie von Kopf- Hals- Tumoren. *Strahlenther Onkol* 2004, 180(1):30-Abstract

Kuhnt T, Müller AC, **Jirsak N**, Gernhardt C, Schaller HG, Dunst J. Quantitative Speicheldrüseneffektionsänderungen in Abhängigkeit der Dosis und des Volumens einer neuen 3-D- Radiotherapie von Kopf- Hals- Tumoren. *Strahlenther Onkol* 2005, 181 Original Artikel

Gerlach R, Janich M, Kuhnt T, Lambeck S, Langhammer T, Opitz L, **Jirsak N**, Dunst J. Comparative investigation for determination of the dose- effect parameter according to the “mean-dose” and “logistic” model for the parotid gland. *Biomedizinische Technik* 2005; 50: 993 - Abstract

Danksagung

Prof. Dr. med. dent. habil. Schaller möchte ich für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung und sein Interesse für meine Arbeit danken.

Herrn Prof. Dr. med. habil. Jürgen Dunst für die Unterstützung bei der Veröffentlichung der Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Thomas Kuhnt und Dr. med. dent. Gernhardt, für das große Interesse und die jederzeit hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Gleichzeitig danke ich Herrn Dipl.-Phys. Dr. rer. nat. R. Gerlach und Herrn Dipl.-Phys. Dr. rer. nat. M. Janich für die Hilfe bei der Arbeit mit dem Bestrahlungsprogramm und den anschließenden Auswertungen.

Bei all denen, die hier nicht namentlich genannt sind und mich unterstützt haben, möchte ich mich ebenfalls bedanken.