

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation radiologischer und klinischer Parameter von implantatgetragenen  
prothetischen Versorgungungen bei Patienten mit Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich**

**Evaluation of radiological and clinical influence of dental implantborne prosthetic  
rehabilitation in head and neck cancer patients after radiotherapy**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Pia Wagendorf  
aus Potsdam

Datum der Promotion: 03.03.2023

Vorwort zur Dissertationsschrift von Pia Wagendorf mit dem Titel: „Evaluation radiologischer und klinischer Parameter von implantatgetragenen prothetischen Versorgungungen bei Patienten mit Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich“.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: „Influence of implant-specific radiation doses on peri-implant hard and soft tissue: An observational pilot study. Clin Oral Implants Res, 2021. 32(2): p. 249-261. Norbert Neckel, Pia Wagendorf, Claudia Sachse, Carmen Stromberger, Kirstin Vach, Max Heiland, Susanne Nahles

Hinweis:

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

## Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis .....	V
II. Abbildungsverzeichnis.....	VII
III. Tabellenverzeichnis.....	VIII
IV. Zusammenfassung und Abstract .....	IX
1. Einleitung .....	1
2. Mundhöhlen- und Rachentumore .....	3
2.1 Inzidenz, Prävalenz, Ätiologie .....	3
2.2 Behandlungsmöglichkeiten .....	5
2.2.1 Tumorstadieneinteilung nach TNM-Klassifikation .....	6
2.2.2 Chirurgische Entfernung .....	9
2.2.3 Ausräumung der Halslymphknoten (Neck Dissection, ND) .....	11
2.3 Folgen chirurgischer Tumorentfernung .....	13
2.4 Mögliche chirurgische Rehabilitation von Hart- und Weichgewebe .....	13
3. Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich .....	14
3.1 Unerwünschte Therapiefolgen der Bestrahlung .....	18
3.1.1 Mukositis .....	19
3.1.2 Radioxerostomie .....	19
3.1.3 Strahlenkaries .....	20
3.1.4 Infizierte Osteoradionekrose .....	20
4. Dentale Implantate .....	21
4.1 Osseointegration .....	22
4.2 Implantatgetragene Suprakonstruktionen .....	22
4.3 Erfolgskriterien für eine gute Implantatprognose .....	23
5. Implantation im Zusammenhang mit Bestrahlungstherapie – Studienlage .....	23
5.1 Zeitpunkt der Implantation .....	26
6. Ziel der Studie .....	26

7. Material und Methoden .....	27
7.1 Patienten und Studiendesign .....	27
7.2 Ausschlusskriterien .....	30
7.3 Implantation .....	31
7.4 Messung der Bestrahlungsdosis .....	31
7.5 Radiologische Auswertung .....	33
7.6 Klinische Auswertung .....	36
7.7 Statistische Analyse .....	37
8. Ergebnisse .....	37
8.1 Patienten und Implantate .....	37
8.2 Radiologische Auswertung .....	39
9. Diskussion .....	45
10. Schlussfolgerung .....	58
11. Literaturverzeichnis .....	60
12. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung an erfolgten Publikationen ...	72
13. Lebenslauf und Publikationsliste.....	75
14. Danksagung .....	77
15. Bescheinigung eines akkreditierten Statistikers.....	78

## I. Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CT	Computertomografie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
G	Grading, Malignitätsgrad
Gl.	Glandula, Drüse
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HP-Viren	Humane Papilloma Viren, HPV
IMRT	intensity modulated radiotherapy
ISOO	International Society of Oral Oncology
IORN	infizierte Osteoradionekrose
KI	Konfidenzintervall
L	Lymphgefäßinvasion
M	Metastase
MASCC	Association of Supportive Care in Cancer
MKG	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
mPI	modifizierter Plaque-Index
mBI	modifizierter Sulkus-Blutungs-Index
MRT	Magnetresonanztherapie
N	Nodus, Lymphknoten
N/cm	Newtonzentimeter
ND	Neck dissection
OK	Oberkiefer
OP	Operation
Peca	Plattenepithelkarzinom
PET-Scan	Positronen-Emissions-Tomografie
R	Residualtumor
RCT	Kombinierte Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
RKI	Robert-Koch-Institut

SPSS	Statistiksoftware der Softwarefirma IBM
T	Tumor
TNM	Tumor Node Metastasis
UK	Unterkiefer
VMAT	Volumen-modulierte Radiotherapie
WHO	World Health Organisation

## II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1)	Bestrahlung Kopf/ Hals – Übersicht	S. 15
Abb. 2)	ARIA-Softwareprogramm	S. 32
Abb. 3)	Messung des periimplantären Knochenverlustes	S. 34
Abb. 4)	Durchschnittliche Tumordosis und durchschnittliche implantatspezifische Dosis	S. 38
Abb. 5)	Knochenresorption nach 1 Jahr mesial	S. 42
Abb. 6)	Knochenresorption nach 1 Jahr distal	S. 42
Abb. 7)	Knochenresorption nach 3 Jahren mesial	S. 43
Abb. 8)	Knochenresorption nach 3 Jahren distal	S. 43

### III. Tabellenverzeichnis

Tab. 1)	Auswertung des Primärtumors, T	S. 7
Tab. 2)	Auswertung der regionären Lymphknoten, N	S. 7
Tab. 3)	Auswertung der Fernmetastasen, M	S. 8
Tab. 4)	Tumorformel	S. 8
Tab. 5)	Grading	S. 9
Tab. 6)	R-Klassifikation	S. 9
Tab. 7)	Einteilung der Halslymphknoten	S. 12
Tab. 8)	Neck dissection	S. 12
Tab. 9)	Übersicht Bestrahlungsdosen	S. 16
Tab. 10)	Übersicht früher/ später Folgen der Radiotherapie	S. 18
Tab. 11)	Übersicht weiterer Studien	S. 25
Tab. 12)	Patientencharakteristika, Studiendesign, Tumorverteilung	S. 28
Tab. 13)	Standardprotokoll der Nachsorge	S. 30
Tab. 14)	Tab. zu Abb. 3, Messung des Knochenabbaus	S. 35
Tab. 15)	Werte mPI und mBI nach t2	S. 38
Tab. 16)	Knochenresorptionen nach t1 und t2, bei weiblichen und männlichen Patienten	S. 39
Tab. 17)	Korrelation zwischen durchschnittlicher Bestrahlungsdosis und Knochenabbau	S. 41
Tab. 18)	Übersicht weiterer Studien	S. 44



#### **IV. Zusammenfassung und Abstract**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das periimplantäre Knochenlager in unterschiedlichen Lokalisationen des Kiefers zu definieren. Es soll festgestellt werden, welchen Einfluss die Höhe der Strahlendosis auf das Implantatüberleben- und den Implantaterfolg bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren hat. Dafür wurden 15 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nach Strahlentherapie untersucht. Bei diesen Patienten wurden im Rahmen der dentalen Rehabilitation 81 enossale Implantate zur Retention eines Zahnersatzes inseriert. Unter Zuhilfenahme des Strahlenprotokolls und der prä- und posttherapeutischen dreidimensionalen CT- Aufnahmen konnten die jeweiligen lokalisationsbedingten Strahlungsdosen evaluiert werden. Anhand der postimplantologischen radiologischen Bildgebung mit standardisierten Orthopantomogrammen (OPMG) wurden nach der Implantation, nach einem und nach drei Jahren, die periimplantären Knochenabbauraten gemessen. Periimplantäre Gewebeparameter, wie Plaque- und Sulkus-Blutungs-Indizes wurden klinisch dokumentiert. Des Weiteren wurden individuelle Parameter wie Alter, Geschlecht und Lokalisation (Ober- bzw. Unterkiefer) in Bezug auf die implantatspezifische Bestrahlungsdosis statistisch ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigten eine hohe durchschnittliche implantatspezifische Bestrahlungsdosis (45,9 Gray im Unterkiefer und 29 Gray im Oberkiefer). Diese war signifikant geringer als die durchschnittliche Dosis an der Tumorregion. Unterschiede im periimplantären Knochenabbau waren nach einem Jahr zwischen den Geschlechtern zu sehen. Frauen schienen signifikant mehr Knochenabbau an den Implantaten aufzuweisen als Männer. Zudem zeigte sich ein signifikanter Einfluss der implantatspezifischen Bestrahlungsdosis auf den periimplantären Knochen nach drei Jahren. Mit Hilfe dieses Bestrahlungsplanungssystems ist es möglich, implantatspezifische Bestrahlungsdosen für Therapieplanungen bei Kopf-Hals-Tumorpatienten festzulegen. Die dentale Restauration mit Implantaten nach Radiotherapie ist eine sichere Behandlungsmöglichkeit, jedoch erfordert sie eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Onkologen und Zahnärzten, um bei der Wahl der Implantatposition strahlungsbedingte Einflüsse auf das periimplantäre Hart- und Weichgewebe, hinsichtlich der Langzeitfolgen, zu berücksichtigen.

The aim of the present investigation was the analysis of peri-implant bone level changes of irradiated patients after head and neck cancer therapy. Furthermore, the implant-site specific radiation dose on the peri-implant bone, the survival and success rate of the implants and clinical parameter of the soft tissue have been recorded. A total of 15 patients (6 women, 9 male) with 81 implants were involved in the study. To evaluate the site-specific radiation dose radiotherapy planning data were combined with three-dimensional follow-up CT-data, pre- and postimplant insertion. Peri-implant crestal bone changes were measured after implantation, after one and three years using standardized orthopantomograms. Peri-implant soft tissue was assessed using modified plaque index and modified bleeding index clinically. For statistical analysis parameters such as age, gender, implant localization (maxilla/ mandible) were analyzed in association to implant-specific radiation dose distribution. A mean crestal bone loss of 1 mm mesial and 1,1 mm distal was measured after one year, after three years mean crestal bone changes of 1,5 mm (mesial and distal) were documented. Women showed temporarily significantly more bone loss than men after one year observation time. After three years implant-specific radiation dose showed significant impact on peri-implant bone loss, independently of gender. Mean implant-bed-specific radiation dose was 45,9 Gy in the mandible and 29 Gy in the maxilla. Both were significantly lower than the tumor-bed dose. The described method for radiation dose evaluation showed a potential pathway for further scientific investigations but also a practical way for “radiation based implant planning” were planned implant position can be analyzed focusing potential consequences for the peri-implant hard and soft tissue and therefor their longtime survival.

## 1. Einleitung

Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereichs sind maligne Tumorerkrankungen multifaktoriellen Ursprungs. [1] Das orale Plattenepithelkarzinom stellte im Jahr 2020 etwa 2% aller Tumor-Neuerkrankungen dar und war für 177.757 Todesfälle verantwortlich. [2] Von allen Tumorlokalisationen in Deutschland werden Mundhöhlen- und Rachentumore bei Männern als die 7. häufigste, bei Frauen als die 15. häufigste Tumorart diagnostiziert. [1] In diesen besonderen Lokalisationen ist die Therapie der Wahl an erster Stelle die chirurgische Entfernung des Tumors, gefolgt von adjuvanter oder nur definitiver Bestrahlung. Je nach Tumorstadium ist begleitend zur chirurgischen Therapie oder alleinig eine Radiochemotherapie indiziert. [3, 4] Eine chirurgische Tumorthherapie im Kopf-Hals-Bereich kann zu großen Defekten im Gesicht und damit zu einer funktionell eingeschränkten intraoralen Situation führen. [5, 6] Nicht nur die Tumorsektion an sich, sondern auch die mögliche Zahnentfernung im Rahmen der Therapie können für die posttherapeutischen prothetischen Wiederherstellungsmaßnahmen zur Schwierigkeit werden und stellen den Zahnarzt bei der späteren dentalen Rehabilitation vor eine große Herausforderung. [3, 5] Die dentale Rehabilitation ist aber ein entscheidender Schritt im Therapieverlauf, um die Patienten funktionell, ästhetisch, aber auch sozial wieder zu reintegrieren. [7-9]

Insbesondere bei komplexen Fällen können nach chirurgischen Interventionen veränderte anatomische Verhältnisse resultieren. [6, 10] Das kann sowohl das Weichgewebe durch Narbenbildung und Lappenplastiken, als auch das Hartgewebe (knöcherne Defekte, Kieferfehlstellungen bei Kontinuitätsresektionen, Stufenbildungen durch tumorbedingte Kastenresektionen) betreffen. [5, 11, 12] Zusätzliche adjuvante Verfahren wie die Strahlentherapie und/ oder Chemotherapie können weitere intraorale Einflüsse wie einen verminderten Speichelfluss und die damit verbundene erhöhte Anfälligkeit für Entzündungen der Schleimhäute, Karies oder Knochenentzündungen (Osteoradionekrose) durch schlechtsitzende prothetische Versorgungen induzieren. [13, 14] Moderne Bestrahlungstherapien mittels IMRT (=intensity modulated radiation therapy) und genaue Zieldefinierung können heute dazu führen, dass anatomische Strukturen außerhalb des Bestrahlungsziels weitestgehend geschützt werden können. Trotzdem beeinflussen diese Therapien das intraorale Hart-und Weichgewebe. [8, 11, 12] Eine konservative Versorgung mit herausnehmbarem, schleimhautgetragenen Zahnersatz, insbesondere bei zahnlosen Patienten, ist dabei oftmals nicht möglich,

sodass dentale Implantate inseriert werden müssen. [3, 6-8, 10] Die Überlebensraten dentaler Implantate im bestrahlten Kieferknochen variieren in der Literatur zwischen 56,5 - 90,8% nach 10 Jahren. [15, 16] Sie liegen in einer 15-Jahres-Studie von Curi und Mitarbeitern bei 92,9% nach 5 Jahren (2018). [17] Allerdings ist eine eindeutige Aussage zum Implantatüberleben in diesen besonderen Bereichen, aufgrund der uneinheitlichen Studien bezüglich Beobachtungsdauer und Einflussfaktoren, schwierig. [15, 18] Verschiedene Faktoren können die Langzeitprognose von dentalen Implantaten und der Suprakonstruktion, gerade bei Risikopatienten beeinflussen. In der Literatur gibt es verschiedene Studien zu Erfolgs- und Überlebensraten mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern nach prothetischer Rehabilitation bei Tumorpatienten. [5, 15, 19] Hingegen existieren bis dato nur wenige Studien, die sich mit dem periimplantären Knochenabbau bei Tumorpatienten, respektive bei bestrahlten Tumorpatienten befassen. [13, 15, 20-22] Nack und Mitarbeiter untersuchten an Patienten nach Radiatio den periimplantären Knochenabbau und zeigten vergleichbare 5-Jahres Ergebnisse zu Patienten ohne Tumortherapien. Bis dato war allerdings wenig über weitere etwaige Einflüsse, wie die Art der prothetischen Versorgung oder mögliche augmentative Verfahren, bekannt. Eine weitere klinische Studie aus dem Jahr 2021 von Pieralli und Mitarbeitern zeigte, dass das Implantatüberleben bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nach entsprechender Therapie und prothetischer Suprakonstruktion nahezu gleich hoch war zu einer gesunden Kontrollgruppe mit gleicher prothetischer Suprakonstruktion (99,4% versus 100%). Es wurde festgestellt, dass alle Studienteilnehmer eine höhere Zufriedenheit in Bezug auf Retention und Kauvermögen bei Stegprothesen äußerten. [23] Es ist bekannt, dass höhere Bestrahlungsdosen (über 65 Gray) die Wundheilung negativ beeinflussen, das Risiko eine Osteoradionekrose zu entwickeln steigern und zu einer langsameren Knochenheilung führen. [24-26] Allen bis dato vorliegenden Studien gemeinsam ist, dass höhere Bestrahlungsdosen zu niedrigeren Implantatüberlebensraten führen können. [3, 18, 27-29] Eine Studie von Doll und Mitarbeitern konnte zeigen, dass Patienten, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten haben, ein 1,9-fach höheres Risiko haben Implantate zu verlieren als Patienten ohne Radio-/Radiochemotherapie. [15] In einer weiteren Metaanalyse von Chrcanovic und Mitarbeitern konnten beim Vergleich von bestrahlten / nicht-bestrahlten Patienten ähnliche Ergebnisse gezeigt werden, aber mit einem höheren Risikoverhältnis von 2,18 und einem deutlich höheren Gesamtrisiko, ein Implantat nach Bestrahlung zu verlieren (87%). [18] Bis heute nicht bekannt und untersucht wurde, welche Strahlendosis in den

verschiedenen Regionen des Kieferknochens ankommt bzw. welchen Einfluss sie auf das spätere periimplantäre Gewebe haben könnte.

Das Ziel dieser Studie ist es, anhand radiologischer Daten die lokalisationsbedingte Strahlendosis mit periimplantären Parametern zu vergleichen und etwaige interindividuelle Unterschiede zu evaluieren.

## **2. Mundhöhlen- und Rachentumore**

### **2.1 Inzidenz, Prävalenz, Ätiologie**

Bei den Kopf-Hals-Tumoren stellen die Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Rachens mit rund 90% die größte Gruppe, neben den weniger vorkommenden Speicheldrüsentumoren dar. [1] Laut einer Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts in Berlin aus dem Jahr 2012 (mit letztem Update 2019) erkranken Männer in Deutschland ca. 3-mal öfter an Mund- und Rachentumoren als Frauen. [1] Am häufigsten tritt es im Bereich der lateralen und vorderen 2/3 der Zunge auf (40-50%), gefolgt vom Mundboden als zweithäufigste Lokalisation. [30] In der Datenauswertung des Robert-Koch-Instituts erkranken in Deutschland Männer nicht nur häufiger, sondern auch rund drei Jahre früher als Frauen (Männer im Mittel mit 63 Jahren, Frauen mit 66 Jahren). [1] In den letzten 15 Jahren sind die Erkrankungs- und Sterberaten bei Frauen leicht angestiegen, während sie bei Männern etwas zurückgegangen sind.

Die mittlere Überlebensrate liegt in 50 - 60% der erkrankten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Zunge, der Mundhöhle oder des Rachens bei 5 Jahren. [1, 31] Diese Prognose kommt dadurch zustande, dass die meisten Patienten (ca. 60%) erst in einem fortgeschritteneren Tumorstadium (T3, T4) vorstellig werden. [31, 32] Höhere Fünf-Jahres-Überlebensraten sind bei Frauen (59%) zu erkennen, im Vergleich zu Männern (48%). Ein möglicher Vorteil im Hinblick auf die Therapie beim weiblichen Geschlecht ist, dass mehr als jeder dritte Tumor im frühen Stadium (T1) diagnostiziert wird, wohingegen nur jede vierte Erkrankung im frühen Stadium bei Männern festgestellt wird. [1]

Das Risiko an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter, wobei es vorwiegend zwischen der fünften und siebten Lebensdekade auftritt. [33]

Zu den wichtigsten Risikofaktoren, die mit dem oralen Plattenepithelkarzinom assoziiert werden, zählen Tabak- und regelmäßiger hochprozentiger Alkoholkonsum, welche sich im Zusammenspiel verstärken können. [1] Es ist bekannt, dass aus dem Tabak direkt wirkende Kanzerogene zu Mutationen führen und das Immunsystem beeinflussen können. [34] Bei Rauchern ist somit die Funktion des Immunsystems herabgesenkt, was eine persistierende Infektion mit z.B. HP-Viren begünstigen und zur Progression führen kann. [35]

Zunehmende Bedeutung wird dem Risikofaktor der chronischen Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) zugeschrieben. [1, 31] Bisher wurde vermutet, dass bei jüngeren Männern mit der Pathogenese von oralen Tumoren häufiger eine Infektion mit oralen HP-Viren in Verbindung steht. [1, 36] Weitere Daten zeigen, dass es geschlechtsspezifische Einflüsse auf die Überlebensraten von HPV-positiven Patienten und Oropharynxkarzinomen gibt. HPV sind wirtsspezifische DNA-Viren mit besonderen Zellteilungseigenschaften. [31] Ca. 80% der Bevölkerung infiziert sich mindestens einmal im Leben mit HP-Viren. Mit diesem Infektionsanstieg korreliert auch die Anzahl der HPV-bedingten Karzinome. [37] Bisher hat man vermutet, dass mehr als 50% der Rachenkarzinome HPV16 induzierte Tumore sind. HPV16 konnte am häufigsten in Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen werden und gilt als das HPV mit dem höchsten onkogenen Potential. [38] Während um 1984 HPV16 vor allem im Zusammenhang mit Zervixplattenepithelkarzinomen gesehen wurde, weiß man heute, dass der häufigste Tumortyp, der durch HPV16 ausgelöst wird, orale Plattenepithelkarzinome sind. [37] Diese hohen Werte beruhen allerdings auf dem alleinigen HPV-DNA Nachweis, was laut aktuellem Kenntnisstand auf das transiente Vorkommen von HPV auf der Mundschleimhaut zurückzuführen ist bzw. auch auf falsch positive Testergebnisse. [39] Laut aktuellem überarbeitetem Leitlinienprogramm für Mundhöhlenkarzinome sollen HPV-positive Karzinome allerdings nicht anders therapiert werden als alkohol- oder nikotinassoziierte Karzinome des Mund-Rachenraums. [40]

Alkohol selbst ist zwar nicht als direktes Kanzerogen zu sehen, begünstigt aber die Aufnahme von anderen Kanzerogenen durch die Veränderungen der Zellmembranen (höhere Permeabilität für andere Kanzerogene wie z.B. Nikotin) bei Aufnahme. [41]

Eine vitaminarme Ernährung mit übermäßigem Fleischkonsum [1, 42] , eine bestehende Vorerkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 [43] oder auch mangelnde Mundhygiene und

mechanische Irritationen (z.B. Druckstellen) durch einen schlecht sitzenden Zahnersatz sind als weitere Risikofaktoren zu sehen.

## 2.2 Behandlungsmöglichkeiten

Laut Leitlinienprogramm Onkologie ist es wichtig, dass persistierende Symptome der Schleimhäute (länger als zwei Wochen) wie z.B. Schwellungen am Hals, rote oder weiße Flecken im Mund, wunder Rachen, Heiserkeit, Schmerzen beim Essen/ Sprechen, Blut im Speichel, plötzlicher Verlust mehrerer Zähne, ärztlich klinisch und histologisch abgeklärt werden. [44] In den meisten Fällen sind es jedoch Zufallsbefunde bei der zahnärztlichen Kontrolluntersuchung wie schmerzlose Ulzerationen, suspekter Röntgenbefunde oder ungewöhnliche Zahnwanderungen, die die Überweisung zum Oralchirurgen ausmachen.

Die Diagnosesicherung eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich sollte folgende Schritte umfassen [45]:

- Untersuchung (dental und ggf. MKG/ HNO-ärztlich)
- Gewebeentnahme (ggf. unter Lokalanästhesie oder auch Intubationsnarkose)
- Radiologische Bildgebung (CT/MRT) um die Ausdehnung des Tumors und ggf. Metastasierung zu erfassen (ggf. mit ergänzendem PET-Scan)

Die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms erfolgt dann entsprechend der Diagnose und der aktuellen TNM-Klassifikation zur Tumorstadieneinteilung und wird disziplinübergreifend in einem Tumorboard geplant. Die Zusammenarbeit erfahrener Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen, Hals-, Nasen-, Ohrenärzten, Onkologen, Pathologen und Radiologen kommt hierbei zum Tragen. [44]

Die drei Säulen der Tumorbehandlung sind: Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie, wobei die operative Entfernung des Tumors immer die Therapie der Wahl darstellt. [40, 44, 45]

Die Art des Tumors (Typing), der Malignitätsgrad (Grading) und die Tumorausbreitung (Staging) entscheiden dann über die Reihenfolge des weiteren Behandlungsvorgehens. [46]

Durch die operative Tumorsektion wird ein pathologisches Staging möglich, welches Informationen über Tumorgrenzen und -ausbreitung und histopathologischen

Eigenschaften liefert. Dadurch kann das weitere therapeutische Vorgehen individuell geplant werden. [45]

Die chirurgische Entfernung des Tumors muss je nach gestellter TMN-Klassifikation von einer adjuvanten Radiotherapie und/ oder chemotherapeutischen Maßnahmen zusätzlich begleitet werden.

Ist eine adjuvante Radiatio notwendig, sollten vor Therapiebeginn möglichst alle Risiken, die zu einer Osteoradionekrose führen können, minimiert werden. Daraus ergibt sich die Indikation zur Extraktion von avitalen, parodontose-geschädigten, kariös zerstörten oder teilretinierten Zähnen mit Risiko zur Schlupfwinkelinfektion. [47] Der Zahnstatus kann somit bereits präradiotherapeutisch reduziert sein. [44, 47, 48] Aus diesem Grund sollte immer vor Therapiebeginn eine zahnärztliche Vorstellung initiiert werden. [48]

Alle therapeutischen Risiken sollten beim weiteren Behandlungsvorgehen individuell abgewogen werden, basierend auf dem physiologischen Patientenalter, etwaigen Komorbiditäten, Risikofaktoren (Tabak-/ Alkoholkonsum und weitere), Resektabilität des Tumors und der Patientenerwartung. [45]

### **2.2.1 Tumorstadieneinteilung nach TNM-Klassifikation [29]**

Anhand der 1943 erstmals erstellten TNM-Klassifikation können Aussagen zur Prognose und zum Erfolg einer Therapiemaßnahme getroffen werden, daher ist sie unerlässlich im Therapieplan. Die aktualisierte Klassifikation der 8. Auflage aus 2017 beruht auf folgenden Hauptkriterien der Tumorerkrankung:

Primärtumor (T)

Befund der regionären Lymphknoten (N)

Befund von Fernmetastasen (M)

Der Weg zur Klassifikation beruht auf 1. der klinischen Untersuchung, unter Auswertung bildgebender Verfahren, und 2. der histologischen Sicherung. Letztgenannte ist unerlässlich zur Sicherung der Diagnose.

Zusätzlich kann man die Klassifikation in cTNM (=clinical, klinisch prätherapeutisch) und pTNM (histopathologisch posttherapeutisch) unterteilen. Beide Einteilungen können sich unterscheiden. [49]



Für die Aufstellung der Tumorformel werden die Auswertung des Primärtumors (TX, Tis, T0-T4), die Auswertung der regionären Lymphknoten (NX, N0-N3) und die Auswertung der Fernmetastasen (MX, M0, M1) in Betracht gezogen. So entstehen die Stadien 0, 1, 2, 3, 4a, 4b und 4c (siehe *Tabellen 1-4*). Weiterhin kann man das Tumorgewebe in Differenzierungsgrade (Grading) einteilen (Gx, G1-4) (siehe *Tabelle 5, S. 9*). Nach Resektion des Tumors erfolgt dann die R-Klassifikation (R0-2, en-bloc), welche das Ausmaß des Erfolgs einer Therapie beschreibt und somit das weitere Vorgehen bestimmt (siehe *Tabelle 6, S. 9*). [50, 51]

TX	Primärtumor nicht untersucht
Tis	Carcinoma in situ
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Tumor bis zu 2cm im Durchmesser, <b>Invasionstiefe bis 5mm</b>
T2	Tumor zwischen 2-4cm im Durchmesser, <b>Tumor bis 2cm und Invasionstiefe zwischen 5-10mm ODER Tumor zwischen 2-4cm und Invasionstiefe unter 10mm</b>
T3	Tumor mehr als 4cm im Durchmesser <b>ODER Tumor über 10mm Invasionstiefe</b>
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen (Knochen, Haut, Muskulatur)

*Tabelle 1: Auswertung des Primärtumors (T)*

*(Die Aktualisierung der Leitlinie (03/2021) ist durch rotmarkierten Text ergänzt [41])*

NX	Regionäre Lymphknoten nicht untersucht
N0	Kein Hinweis auf regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastase in einem regionären Lymphknoten bis 3cm Durchmesser auf der ipsilateralen Seite <b>und kein extranodales Wachstum</b>
N2a	Lymphknotenmetastase in einem regionären Lymphknoten zwischen 3-6cm Durchmesser auf der ipsilateralen Seite <b>und kein extranodales Wachstum oder Metastase in einem ipsilateralen Lymphknoten bis 3cm mit extranodalem Wachstum</b>
N2b	Lymphknotenmetastase in mehreren regionären Lymphknoten bis 6cm Durchmesser auf der ipsilateralen Seite ohne extranodalem Wachstum

N2c	Lymphknotenmetastasen in einem oder mehreren regionären Lymphknoten bis 6cm Durchmesser auf der kontralateralen Seite oder bilateral <b>ohne extranodalem Wachstum</b>
N3a	Lymphknotenmetastasen in einem (oder mehreren regionären) Lymphknoten über 6cm Durchmesser ohne extranodalem Wachstum
N3b	<b>Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten größer 3cm mit extranodalem Wachstum, ODER Metastase in multiplen ipsilateralen, kontralateralen ODER bilateralen Lymphknoten, davon mindestens einmal mit extranodalem Wachstum, ODER Metastase in einem solitären kontralateralen Lymphknoten, 3cm oder kleiner mit extranodalem Wachstum</b>

*Tabelle 2: Auswertung der regionären Lymphknoten (N)*

MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Es liegen keine Fernmetastasen vor
M1	Fernmetastasen liegen vor

*Tabelle 3: Auswertung der Fernmetastasen (M)*

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium 1	T1 N0 M0
Stadium 2	T2 N0 M0
Stadium 3	T3 N0 M0, T1/2/3 N1 M0
Stadium 4a	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T1-4 N2 M0
Stadium 4b	T1-4, N3 M0
Stadium 4c	T1-4, N0-3, M1

*Tabelle 4: Tumorformel*

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

*Tabelle 5: Grading [49]*

R0	Entfernung des Primärtumors im Gesunden. In der Histopathologie kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar.
R1	Makroskopisch wurde der Tumor entfernt. In der Histopathologie sind jedoch Tumoranteile im Resektionsrand nachweisbar.
R2	Größere, makroskopisch sichtbare Teile des Tumors konnten nicht reseziert werden (Erhalt lebenswichtiger Strukturen).
en-bloc	Entfernung des Primärtumors mit benachbarten Strukturen.

*Tabelle 6: R-Klassifikation*

## **2.2.2 Chirurgische Entfernung**

Beim chirurgischen Vorgehen wird eine R0-Resektion, also eine Resektion im gesunden Gewebe, angestrebt, da bereits eine R1-Resektion (mikroskopischer Nachweis) zu einer deutlichen Verschlechterung der Überlebensprognose führt. [52] Im Falle eines mikroskopischen tumoralen Restnachweises (R1), muss nachreseziert werden, um die Lebenserwartung des Patienten zu steigern. [52] Die intraoperative Schnellschnitthistologie dient im Wesentlichen zur Absicherung einer R0-Resektion und zum Struktur- und Funktionserhalt wichtiger angrenzender Organe. Wird bei der Resektion eines Plattenepithelkarzinoms ein Sicherheitsabstand von 1-3 mm histopathologisch bestätigt, so spricht man von einem knappen Resektionsrand, bei einem Abstand von mindestens 5 mm von einem sicheren Resektionsrand. [44]

Die Resektion des Tumors mit einem sicheren Randabstand zu benachbarten Strukturen ist das Ziel bei T1 und T2 Kopf-Hals-Tumoren (R0-Resektion). Diese Operation beinhaltet die Resektion von Hart- und/ oder Weichgewebe. [30] Der ganze Erfolg der Operation ist

dabei stark abhängig von der Biologie, der Lokalisation und der Ausdehnung des Tumors. Oftmals sind die Zugangswege zum Tumor in der Mundhöhle und im Rachen limitiert, was den Einsatz von adjuvanter Radio- und/ oder Radiochemotherapie erfordert. [30, 53, 54]

Im Anschluss an die chirurgische Resektion und die histopathologische Auswertung erfolgt die primäre Wundversorgung mit lokalen Lappen aus z.B. dem Vestibulum, der Zunge oder des Platysmas, oder auch mit ferneren Lappen aus dem Unterarm. Im Falle ausgedehnter Defekte mit Beteiligung von Knochenstrukturen, kann die Rekonstruktion mit vaskularisierten Knochentransplantaten aus dem Unterschenkel oder Becken indiziert sein. [53, 55]

Bei der Therapie von T3 und T4 Tumoren kommt es häufiger zu großen Defekten, wenn eine R0-Resektion angestrebt wird. Diese können entweder in der gleichen Operation oder in einer weiteren späteren Operation rekonstruiert werden. Auch hier kommen vaskularisierte Knochentransplantate zum Einsatz (z.B. Fibula, Os ilium, Skapula). [30, 53, 55]

Trotzdem sind der Operabilität durch die Größe des Primärtumors Grenzen gesetzt, besonders bei Lymphknotenmetastasen. Es muss berücksichtigt werden, welche Gewebsstrukturen bei der Resektion des Primärtumors zu opfern sind. Die Tumorgrenzen müssen unter guter Darstellung der Anatomie sichtbar gemacht werden um lebenswichtige Strukturen zu schonen. [44, 45, 55-57]

Bei allen Stadien (T1-4) stellt die chirurgische Therapie die erste Wahl dar. Jedoch hängt das Behandlungsvorgehen bei fortgeschritteneren Stadien (T3, T4) vom jeweiligen Therapiezentrum ab. In den meisten Fällen wird die chirurgische Therapie jedoch favorisiert. Die Datenlage hierzu ist allerdings lückenhaft. [45, 58, 59]

Die Prognose des Patienten hängt im Wesentlichen von der TNM-Klassifikation ab: höhere Kategorien in der TNM-Klassifikation gehen mit einer schlechteren Prognose einher. [60] Tumore, die mehr als 4 mm Durchmesser aufweisen, sprechen für eine schlechtere Prognose. [61] Zudem wird die Prognose entscheidend von der Zahl und der Größe von Lymphmetastasen beeinflusst: Finden sich mehrere oder Lymphknotenmetastasen über 6 mm, sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant. [62] Robbins und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei kleineren Tumoren mit Lymphknotenmetastasierung eine 50%-ige geringere Überlebenswahrscheinlichkeit besteht als bei etwa gleich großen Tumoren ohne Fernmetastasen. [63] Zu einem

ähnlichen Ergebnis kamen bereits Snow und Mitarbeiter in einer Studie aus 1982. Sie fanden signifikante Unterschiede in der regionalen Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit zur Lymphmetastasierung (N). Bei N3 waren es bereits 30% Rezidive, während es bei N1 15% waren. Alle Lymphknoten, die mindestens 3mm groß waren, wiesen auch Tumorgewebe auf. Daraus lässt sich folgern, dass histologisch gesicherte positive Lymphknoten eine bedeutende Rolle für die Prognose spielen, als klinische Parameter allein. [64] Ziel jeder Tumorbehandlung ist es Funktion und Ästhetik des Patienten bei gleichzeitiger dauerhafter Tumorkontrolle zu erhalten bzw. wiederherzustellen. [44]

### **2.2.3 Ausräumung der Halslymphknoten (Neck dissection, ND)**

Da das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle in proximalen Strukturen wie Knochen und Weichgewebe der Mundhöhle, aber auch in fernere Organe wie die zervikalen Lymphknoten, Lunge oder Leber (angegeben in der Reihenfolge der am häufigsten auftretenden Fernmetastasierung) metastasieren kann, ist die Behandlung der Halslymphknoten heutzutage fester Bestandteil der Therapie. [40, 65] Meist metastasieren Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle lymphogen, so dass zunächst die Nodi lymphatici submentales und submandibulares ventrales, medii und dorsales betroffen sind. Im weiteren Lymphverlauf können die Nodi lymphatici parotidei superficiales und profundi, die Nodi lymphatici cervicales superficiales und profundi betroffen sein. [66] Die Einteilung der Halslymphknoten erfolgt in Level I-VI (siehe *Tabelle 7*).

In einer randomisierten klinischen Studie von D'Cruz wurden 500 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen des Stadiums T1 und T2 ohne klinischen Anhalt für Lymphmetastasierung miteinander verglichen. Die eine Hälfte erhielt eine elektive Neck Dissection, die andere eine therapeutische Neck Dissection nach klinischem Verdacht von Lymphknotenmetastasierung. Wohingegen die 3-Jahres-Überlebensrate bei der elektiven Neck Dissection Gruppe bei 80% lag, lag diese bei der therapeutischen ND-Gruppe nur bei 67,5%. [67] Einigen Studien konnten bereits belegen, dass auch bei einem klinisch unauffälligen Lymphknotenbefund (cN0), histologisch Mikrometastasen vorlagen (in bis zu 40% der Fälle). [68-72]

Daher sollte die elektive Neck Dissection heute laut Leitlinienprogramm in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. [44]

<b>Level</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>anatomische Begrenzung</b>
<b>I A und I B</b>	submentale Knoten und submandibuläre Knoten	ventral und dorsal des vorderen Digastrikusbauches
<b>II A und II B</b>	obere juguläre Lymphknoten	ventral und dorsal der V. jugularis
<b>III</b>	mittlere juguläre Lymphknotengruppe	zwischen Höhe des Zungenbeins und Membrana cricothyroidea
<b>IV</b>	untere juguläre Lymphknotengruppe	zwischen Höhe der Membrana cricothyroidea und Clavicula
<b>V A und V B</b>	hinteres Halsdreieck	zwischen SCM und Trapezius oberhalb und unterhalb des Omohyoideus
<b>VI</b>	anteriore prätracheale Lymphknotengruppe	zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum

*Tabelle. 7: aus AWMF-Leitlinienprogramm Onkologie, Einteilung der Halslymphknoten in Level I-VI [44]*

Die aktuelle Klassifikation der Neck dissection wurde 2002 von Robbins veröffentlicht und unterscheidet zwischen radikaler ND, modifizierter radikaler ND, selektiver ND und erweiterter ND (siehe *Tabelle 8*). [73]

Radikale ND	Ausräumung der Level I-V zusammen mit Opferung des N. accessorius, der V. jugularis und des M. sternocleidomastoideus
Modifizierte radikale ND	wie radikale ND, aber unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen
Selektive ND	Ausräumung von weniger Leveln als I-V (meist I-III)
Erweiterte ND	Ausräumung oder Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht-lymphatischer Strukturen

*Tabelle 8: Neck Dissection Einteilung [44]*

### **2.3 Folgen chirurgischer Tumorentfernung**

Aufgrund der chirurgischen Therapie resultieren daraus in den meisten Fällen Weich- und Hartgewebsdefekte. [5, 6] Die Kontinuität der Kiefer kann verloren gehen und die Kaufunktion kann vermindert sein, was eine Ernährungsumstellung einfordert. Verminderter Speichelfluss durch ergänzende Bestrahlung kann eintreten, was eine fehlende Gleitfähigkeit der Nahrung und eine verminderte Selbstreinigung der Mundhöhle zur Folge hat. [74, 75] Eingeschränkte Kau- und Schluckfunktion, Artikulations- und Verständnisprobleme der Sprache sind weitere mögliche Begleiterscheinungen nach operativen Resektionen. [76, 77] Auch das Tragen einer Prothese/ Teilprothese kann durch insuffiziente dentale und mukosale Abstützung unmöglich werden. [13] Operationsbedingte Narbenzüge, großvolumige Lappenplastiken, resektionsbedingte anatomische Veränderungen können zum insuffizienten Prothesenhalt durch nicht realisierbare Haftmechanismen (Ventilrand, Vakuumeffekt) führen. Nicht selten können Geschmacksstörungen auftreten. Physiognomische Funktionen können eingeschränkt sein, wodurch sich die Mimik verändert. Die Gesichtskonturen sowie die Lippen-/ Wangenstütze geht oftmals verloren.

Das Zusammenspiel der Resektionsfolgen kann die Lebensqualität dauerhaft mindern. [14]

### **2.4 Mögliche chirurgische Rehabilitation von Hart- und Weichgewebe**

Durch die Tumorsektion mit entsprechend tumorfreien Operationsgrenzen können kleinere und größere Knochen- und Weichgewebsdefekte entstehen. [3, 45]

Bei kleineren Defekten erfolgt die Rekonstruktion durch einen primären Wundverschluss bzw. mit kleineren Hauttransplantaten in der gleichen Operation, in der der Tumor reseziert wird. Bei größeren Defekten, die nicht durch einen primären Wundverschluss rekonstruiert werden können, werden mikrovaskuläre Lappenplastiken (z.B. Radialislappen) angewandt und bei Kontinuitätsverlusten werden aufwändigere Maßnahmen nötig mit Verwendung von mikrochirurgischen Knochentransplantaten (z.B. von der Fibula oder dem Os Ilium). [45, 77, 78]

Vaskularisierte Knochentransplantate können in dem Defektgebiet direkt reanastomosiert werden, wodurch eine bessere Überlebenschance für das Transplantat besteht. Das mikrochirurgisch anastomosierte Transplantat stellt in der heutigen Zeit den

Goldstandard bei größeren Rekonstruktionen dar. Suh und Mitarbeiter konnten 2004 in einer Fallserie von 400 Fällen zeigen, dass es in weniger als 1% der Fälle zu einem vollständigen Transplantatverlust kam. [79] Bei aufwändigen knöchernen Rekonstruktionen des Ober- und Unterkiefers kommt heute die CAD/CAM-Technik zum Einsatz. Hierbei wurde vor allem die digitale Planung in Zusammenhang mit Fibula-Becken- oder Skapulatransplantaten etabliert. [80, 81] Der digitale Workflow ermöglicht, durch Herstellung individueller Resektionsguides und patientenspezifischer Implantate, eine höhere Genauigkeit der Rekonstruktion, ein besseres ästhetisches Ergebnis und eine bessere Funktion. [82, 83]

### **3. Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich**

In der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren spielt die Bestrahlung eine große Rolle. Sie kann als alleinige Therapiemaßnahme (z.B. bei infausten Tumordiagnosen oder wenn sich der Tumor an irreparablen Regionen befindet), als zusätzliche Maßnahme zur Chirurgie oder in Kombination mit Chemotherapien eingesetzt werden.

Laut Montero, Porceddu und Bernier sollen folgende Patienten eine Bestrahlung erhalten:

- Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko, also komplexen Tumoren (pT3, pT4)
- Patienten mit Metastasen (pN2, pN3) bzw.
- Patienten mit Metastasen im Level IV oder V
- Patienten, bei denen keine R0-Resektion erreicht werden kann
- Patienten mit Tumorinvasion ins lymphatische/ vaskuläre System
- Patienten mit extrakapsulärer Tumormetastasierung [45, 84, 85]

Die Leitlinien empfehlen zudem bei Vorliegen einer pN1 Kategorie eines pT1 oder pT2 Karzinoms der Mundhöhle bzw. des Rachenraums die Indikation zur adjuvanten Radio(chemo)therapie. [40]

Die Bestrahlungsdosis hängt dabei von der Tumorlokalisation und Tumorgröße ab und ob eine kombinierte Radiochemotherapie erfolgen soll. Die Bestrahlung kann von extern erfolgen (external beam radiation therapy) oder von einer radioaktiven implantierten Quelle ausgehen (siehe folgende Übersicht) [44]:



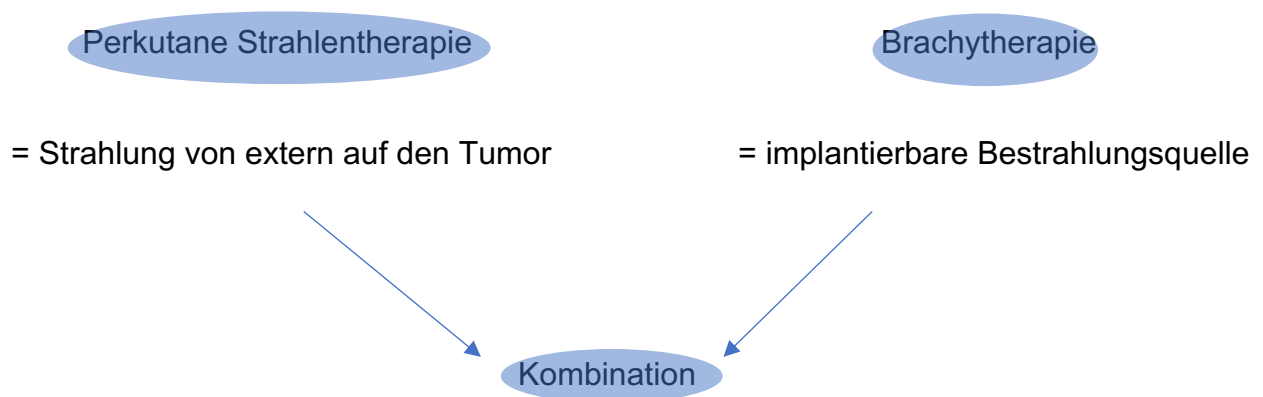


Abb. 1: Bestrahlung Kopf/Hals – Übersicht

Seit Mitte der 90er Jahre kommt bei Patienten mit bestrahlungsfähigen Tumoren immer mehr die intensitätsmodulierende Strahlentherapie (IMRT) zum Einsatz, wobei erste Leitlinien zur Anwendung in der MKG-Chirurgie erst im 21. Jahrhundert verfasst wurden.

Der Vorteil liegt in einer besseren Dosisverteilung im Zielvolumen. Diese kann sehr genau an das Gebiet angepasst werden. Die IMRT findet vorwiegend bei komplexen Zielvolumina mit sensiblen Nachbarrisikoorganen Anwendung. Sie arbeitet mit speziellen Blendersystemen, wodurch es nicht zu einer klassischen gleichmäßigen Dosisverteilung kommt. Dadurch können einige Subfelder bestrahlt werden. Die Toxizität der Strahlentherapie wird somit verringert, während es zu keiner Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle bzw. des Gesamtüberlebens kommen soll. Durch die Dosisreduktion an den Ohrspeicheldrüsen kann so eine strahlenbedingte Xerostomie vermieden werden. [86]

Chao und Mitarbeiter konnten in einer prospektiven Studie allerdings keinen signifikanten Unterschied in der Speichelflussrate zwischen IMRT-Bestrahlten und Nicht-IMRT-Bestrahlten nach 6 Monaten beobachten. Sie schlussfolgerten, dass die Speicheldrüsenfunktion eher von der Gesamtdosis abhängig ist als von fraktionierten Einzeldosen. [87]

Die Fraktionierung kann entweder konventionell fraktioniert (mit Modifikationen zur Hyper-/ Hypofraktionierung) oder akzeleriert fraktioniert erfolgen. Folgende *Tabelle* zeigt eine Übersicht zu den Bestrahlungsdosen.

	<b>konventionell</b>	<b>Hyperfraktionierung</b>	<b>Hypofraktionierung</b>	<b>akzeleriert</b>
<b>tägl. Einzeldosis</b>	1,8-2Gy / Tag, 5x / Woche	1,0-1,3Gy (wöchentliche Ges.dosis bleibt gleich, ca. 10Gy)	weit höhere Einzeldosen	Erhöht, >10Gy / Woche (entweder höhere Einzelfraktionen od. mehrere Fraktionen/Tag)
<b>Gesamtdosis</b>	66-74Gy	kann erhöht werden		
<b>Bemerkung</b>	lokoregionäre Lymphknoten mit ca. 46-60Gy	geringere dafür zahlreichere Einzeldosen, Therapiedauer bleibt gleich	palliativ intendiert	Therapiedauer verkürzt, Tumorzellproliferationszeit soll begrenzt werden

Tabelle 9: Übersicht Bestrahlungsdosen, Angaben aus Leitlinienprogramm Onkologie [44]

Im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass sowohl Hyper-, als auch Hypofraktionierung und akzelerierte Fraktionierung zu einer verbesserten lokoregionären Tumorkontrolle, jedoch zu einer erhöhten Strahlentoxizität geführt haben. Ebenso konnte gezeigt werden, dass es bei der akzelerierenden Fraktionierung zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung kam. [88-90]

Eine Verlängerung der Behandlungszeit (z.B. durch Unterbrechung der Bestrahlung auf Grund von Komplikationen im Krankheitsverlauf) führe auf jeden Fall zu einer Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle laut Robertson und Mitarbeitern. [91]

Evans und Mitarbeiter bestätigten in einem Manuskript zum Vorgehen bei Bestrahlungstherapie bei Kopf-Hals-Tumoren nach Resektionschirurgie, dass die Bestrahlungstherapie zeitnah (5-6 Wochen) nach Heilung der Wunden durch Operation beginnen sollte und innerhalb von 6 Wochen abgeschlossen sein sollte, so dass die komplette Behandlungsdauer (von Operation bis Ende der Bestrahlung) möglichst unter 11 Wochen gehalten wird und nicht länger als 13 Wochen dauert, um keine Verschlechterung bei den Überlebensraten zu erreichen. [92]

Ergänzend zur Bestrahlung kann eine Chemotherapie nötig sein. Es gibt diverse Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass eine kombinierte Radiochemotherapie (RCT) bei komplexen Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie zu höheren Überlebensraten geführt hat. [85, 93, 94] Bernier und Mitarbeiter haben zwei Studien verglichen, in denen entweder Radiotherapie (RT) allein nach Resektion bzw. Chemotherapie zusätzlich zur Radiotherapie (RCT) erfolgte. Sie untermauerten frühere Ergebnisse, die den signifikanten Überlebensvorteil von einer Radiochemotherapie in Fällen von extrakapsulärem Wachstum des Tumors mit histologisch bestätigten unsicheren Tumorgrenzen, zeigten. Sie konnten auch einen Trend Richtung RCT bei Fällen von Tumor-Stage III-IV, vaskulärer Infiltration und klinisch diagnostizierten Lymphmetastasen in den Leveln IV-V feststellen. Wohingegen Patienten, bei denen histologisch Lymphknotenmetastasen gesichert wurden, aber kein extrakapsuläres Tumorwachstum stattfand, der RCT kein eindeutiger Vorteil zugesprochen werden konnte. [95] Maihofer und Mitarbeiter bestätigten dies 2018 in einer Studie mit 302 Patienten, wovon 58% eine RCT erhielten (42% nur RT). Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 70,5%. [96]

Die häufigsten angewandten Medikamente für die Chemotherapie sind Cisplatin, Carboplatin, 5-fluorouracil, Paclitaxel und Docetaxel. In Kombination mit einer Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren wird Cisplatin als Standardbehandlung eingesetzt. [96, 97]

### 3.1 Unerwünschte Therapiefolgen der Bestrahlung

Jede Bestrahlungstherapie bürgt unerwünschte Wirkungen auf das umliegende Gewebe in Abhängigkeit zum Bestrahlungsvolumen, dem Bestrahlungsgebiet (Mundhöhle, Ober- oder Unterkiefer, Speicheldrüsen, usw.) und dem allgemeinen klinischen Zustand des Patienten (Alter, Morbidität). [98, 99] Umliegendes Gewebe wird unvermeidbar mitbestrahlt, wenn auch durch den Einsatz moderner Bestrahlungsmethoden (IMRT) geringgehalten. Durch zusätzliche Chemotherapeutika können diese Nebenwirkungen verstärkt werden. Daher ist es wichtig, diese Therapiemaßnahmen in einer geeigneten Klinik am Patienten zu überwachen. [44, 45, 99]

Es wird zwischen frühen (während der Behandlung oder in den darauffolgenden Wochen), meist reversiblen Folgen und späten (Monate oder Jahre später), meist irreversiblen Folgen unterschieden. [98] Die Lebensqualität wird dadurch deutlich eingeschränkt, was in diversen Studien gezeigt werden konnte. [14, 100, 101]

Frühe Folgen	Späte Folgen
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mukositis</li> <li>- Candidiasis</li> <li>- Geschmacksverlust</li> <li>- Hyposalivation (kann sich zur dauerhaften Xerostomie entwickeln)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radioxerostomie</li> <li>- Strahlenkaries</li> <li>- Infizierte Osteoradionekrose</li> <li>- Parodontitis</li> <li>- Ulzerationen</li> <li>- Knochennekrosen</li> <li>- Craniomandibuläre Dysfunktionen (z.B. eingeschränkte Mundöffnung)</li> </ul>

*Tabelle 10: Übersicht früher/ später Folgen der Radiotherapie auf die Mund- und Rachenhöhle*

Die wichtigsten Nebenwirkungen werden im Folgenden erläutert.

### **3.1.1 Mukositis**

Die Mukositis kann zu den frühen Bestrahlungsfolgen gezählt werden. Allerdings kann sie über einen langen Zeitraum Beschwerden bereiten und sich dauerhaft etablieren. Insbesondere bei Radiochemotherapieprotokollen hat die orale Mukositis eine deutlich höhere Prävalenz als bei alleiniger Strahlentherapie. [102, 103] Die Symptome einer Mukositis, wie pseudomembranöse Ulzerationen, treten ca. drei Wochen post radiationem auf. Besonders Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Tabakabusus, scheinen laut einer Studie von Santos und Mitarbeitern gravierende mukosale Veränderungen aufzuweisen. [103] Die Bestrahlung kann indirekt zu einer verminderten Speichelsekretion (Untergang der serösen Drüsen der Speicheldrüsen) bzw. direkt durch Schädigung des Schleimhautepithels eine Mukositis auslösen. [98] Da es während der Tumorthherapie zur Abnahme der Lymphozyten- bzw. Leukozytenzahl kommt, ist die Immunabwehr gegenüber mikrobakteriellen Krankheitserregern deutlich vermindert. Besonders die Mundschleimhaut als erste Eintrittspforte für Mikroorganismen ist hierbei einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt. [98, 103]

### **3.1.2 Radioxerostomie**

Als Reaktion auf die Bestrahlung kann sich sowohl die Qualität (Speichelzusammensetzung) als auch die Quantität (Speichelflussrate) der Speicheldrüsen negativ verändern. Santos und Mitarbeiter zeigten, dass die Speichelproduktion um bis zu 50% nach einer Woche postradiationem abnehmen kann. [103] Zudem kann zu dicker Speichel Schwierigkeiten beim Sprechen und Schlucken bereiten und zu Geschmacksstörungen führen. [103] Bereits ab einer Dosis von 10 Gray kann es zu einer erheblichen Reduktion des Speichelflusses kommen. Man schlussfolgerte daher eine dosisabhängige Zerstörung des Speicheldrüsenparenchyms. [104]

Eine verminderte Speichelflussrate hat diverse negative Effekte auf die Speichelfunktionen. So kann der pH-Wert nicht mehr optimal eingestellt werden und der Speichel verliert an Mineralisations- und antimikrobiellen Eigenschaften. [105]

Häufig ist aber nur eine symptomatische Behandlung möglich. Diese verfolgt das Ziel der Stimulation der Speicheldrüsenproduktion und wird mit der Gabe von zuckerfreien Bonbons und ausreichend Flüssigkeitszufuhr behandelt. Auch häufige Anwendung von Mundspüllösungen kann helfen, um den zähen Speichel abzutransportieren. Eine bleibende Xerostomie stellt auch für das Implantatüberleben eine Herausforderung dar und erfordert eine konsequente Compliance des Patienten. [106, 107]

### **3.1.3 Strahlenkaries**

Die Strahlenkaries tritt nach ca. 6-7 Monaten postradiationem auf und ist als besonders destruktive Form der Karies zu sehen. [108, 109] Der Strahlenkaries kommt deshalb eine so große Bedeutung zu, da sogar gesunde Zähne nach sechs Jahren postradiationem nur noch 38% Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen. [110] Ursächlich sind sowohl indirekte Faktoren wie zum Beispiel die Xerostomie zu nennen, bei der es zu einem kontinuierlichen Mineralverlust des Schmelzes kommt, aber auch direkt radiogene Faktoren, die zu einem Zahnhartgewebsverlust an der Schmelz-Dentin-Grenze führen. [109] Einige Studien konnten einen synergistischen Effekt aus direkten- und indirekten Strahlenfolgen an der Zahnhartsubstanzoberfläche feststellen. [111, 112] Grötz und Mitarbeiter konnten in Untersuchungen mit dem konfokalen Laser-Scanning feststellen, dass ein kompletter Verlust der Schmelzprismen auftrat, was den Schmelz für einen Säureangriff weniger resistent macht und so zur fortschreitenden Zerstörung der Zahnkrone führt. [109, 112]

Bestrahlte Patienten sollten regelmäßige dentale Kontrollen wahrnehmen, um etwaige strahleninduzierte dentale Folgen frühzeitig zu erkennen. [109]

Bereits vor der Strahlentherapie ist es sinnvoll, Fluoridierungsschienen herzustellen, die der Patient nach der Bestrahlung selbst mit Fluoridpräparaten (z.B. Elmex Gelée, Duraphat, Tiefenfluorid) applizieren und einsetzen kann. Die remineralisierende Wirkung von Fluoridpräparaten ist wissenschaftlich über die Jahre sicher belegt. [105, 107, 109, 113]

### **3.1.4 Infizierte Osteoradionekrose**

Die infizierte Osteoradionekrose (IORN) gilt als die schwerste lokale Strahlenfolge und zählt zu den späten Therapiefolgen.

Durch die in der Strahlentherapie eingesetzte ionisierende Strahlung kommt es zu strukturellen und architektonischen Veränderungen im ortsständigen Knochen, was diesen anfälliger für die Bakterien des oralen Mikrobioms macht. [114]

Typische klinische Merkmale sind enorale Schleimhautulzerationen mit chronisch freiliegendem Kieferknochen. Voraussetzung für die Diagnose einer IORN ist der mindestens drei Monate inspektorisch oder sondenpalpatorisch freiliegende Kieferknochen bei stattgehabter Strahlentherapie im Kopf/ Halsbereich, ohne Anhalt für ein Rezidiv, Zweitkarzinom oder eine Metastase. Die Prävalenz eine IORN zu entwickeln, liegt zwischen 0-56%. [115] Aufgrund der gehäuften Lage im Strahlenfeld bei oropharyngealen Tumoren, ist die Prävalenz für eine IORN in der Mandibula höher als in der Maxilla. Zusätzlich ist die Mandibula, aufgrund der ausgeprägten Kortikalis, schlechter vaskularisiert als der Oberkiefer und bietet eine kleinere Auflagefläche für den Zahnersatz, wodurch das Risiko eine IORN zu entwickeln, erhöht ist. [116] Auch Jahre nach einer stattgehabten Bestrahlung kann es noch zu einer IORN kommen, was häufig mit einer massiven Einschränkung der Lebensqualität der Patienten einhergeht. In den meisten Fällen reichen konservative Maßnahmen nicht aus, so dass es zu einer großflächigen chirurgischen Abtragung des betroffenen Kieferabschnittes bis hin zur kompletten Entfernung von ganzen Kieferabschnitten kommen kann. [117]

Das Ausmaß des Knochenverlustes durch eine IORN kann maßgeblich entscheidend für eine dauerhafte Einschränkung der oralen Lebensqualität sein, denn fehlendes knöchernes Lagergewebe führt zu erheblichen Problemen in der Statik des Kiefers und bei der oralen Rehabilitation mit Zahnersatz. Dabei stellt die nicht mehr rein mukosale Lagerung des Zahnersatzes ein IORN protektives Vorgehen dar. [9]

#### **4. Dentale Implantate**

Bereits 1967 konnte der schwedische Orthopäde Brånemark die Biokompatibilität von Titan im menschlichen Knochen feststellen und fertigte erste Studien an. [118] Die ersten dentalen Implantate wurden 1965 zum Ersatz fehlender Zähne gesetzt. [118, 119] Mit ihnen etablierte sich auch der Begriff „Osseointegration“, der während der 80er Jahre an Bedeutung gewann.

Ein Zahnimplantat (lat. implantare = einpflanzen) ist ein in den Knochen eingesetztes alloplastisches Material, welches umgangssprachlich als „künstliche Zahnwurzel“ gesehen werden kann. [118]

## 4.1 Osseointegration

Die Osseointegration (lat. osseus „knöchern“, integrare „einbinden“) wurde erstmals von Brånemark 1966 definiert als: „unmittelbare Anlagerung von vitalem Knochengewebe an die Oberfläche eines Implantates ohne lichtmikroskopisch darstellbare bindegewebige Trennschicht und Erhalt dieser Verbindung unter funktioneller Belastung.“ [118]

Die Integration des Implantats erfolgt dabei nicht sofort, sondern durchläuft verschiedene Phasen über Wochen. [120, 121] Bei optimaler Implantatinsertion wird die Primärstabilität erreicht, wobei ein mechanischer Reiz auf den umgebenen Knochen ausgelöst wird, der zu einigen Umbauprozessen (Knochenremodelling) führt. Durch aktivierte Thrombozyten bei Insertion des Implantats werden intrinsische Wachstumsfaktoren sezerniert. Durch diese werden nun endotheliale und osteogene Zellen gesteuert und es kommt zur Verknöcherung des Spalts zwischen Knochen und Implantat. [122] Es findet weitere zelluläre Adhäsion statt, so dass ein Osteoidsaum entsteht, der letztendlich in mineralisierten Geflechtknochen an der Implantat-Knochengrenze umgewandelt wird. [123] Wird das Implantat nach dem Einheilungsprozess prothetisch belastet, finden weitere Umbauprozesse des periimplantären Hart- und Weichgewebes statt, so dass nekrotischer Knochen nach 3-4 Monaten durch neue Osteone ersetzt wird.

## 4.2 Implantatgetragene Suprakonstruktionen

Dentale Implantate können nach erfolgreicher Osseointegration, nach 2-3 Monaten oder auch bei ausreichender Primärstabilität, sofort, funktionell durch eine Suprakonstruktion belastet werden. [124] Diese Suprakonstruktion kann sowohl feststehend als auch herausnehmbar sein. Es gelten allgemeine Empfehlungen für die Anzahl der notwendigen Implantate im Kiefer für die jeweilige Art der Suprakonstruktion:

### Festsitzender Zahnersatz:

*Oberkiefer:* mind. 6 Implantate

*Unterkiefer:* mind. 4 Implantate

### Herausnehmbarer Zahnersatz:

*Oberkiefer:* mind. 4 Implantate

*Unterkiefer:* mind. 2 Implantate



Die Anzahl der Implantate bestimmt somit die Art der Suprakonstruktion und umgekehrt. Dieser Zusammenhang gilt für bestrahlte Patienten ebenso wie für nicht-bestrahlte Patienten. [3, 125]

#### **4.3 Erfolgskriterien für eine gute Implantatprognose**

Grundvoraussetzung für den Implantationserfolg ist die Osseointegration. Zunächst müssen die Begriffe „Implantaterfolg“ und „Implantatüberleben“ voneinander abgegrenzt werden. Die Überlebensrate kann als rein quantitative Angabe gesehen werden, wodurch noch keine Aussage über den qualitativen Zustand des Implantats getroffen werden kann.

Für den Implantaterfolg gelten nach Albrektsson et al. folgende Kriterien [126]:

- Es liegt keine Implantatmobilität vor
- Es liegt radiologisch periimplantär keine Transluzenz vor
- Es liegt ein vertikaler Knochenabbau von weniger als 0,2 mm pro Jahr im ersten Jahr unter Belastung vor
- Es liegen keine klinischen Anzeichen von Schmerzen, Infektionen, Neuropathien, Parästhesien oder Verletzungen des Canalis mandibularis vor

Es kommt nach Modifizierung von Smith und Zarb hinzu [127]:

Das Implantat muss mit einer Suprakonstruktion zu versorgen sein.

Über die letzten Jahre kamen weitere Modifizierungen hinzu, die hier jedoch nicht näher aufgeführt werden sollen. Die Kriterien nach Albrektsson sind nach wie vor gültig.

#### **5. Implantation im Zusammenhang mit Bestrahlungstherapie – Studienlage**

Durch die veränderten resektionsbedingten anatomischen Verhältnisse ist ein konventioneller Zahnersatz, gerade bei zahnlosen Patienten oftmals nicht möglich. Besonders die Mundtrockenheit macht es den Patienten schwer, konventionell herausnehmbaren Zahnersatz zu tolerieren. [10, 15, 128, 129]

In der Vergangenheit stellten Implantate zur oralen Rehabilitation bei bestrahlten Patienten eine absolute Kontraindikation dar. [130, 131] Diese Empfehlung konnte im Laufe der Jahre widerlegt und mit einigen Studien gut belegt werden. Die erfolgreiche Osseointegration im bestrahlten Kiefer konnte erstmals 1988 von Jacobsson in einer klinischen Studie gezeigt werden. Von 35 inserierten Implantaten in neun Patienten gingen lediglich fünf verloren in einem Beobachtungszeitraum zwischen 15-44 Monaten nach Implantatinsertion. Die Erfolgsrate lag bei 86%. [132] Die Erfolgsrate von osseointegrierten Implantaten im bestrahlten Unterkiefer lag in einer Studie von Yerit bereits bei 72% nach 8 Jahren. [133] In einem 9-Jahres-Follow-Up von Cuesta-Gil und Mitarbeitern lag sie sogar bei 92,9% nach 9 Jahren. [130] In beiden Studien wurden die Einflussfaktoren: Gesamtdosis (Fraktionierung) und Implantation im transplantierten/nicht-transplantierten Knochen als signifikant bewertet, wohingegen das Geschlecht keinen Einfluss nahm. Das Implantatüberleben ist demnach in diesen Studien geringer bei Dosen über 50 Gray und schlechter im transplantierten Knochen.

Auch im Leitlinienprogramm zur oralen Rehabilitation in Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung stellt die alleinige Strahlentherapie keine Indikationseinschränkung dar. [48] Bisher sind in der Literatur nur wenige Studien über den Einfluss von Bestrahlung auf die Veränderung am Kieferknochen nach prothetischer Rehabilitation mit Implantaten zu finden. Landes und Mitarbeitern stellten bei einem Vergleich des periimplantären Knochenverlust bei bestrahlten und nicht-bestrahlten Patienten fest, dass die Abbauraten bei bestrahlten Patienten höher waren (max. 3mm), als bei Unbestrahlten. [20] An dieser Studie nahmen 30 Patienten teil, wovon alle ein Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle aufwiesen. 50% der Patienten wiesen ein Tumorstadium T1-2 auf, und 50% T3-4.

19 Patienten (63%) erhielten im Anschluss der chirurgischen Tumorsektion eine Bestrahlung. Die Tumorlokalisationen beschränkten sich auf die Regionen des Unterkiefers (vorderer Mundboden, Zunge, seitlicher Mundboden, vorderer Kieferkamm, retromolar bzw. Oropharynx). Beide Patientengruppen wiesen nach einem Jahr Knochenabbauraten am Implantat auf (durchschnittlich 1mm bei den Bestrahlten, 0,4mm bei den Nicht-Bestrahlten). Allerdings schritt der Knochenabbau in dieser Studie bei Bestrahlten nach 12 Monaten deutlich fort, wohingegen er bei den Nicht-Bestrahlten stabil blieb (1 mm nach 12 Monaten und 1,4 mm nach 24 Monaten bei den Bestrahlten; 0,4mm nach 12 und nach 24 Monaten bei den Nicht-Bestrahlten). Es bleibt hinzuweisen, dass diese Studie einen kurzen Beobachtungszeitraum aufweist (2 Jahre). [20] Ernst und Mitarbeiter fanden dagegen heraus, dass der durchschnittliche periimplantäre

Knochenverlust bei bestrahlten Patienten doppelt so hoch war wie bei nicht-bestrahlten nach 3 Jahren. Sie konnten weiterhin feststellen, dass der größte Knochenabbau in den ersten 12 Monaten gemessen wurde, wohingegen danach eine Stagnation auftrat mit nahezu stabilen Knochenabbauniveaus. [3] Das deckt sich auch mit Studien bei nicht-bestrahlten Patienten. [20, 134]

	Implantat- überlebensrate	Zeitraum	Signifikante Einflussfaktoren	Keinen Einfluss
Pellegrino et al. (2018)[135]	79,3% (108 Impl.)	10 Jahre	RT, transplantiertes Gewebe als Implantatbett	
Ettl et al. (2019)[134]	92,3% (234 Impl.)	2 Jahre	RT, transplantiertes Gewebe als Implantatbett, Tabakabusus	
Curi et al. (2018)[17]	92,9% (169 Impl.)	5 Jahre	RT, Geschlecht	Lokalisation (OK/UK), Alter, Zeitpunkt der Implantation nach Radatio, Impantattyp

*Tabelle 11: Weitere Studien*

Dank der Fortschritte in der Bestrahlungstechnik (IMRT) können Tumore besser eingegrenzt werden und die Dosis besser angepasst werden, was ein präziseres Bestrahlen möglich macht und somit angrenzende Strukturen, wie auch bestimmte Kieferabschnitte mit Implantaten, schont. Nichtsdestotrotz konnten in Studien bisher kaum Aussagen darüber getroffen werden, wieviel Dosis überhaupt am jeweiligen Kieferabschnitt ankommt (in Abhängigkeit zur Tumorlokalisierung, zum inserierten Implantat bzw. zum zu inserierenden Implantat). Zudem können die Bestrahlungsprotokolle (IMRT ja / nein etc.) oftmals nicht miteinander verglichen werden.

## **5.1 Zeitpunkt der Implantation**

Es gibt in der Literatur keine Empfehlung für den richtigen Zeitpunkt der Implantation nach Radiotherapie. [17, 128, 131] Letztendlich bestimmt die Art des Defekts bzw. die vorliegenden anatomischen physischen Verhältnisse die Art der Versorgung. [5]

Während sich 2006 in einer Studie von Schepers und Mitarbeitern, in der die Implantatinsertion während der ersten Tumor-OP in die regio interforaminalis der Mandibula stattfand, kein Erfolgsunterschied zwischen anschließend bestrahlten und unbestrahlten Patienten bzgl. der Implantatprognose ergab (nach 29,6 Monaten), konnten in dem klinischen Review von Koudougou und Mitarbeitern Erfolgsraten von 89,6% bei 755 osseointegrierten Mandibulaimplantaten verzeichnet werden, die während der Tumorresektion gesetzt worden sind und der Patient anschließend bestrahlt wurde (vgl. 98,6%-ige Erfolgsrate bei Patienten, die anschließend nicht bestrahlt wurden). [128, 136] Koudougou konnte weiterhin höhere Erfolgsraten bei Patienten feststellen, die rund ein Jahr nach abgeschlossener Bestrahlung implantiert wurden (93,1%). Es besteht laut Leitlinie zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung [48] trotzdem der Empfehlungsgrad A, dass 6-12 Monate nach Bestrahlung mit der Implantation abgewartet werden soll, um frühe Strahlenfolgen abzuwarten. [136] Hinsichtlich dieser Fragestellung ist die Datenlage aber sehr inhomogen.

Nun bleibt die Frage offen, ob die angewandte Dosis in dem jeweiligen Kieferabschnitt näher bestimmt werden kann, um so weitere hohe Erfolgsraten für das periimplantäre Knochenlager bei bestrahlten Tumorpatienten zu erlangen und um herauszufinden ob individuelle Unterschiede näher evaluiert werden können.

## **6. Ziel der Studie**

Das Ziel der Studie ist es, den Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das periimplantäre Knochenlager in unterschiedlichen Lokalisationen des Kiefers zu definieren. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Folgenden vorgestellt. Es soll anhand radiologischer Daten festgestellt werden, wieviel Dosis der angewandten Bestrahlung im jeweiligen Kieferabschnitt ankommt und welchen Einfluss diese auf das Implantatüberleben nimmt. Interindividuelle Unterschiede (Alter, Geschlecht, Lokalisation) sollen dabei berücksichtigt und analysiert werden.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland (EA 406418) genehmigt.

Alle teilnehmenden Patienten gaben ihre Zustimmung vor Beginn der Studie. Das Studienprotokoll entspricht der Deklaration von Helsinki und der European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice und erfüllt die entsprechenden STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) Richtlinien.

## **7. Material und Methoden**

### **7.1 Patienten und Studiendesign**

Die Durchführung der Studie erfolgte in der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

In der Zeit von 2016 bis 2018 nahmen insgesamt 15 Patienten (n=15) an der Studie teil, davon waren 10 Zahnlos und fünf teilbezahnt. Sechs Patienten erhielten in beiden Kiefern (Mandibula und Maxilla) Implantate, neun nur im Unterkiefer. Alle Implantate wurden im bestrahlten, nicht-transplantierten oder augmentierten Knochen inseriert. Bei den Frauen (n=6) lag das Durchschnittsalter bei 59,3 Jahren (48-71 Jahre), bei den Männern (n=9) bei 61,3 Jahren (51-71 Jahre).

Alle Patienten erhielten eine Bestrahlungstherapie nach chirurgischer Tumorresektion und wurden anschließend implantatprothetisch versorgt. Die Tumorklassifikation beruhte auf der aktuellen TNM-Klassifikation. *Tabelle 12* zeigt eine genaue Übersicht über Patienten, Tumorstadien, Tumorlokalisation und Therapie:

Pat.	Geschlecht (m/w)	TNM	Tumorlokalisation	Histologie	OP-Vorgehen	R(C)T	Bestrahlungstechnik	RT (Gy) (Einzeldosis)	RT (Gy) (Ges.dosis)
1	m	pT2 pN2b G2 R0	Zunge/ ant. Mundboden	PECA	TR+ND	adj. RT	IMRT	2,13	63,9
2	m	pT2 pN2b G3 Rx	Zunge/ Gaumenbogen	PECA	TR+ND, RK mit fFT nach IORN †	adj. RT	VMAT	2,15	64,5
3	w	pT1 cNx cMx G2 R2 cT4b cNx cMx †	Oberkiefer	PECA	TR				
4	m	pT2 pN0 M0 R0 G2 rpT1pN0 G2 R0 § pT4 pN0 G2 R0	Ober-/ Unterkiefer lat. Zunge ant. Mundboden ant. Mundboden	PECA PECA PECA PECA	TR+ND TR+ND TR, RK mit fFT, ND †	def. adj. RT	IMRT IMRT	HART 2,13	72 63,9
5	m	rcN3 pT4a pN2b G2 R0	Lymphknotenrezidiv lat. Mundboden	PECA PECA	NA TR, RK mit fFT, ND †	def. RT adj. RT	VMAT VMAT	2,2 2,24	70,4 56
7	m	pT3 pN1 G2 R0	ant. Mundboden	PECA	TR+ND	adj. RT	IMRT	2	54
8	w	cT3 cN2c M0 G3	Tonsillen	PECA	NA	def.	IMRT	HART	72
9	m	pT2 pN2b G2 R0	ant. Mundboden	PECA	TR+ND	adj. RT	VMAT	2,24	56
10	w	cT4 cN0 M0 G3	Nasopharynx	EBV pos. CA	NA	def.	IMRT	HART	72
11	w	pT3 pN0 G2 R0	Planum buccale	PECA	TR, RK mit RL, ND				
		rcT4b cN0 cM0 †	Planum bucc., Oberkiefer	PECA	NA	def.	VMAT	2 x 1 Gy	78,2
12	w	pT3 pN1 Mx (pulm) RR close (1mm) G2	ant. Mundboden	PECA	TR+ND	adj. RT	3D-CRT	2	64
13	m	pT2 pN0 M0 G2 R0 † rcTx rcN1 M0 R2	ant. Mundboden N. lymphatici submandibulares	PECA PECA	TR+ND KR nach IORN, RK mit fFT †	def.	VMAT	HART	72
14	m	rpT1 pN0 G2 R0 rcT2 rcN2b cM0 †	ant. Mundboden ant. Mundboden	PECA PECA	TR+ND	def.	IMRT	HART	72
15	m	cT4a cN2b M0	Tonsillen	PECA	NA	def. RCT	VMAT	HART	72

*Tabelle 12: Studiendesign, Patientencharakteristika; (Abkürzungen: Pat.=Patient, m/w=männlich/weiblich, R(C)T= Radio(chemo)therapie, ant.=anterior, lat.= lateral, PECA=Plattenepithelkarzinom, EBV pos. CA= Epstein-Barr-Virus positives Karzinom, TR=Tumorresektion, ND=Neck dissection, RK=Rekonstruktion, fFT=freies Fibulatransplantat, IORN=inf. Osteoradionekrose, RL=Radialislappen, NA=nicht angegeben, adj.=adjuvant, def.=definitiv, IMRT=intensity modulated radiotherapy, VMAT=volumetric modulated radiotherapy, HART=hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie, Gy=Gray)*

‡ Tumorrezidiv

§ Zweitkarzinom

† Implantate im transplantierten Knochen wurden ausgeschlossen [137]

Bei fünf Patienten wurde wegen einer Unterkieferteilresektion bzw. einer Oberkieferteilresektion im Rahmen der chirurgischen Tumor-OP eine direkte Rekonstruktion mit einem freien Fibulatransplantat bzw. einem Radialislappen durchgeführt. Die anschließende Bestrahlung fand mittels IMRT oder VMAT statt, wobei die Bestrahlungsdosis bis 72 Gray über sechs Wochen (5 Tage / Woche) festgelegt wurde. In einem Fall war eine adjuvante Chemotherapie (20mg/m<sup>2</sup> Cisplatin) notwendig. Diese wurde in der ersten und fünften Bestrahlungswoche gegeben. Sechs Monate postradiationem fand die Implantatinsertion statt. Dabei war keine Augmentation nötig. Bei allen Patienten wurde eine Vestibulumplastik mit Spalthaut zur Verbesserung des prothetischen Lagers durchgeführt (Heberer&Nelson 2008). Zusätzlich wurden alle Patienten in ein regelmäßiges Recallprogramm mit Nachsorge und Implantatreinigung integriert.

Die Nachsorge folgte dem Standard Follow-Up Protokoll:

<b>1. Jahr</b>			
<b>3 Monate</b>	<b>6 Monate</b>	<b>9 Monate</b>	<b>12 Monate</b>
Vis	Vis	Vis	Vis
	CT / MRT Kopf-Hals		CT / MRT Kopf-Hals
Sono Hals		Sono Hals	
	OPG		OPG
	Röntgen/CT-Thorax		Röntgen/CT-Thorax
	Foto		Foto
<b>2. Jahr</b>			
<b>Monat 15</b>	<b>Monat 18</b>	<b>Monat 21</b>	<b>Monat 24</b>
s. Monat 3	s. Monat 6	s. Monat 9	s. Monat 12
<b>3. Jahr</b>			
<b>Monat 27</b>	<b>Monat 30</b>		<b>Monat 36</b>
s. Monat 3	s. Monat 6 ohne CT/MRT dafür US Hals		s. Monat 12
<b>4. Jahr</b>			
	<b>Monat 42</b>		<b>Monat 48</b>
	s. Monat 30		s. Monat 12
<b>5. Jahr</b>			
	<b>Monat 54</b>		<b>Monat 60</b>
	s. Monat 30		s. Monat 12

*Tabelle 13: Standardprotokoll aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin; Vis = Visuelle Inspektion, Sono = Sonografie, CT = Computertomografie, MRT = Magnetresonanztomografie, OPG = Orthopantomogramm*

## 7.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Rauchen
- Unbehandelter Diabetes mellitus (Typ I+II)
- Immunkompromittierte Patienten (z.B. HIV, Autoimmunerkrankungen, Kortisonbehandlungen)



### **7.3 Implantation**

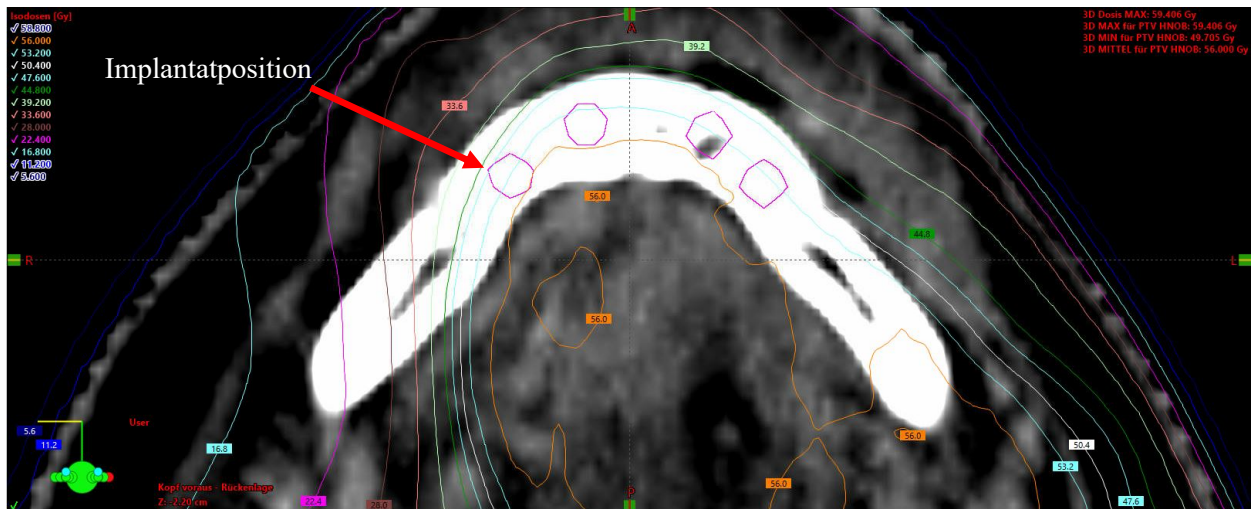
Die Implantation fand sechs Monate nach Bestrahlung in Lokalanästhesie (Ultracain D-S forte, Adrenalin-Konzentration 1:100.000) statt. Alle Implantate wurden epikrestal inseriert. Begleitend bekamen alle Patienten Antibiotika (Amoxiclav 875/125mg (1-0-1) einen Tag präoperativ, vier Tage postoperativ). Bei Vorliegen einer Penicillinallergie wurde statt Amoxiclav Clindamycin in der Dosierung 300mg (1-1-1) gegeben. Die Implantate wurden mit einem Drehmoment von 35 Ncm eingebracht. Die Einheilungsphase für den Oberkiefer lag bei 12 Wochen, im Unterkiefer bei sechs Wochen. Danach wurden die Implantate freigelegt. Wenn keine befestigte Gingiva periimplantär vorlag oder massive Narbenzüge bzw. großvolumige Lappen vorhanden waren, wurde eine Vestibulumplastik (n=10) vor der prothetischen Versorgung durchgeführt. Alle Implantate (n=81) waren Rootline Implantate der Firma Camlog (Camlog Biotechnologies AG, Basel, Schweiz).

### **7.4 Messung der Bestrahlungsdosis**

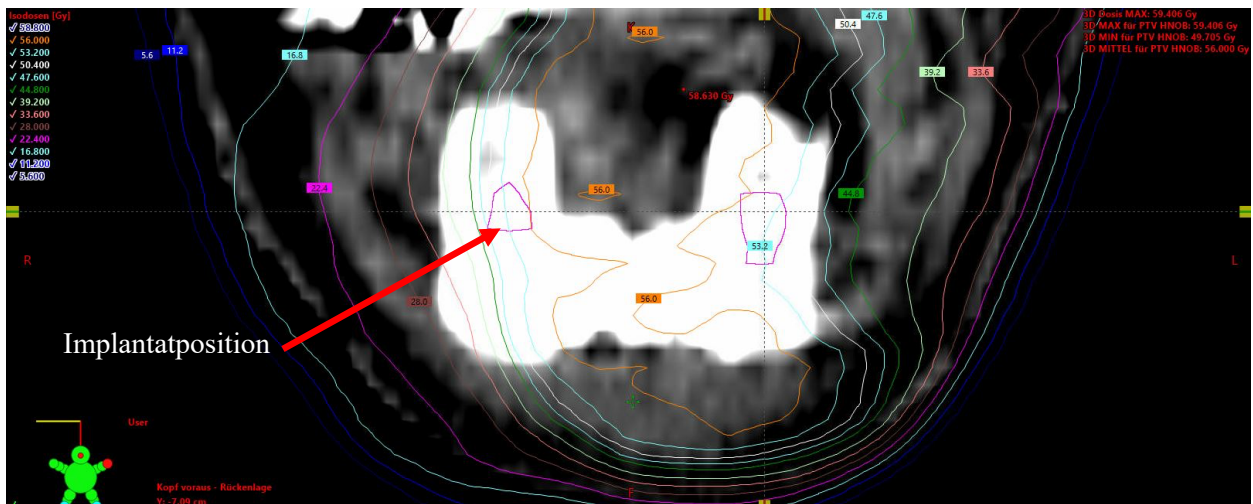
Um die genaue Bestrahlungsdosis auf den jeweiligen Kieferabschnitt für jedes Implantat festlegen zu können, wurde das Programm ARIA® oncology information system, Version 15,5 (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, USA) angewandt. So kann die vorher kalkulierte Bestrahlungsdosis aus dem Planungs-CT der therapeutisch angewandten Therapiedosis dem Post-CT bzw. DVT nach einer Tumortherapie zugeordnet werden. Dafür wurden folgende Schritte durchgeführt:

Die Bilder des Planungs-CT mit den festgelegten Gray-Werten wurden mit den Bildern des Follow-Up-CTs zusammen importiert. Beide Bilder wurden automatisch in allen Ebenen aufeinandergelegt und ggf. manuell korrigiert, um eine genaue Überlagerung zu erreichen. Anschließend wurden alle Implantate mit einem festgelegten Durchmesser von 3,8 oder 4,3 cm durch einen zirkulären Kreis mit 0,5 cm Abstand zum Implantat markiert. Danach wurden die einzelnen Kreise in einen dreidimensionalen Zylinder überführt, damit die genaue Implantatposition in der sagittalen- und koronalen Ebene ebenso gespeichert und angesehen werden kann. Dieser Zylinder stellt die Implantatposition dar. Im Anschluss kann so die Implantatposition schon im Planungs-CT dargestellt werden und mit den zu therapierenden Bestrahlungsdosierungen (Minimal- und Maximaldosierungen und durchschnittliche Dosierungen ( $D_{min}$ ,  $D_{max}$ ,

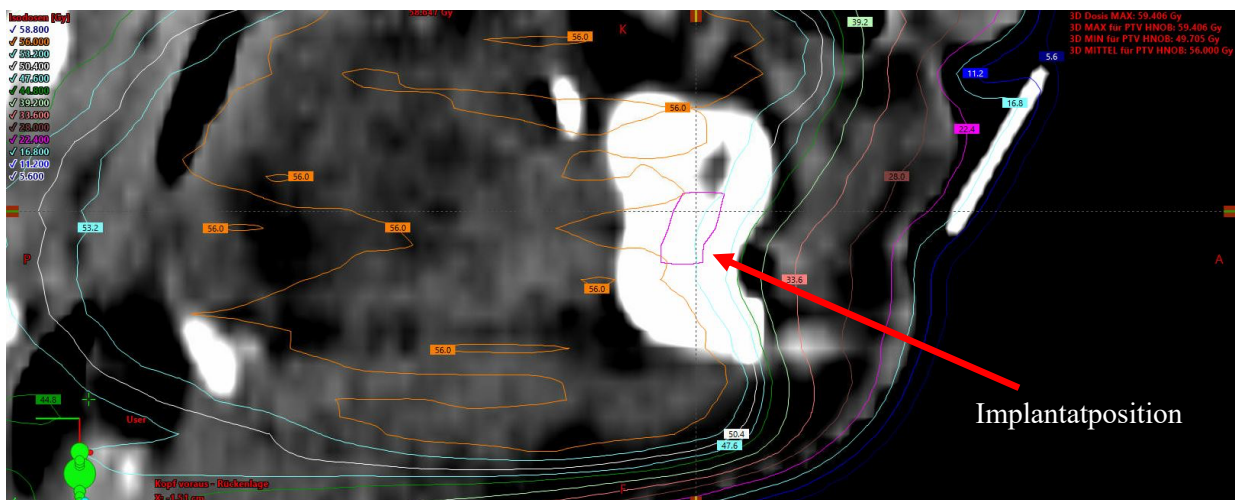
Dmean)) angeschaut werden. Hierbei wird nur die durchschnittlich ankommende Dosis (Dmean) im Implantatbett evaluiert:



(ARIA Software: perkutane RT, transversale Schicht Gy-Dosisgebiete)



(ARIA Software: perkutane RT, koronare Schicht Gy-Dosisgebiete)



(ARIA Software: perkutane RT, sagittal Schicht Gy-Dosisgebiete)

*Abb. 2: ARIA-Software: Ansicht von transversal, koronar und sagittal [137]*

## **7.5 Radiologische Auswertung**

Um das periimplantäre Knochenniveau auszumessen, wurden Panoramaschichtaufnahmen (Gerät: Planmeca ProMax Typ: ProMax 3D Max, Pro Face Med Series H23 120kV) in folgendem Intervall angefertigt: 1. nach Implantatinsertion ( $t_0$  = Baseline), 2. nach einem Jahr ( $t_1$ ), 3. nach drei Jahren ( $t_2$ ). Um Unterschiede im Knochenniveau zu dokumentieren, wurde nach der Methode nach Gómez-Roman und Mitarbeitern alle mesialen und distalen periimplantären Knochenniveaus zu einem Referenzpunkt ausgemessen. Den Referenzpunkt bildet dabei die Schnittstelle zwischen Implantat und Abutment. Die Ausmessung erfolgte jeweils dreimal zu unterschiedlichen Zeitpunkten durch einen unabhängigen Untersucher mit Hilfe eines digitalen Messwerkzeuges (Holex, Nürnberg, Deutschland). Zur Bestimmung des reellen Abstandes zwischen Referenzpunkt und Knochen wurde der Dreisatz angewandt:

(Rechenbeispiel anhand des Implantats regio 34:  $\frac{11,0}{11,5} = \frac{x}{1,3}$  →  $x = \frac{11,0}{11,5} \times 1,3$  →  $x = 1,24$  →  $x = 1,2$ )

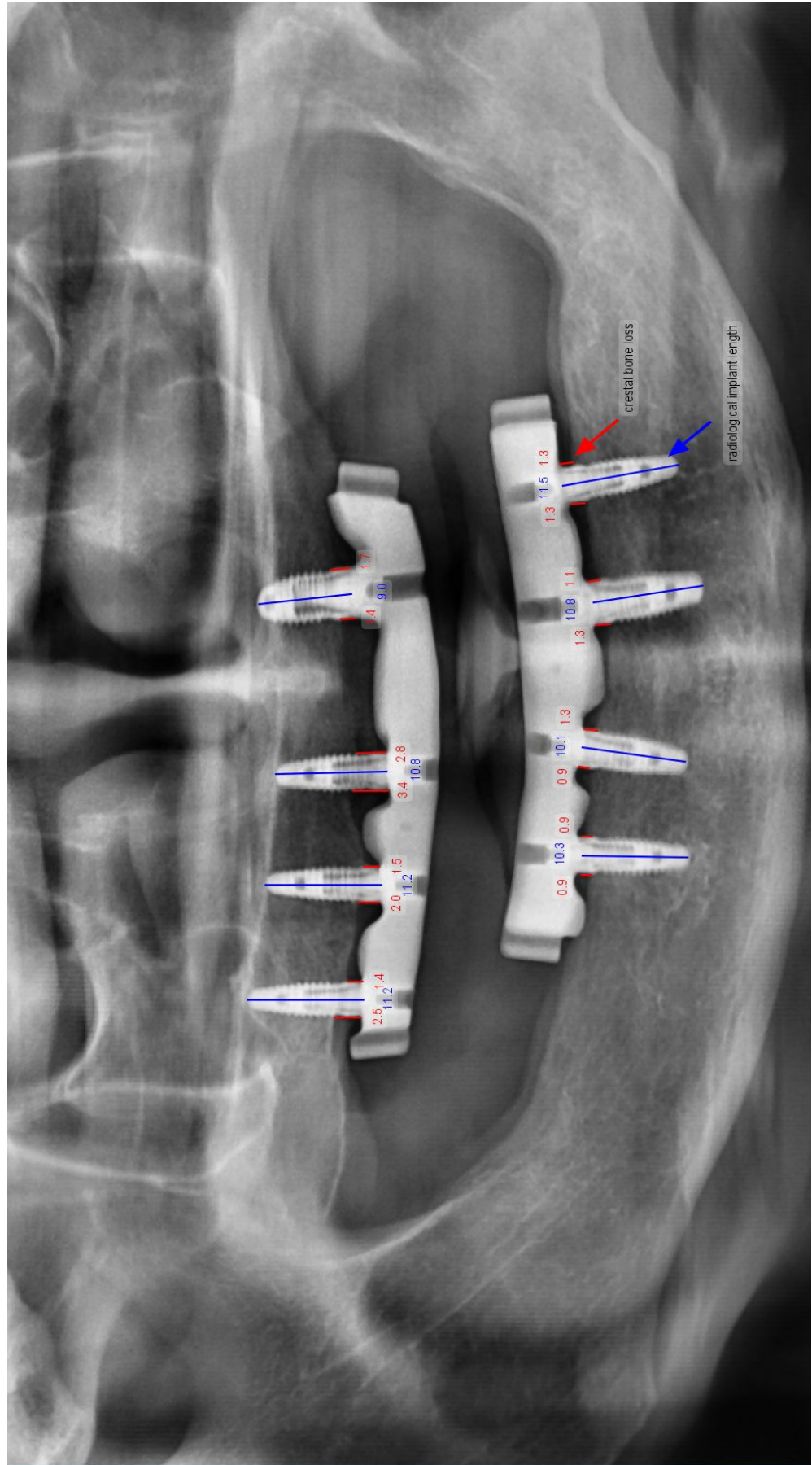


Abb. 3: Messung des periimplantären Knochenverlustes, blaue Markierung = Implantatlänge, rote Markierung = krestaler Knochenverlust [137]

<b>Impl. regio</b>	<b>Klinische Impl.länge</b>	<b>Radiologische Impl.länge</b>	<b>Knochenabbau mesial</b>	<b>Knochenabbau distal</b>
16	11mm	11,2mm	1,4mm	2,5mm
14	11mm	11,2mm	1,5mm	2,0mm
11	11mm	10,8mm	2,8mm	3,4mm
21	9mm	9mm	1,4mm	1,7mm
34	11mm	11,5mm	1,3mm	1,3mm
31	11mm	10,8mm	1,3mm	1,1mm
42	10mm	10,1mm	1,3mm	0,9mm
44	10mm	10,3mm	0,9mm	0,9mm

*Tabelle 14: zu Abb. 3 [137]*

Die Dokumentation des Knochenabbaus wurde durch Subtraktion durchschnittlicher Knochenabbauwerte vom initialen postoperativen Wert (t0 = Baseline) für beide Seiten (mesial und distal) berechnet.

## 7.6 Klinische Auswertung

Alle Patienten wurden klinisch anhand eines Standardprotokolls nach Implantatinserktion und nach prothetischer Versorgung untersucht. [15] Im ersten Jahr fand die Kontrolle alle drei Monate statt, danach ab dem zweiten Jahr alle 12 Monate. Nach drei Jahren wurden alle Werte dokumentiert, darunter auch die Messung des modifizierten Plaque-Index (mPI) und des modifizierten Sulkus-Blutungs-Index (mBI). [138] Alle Messungen für diese Indizes wurden für die mesiale, distale, buccale, und linguale Seite dokumentiert.

Der modifizierte Plaque-Index nach Mombelli bewertet die Plaqueakkumulation um Implantate. [138] Er wird ohne Anfärben in den Schweregraden 0-3 bewertet, wobei Grad 0 keine Plaque durch Inspektion und Sondieren, und Grad 3 eine massive Plaqueansammlung beschreibt:

Grad 0	keine Plaquesdetektion
Grad 1	Plaquesansammlung durch Sondierung der marginalen Oberfläche des Implantats detektiert
Grad 2	Plaquesansammlung durch das bloße Auge sichtbar
Grad 3	massive Plaquesansammlung mit Verlust marginalen Gewebes

Der modifizierte Sulkus-Blutungs-Index nach Mombelli beschreibt die Blutung aus dem Sulkus nach Sondieren. Er wird ebenso in Grad 0-3 eingestuft, wobei 0 kein Bluten auf Sondieren, und Grad 3 massives Bluten auf Sondieren bedeutet:

Grad 0	keine Blutung bei Sondieren der marginalen Gingiva
Grad 1	vereinzelt auftretende Blutungspunkte
Grad 2	durchgehender Blutungsrand der marginalen Gingiva
Grad 3	Massive Blutung

## 7.7 Statistische Analyse

Die deskriptive Analyse (Implantatlokalisierung, Patientenalter und -geschlecht) erfolgte unter Einbeziehung aller erhobenen Daten und wurde mit der SPSS Software 25 (IBM, Armonk, New York, USA) und dem GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) ausgewertet. Mit Hilfe des Spearman Korrelationskoeffizienten (Rs) erfolgte die Berechnung der Zusammenhänge zwischen Bestrahlungsdosis, dem Plaque-Index, dem Sulkus-Blutungs-Index und den Differenzen der Knochenabbauraten nach einem- bzw. nach drei Jahren.

Zur Untersuchung der zufälligen Variable „Patient“ kam ein linear gemischtes Modell, zur Bestimmung des Zusammenhanges von Bestrahlungsdosis (Dmean) im Bereich des Implantatbettes und dem mesialen und distalen Knochenabbau, zur Anwendung. Untersucht wurden Ober- und Unterkiefer, sowie beide Kiefer nach einem und nach drei Jahren separat. Korrigiert wurde das Modell nach Geschlecht und Alter, sowie Ober- und Unterkiefer bei der Betrachtung beider Kiefer. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

Es wurde ein Konfidenzintervall von 95% gewählt, um mit einer näherungsweisen Wahrscheinlichkeit von 95% die zu erwartenden Werte auf die Gesamtheit betrachtet, abbilden zu können.

## 8. Ergebnisse

### 8.1 Patienten und Implantate

Insgesamt wurden 81 Camlog Rootline-Implantate, davon 26 Implantate im Oberkiefer (32,1%) und 55 Implantate im Unterkiefer (69,9%) inseriert. Zwei Implantate gingen nach Insertion verloren (2,5%). Ein Implantat innerhalb der Einheitszeit (Frühverlust) und ein weiteres nach zwei Jahren (Spätverlust). Somit liegt die Implantaterfolgsrate nach drei Jahren bei 97,5%.

Die durchschnittliche Dosis pro Implantat (Dmean) betrug 40,7 Gray (3,2-71,4 Gray). Die geschlechtsspezifische Dosis ergab einen Mittelwert von 34,7 Gray (14,0-66,5 Gray) bei den Frauen und 45,9 Gray (3,2-71,4 Gray) bei den Männern. Die durchschnittliche Dosis (Dmean) im Unterkiefer lag bei 46,0 Gray (14-71,4 Gray) und war somit signifikant höher als im Oberkiefer mit einer durchschnittlichen Dosis von 29,0 Gray (3,2-62,4,  $p < 0,01$ ).



Die durchschnittliche Gesamtdosis im Bereich des Tumors lag im geplanten Bestrahlungsgebiet bei 66,9 Gray (54-78,2 Gray) und war damit signifikant höher als der Dosis-Mittelwert in der Mandibula ( $p < 0,01$ ) und der Maxilla ( $p < 0,01$ ).

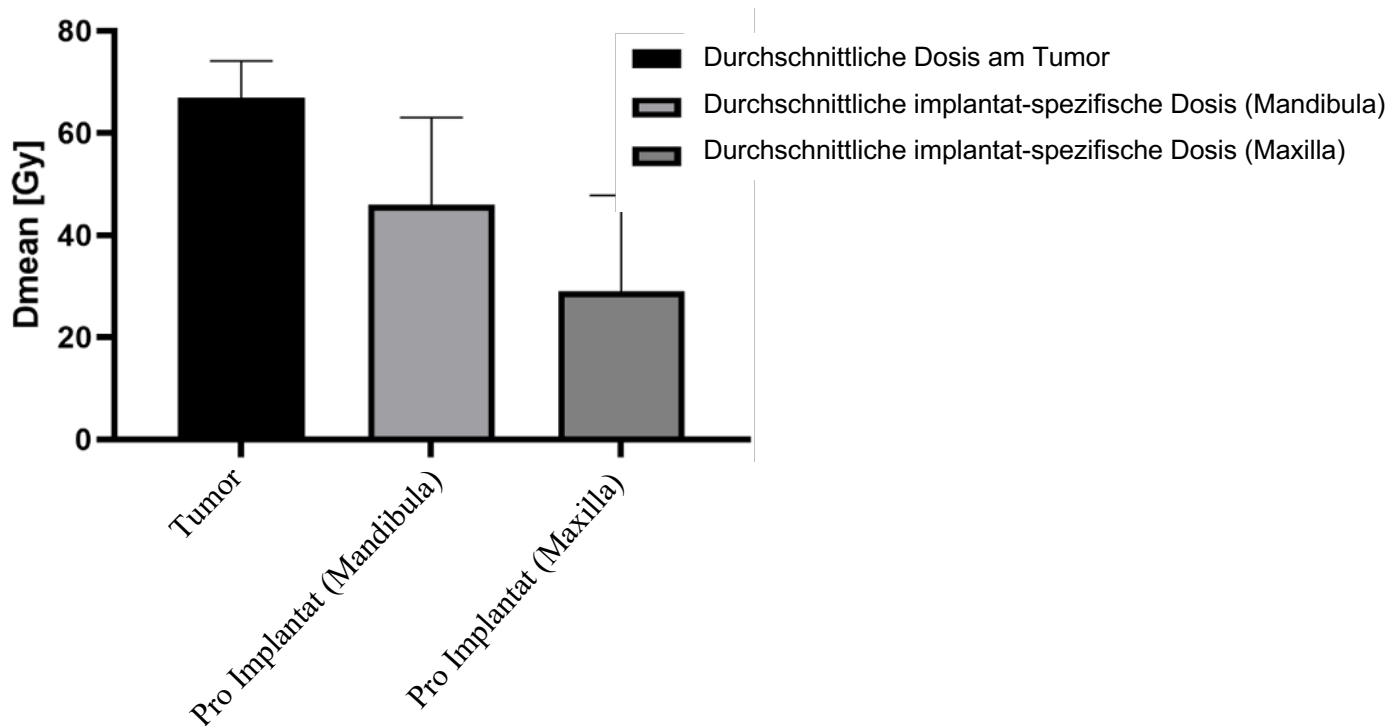


Abb. 4: Durchschnittliche Tumordosis und durchschnittliche implantat-spezifische Dosis (Unterkiefer:  $n=54$ ; Oberkiefer:  $n=24$ ) in Gray [137]

Für den Plaque- und den Sulkus-Blutungs-Index wurden folgende Werte nach drei Jahren ermittelt:

	mPI	mBI
<b>Grad 0</b>	46,8%	46,8%
<b>Grad 1</b>	36,7%	29,1%
<b>Grad 2</b>	13,9%	19,0%
<b>Grad 3</b>	2,5%	5,1%

Tabelle 15: Werte für mPI und mBI nach t2



## 8.2 Radiologische Auswertung

Der durchschnittliche Knochenabbau am Implantat nach einem Jahr (t1) lag bei 1mm (0-3,6 mm) mesial und 1,1 mm (0-3,9 mm) distal. Nach drei Jahren erhöhten sich die durchschnittlichen Werte für den Knochenabbau auf 1,5 mm (0-3,6 mm) mesial und 1,5 mm (0-4,2 mm) distal.

Die Werte für den Ober- bzw. Unterkiefer unterscheiden sich dabei nach einem Jahr (t1) kaum: Die durchschnittlichen Werte für die Maxilla liegen bei 1,2 mm (0-3,6 mm) mesial und 1,1 mm (0-3,1 mm) distal. Ähnlich sind die Ergebnisse für die Mandibula: 0,9 mm (0-3,5 mm) mesial und 1,1 mm (0-3,9 mm) distal.

Nach drei Jahren ist sowohl eine leichte Erhöhung des periimplantären Knochenabbaus für den Oberkiefer als auch den Unterkiefer festzustellen: Im Oberkiefer 1,4 mm (0-2,7 mm) mesial, 1,3 mm (0-2,7 mm) distal. Im Unterkiefer 1,5 mm (0-3,5 mm) mesial, 1,5 mm (0-4,2 mm) distal.

Der geschlechtsspezifische Knochenabbau zu den Zeitpunkten t1 und t2 ist in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Geschlecht	t1		t2	
	mesial	distal	mesial	distal
männlich	0.7 (0-2.3)	0.7 (0-2.4)	1.5 (0-3.3)	1.4 (0-4.2)
weiblich	1.5 (0-3.6)	1.5 (0-3.9)	1.5 (0-3.5)	1.5 (0-4.0)

*Tabelle 16: Knochenresorption in mm nach einem Jahr (t1) und nach drei Jahren (t2) bei weiblichen und männlichen Patienten mit Kopf-Hals-Tumor; unterteilt in mesial und distal [137]*

Die statistische Auswertung zeigt einen Zusammenhang zwischen dem periimplantären Knochenabbau zum Zeitpunkt t1 und t2 und dem Plaqueindex, (t1: Rsmes =0,390, 95% KI [-0,185, 0,563], Pmes <0,01, Rsdist =0,376, 95% KI [0,169, 0,551], Pdist <0,01; t2: Rsmes=0,356, 95% KI [0,137, 0,542] Pmes <0,01, Rsdist=0,295, 95% KI [0,0697, 0,492], Pdist=0,01) sowie dem Sulkus-Blutungsindex (t1: Rsmes =0,360, 95% KI [0,151, 0,538], Pmes <0,01, Rsdist =0,347, 95% KI [0,136, 0,528] Pdist <0,01; t2: Rsmes=0,394, 95% KI [0,180, 0,572], Pmes <0,01; Rsdist=0,268, 95% KI [0,0404, 0,469], Pdist=0,02).

Die Ergebnisse zeigen eine Korrelation zwischen höheren implantat-spezifischen Strahlendosen und verstärktem periimplantärem Knochenverlust in beiden Kiefern. Bei Betrachtung der einzelnen Kiefer zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Knochenabbau nach einem und drei Jahren im Oberkiefer. Im Unterkiefer konnte dieser Zusammenhang erst nach drei Jahren gezeigt werden. Die Abbaupositionen unterscheiden sich hierbei im Oberkiefer und Unterkiefer (Oberkiefer: distal, Unterkiefer: mesial) (nach einem Jahr: Maxilla:  $R_{smes} = 0,054$ ,  $P_{mes} = 0,712$ ,  $R_{sdist} = 0,030$ ,  $P_{dist} = 0,043$  und für die Mandibula:  $R_{smes} = 0,020$ ,  $P_{mes} = 0,074$ ,  $R_{sdist} = 0,022$ ,  $P_{dist} = 0,072$  und nach drei Jahren: Maxilla:  $R_{smes} = 0,016$ ,  $P_{mes} = 0,314$ ,  $R_{sdist} = 0,037$ ,  $P_{dist} = 0,043$  und für die Mandibula:  $R_{smes} = 0,039$ ,  $P_{mes} = 0,007$ ,  $R_{sdist} = 0,032$ ,  $P_{dist} = 0,073$ ).

Weiterhin ist festzustellen, dass das Alter keinen Einfluss auf die Abbauraten hatte, wohingegen sich Unterschiede zwischen den Geschlechtern finden ließen: Frauen zeigten zunächst einen höheren periimplantären Knochenabbau nach einem Jahr in Bezug auf die implantat-spezifische Bestrahlungsdosis (t1 Frauen = 1,5 mm, t1 Männer = 0,7 mm).

Zum Zeitpunkt t2, nach drei Jahren, ließ sich kein signifikanter Unterschied im periimplantären Knochenabbau zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Bestrahlungsdosis feststellen, jedoch zeigte sich eine Tendenz zum höheren Knochenabbau im Verlauf bei den Männern (t2 Frauen = 1,5 mm, t2 Männer = 1,5 mm). Die Ergebnisse sind in *Tabelle 17* und *Abb. 5- 8* dargestellt. *Diffdist\_01* bzw. *Diffmes\_01* bezeichnet dabei die Änderung des distalen bzw. mesialen Wertes des Knochenabbaus in Bezug zum Ausgangswert.

Lokalisation		Durchschnittl. Bestrahlungsdosis (Dmean) zu Knochenniveauunterschieden		
		Korrelationskoeffizient (Rs)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Maxilla	t1 mes	0,054	-0,023 – 0,034	0,712
	t1 dist	0,030	0,001- 0,059	0,043
	t2 mes	0,016	-0,015 – 0,048	0,314
	t2 dist	0,037	0,001 – 0,074	0,043
Mandibula	t1 mes †	0,020	-0,002 – 0,042	0,074
	t1 dist	0,022	-0,002 – 0,046	0,072
	t2 mes	0,039	0,011 – 0,068	0,007
	t2 dist	0,032	0,003 – 0,067	0,073
Maxilla und Mandibula	t1 mes †	0,016	-0,001 – 0,032	0,052
	t1 dist †	0,023	0,006 – 0,039	0,008
	t2 mes	0,039	0,019 – 0,060	<0,001
	t2 dist	0,050	0,026 – 0,074	<0,001

†signifikanter Unterschied beim weiblichen Geschlecht

Tab. 17: Korrelation zwischen der durchschnittlichen Bestrahlungsdosis und dem Knochenabbau nach einem Jahr (t1) und nach drei Jahren (t2) mesial (mes) und distal (dist) für den Ober- bzw. Unterkiefer und beiden zusammen mit Kennzeichnung des Geschlechts [137]

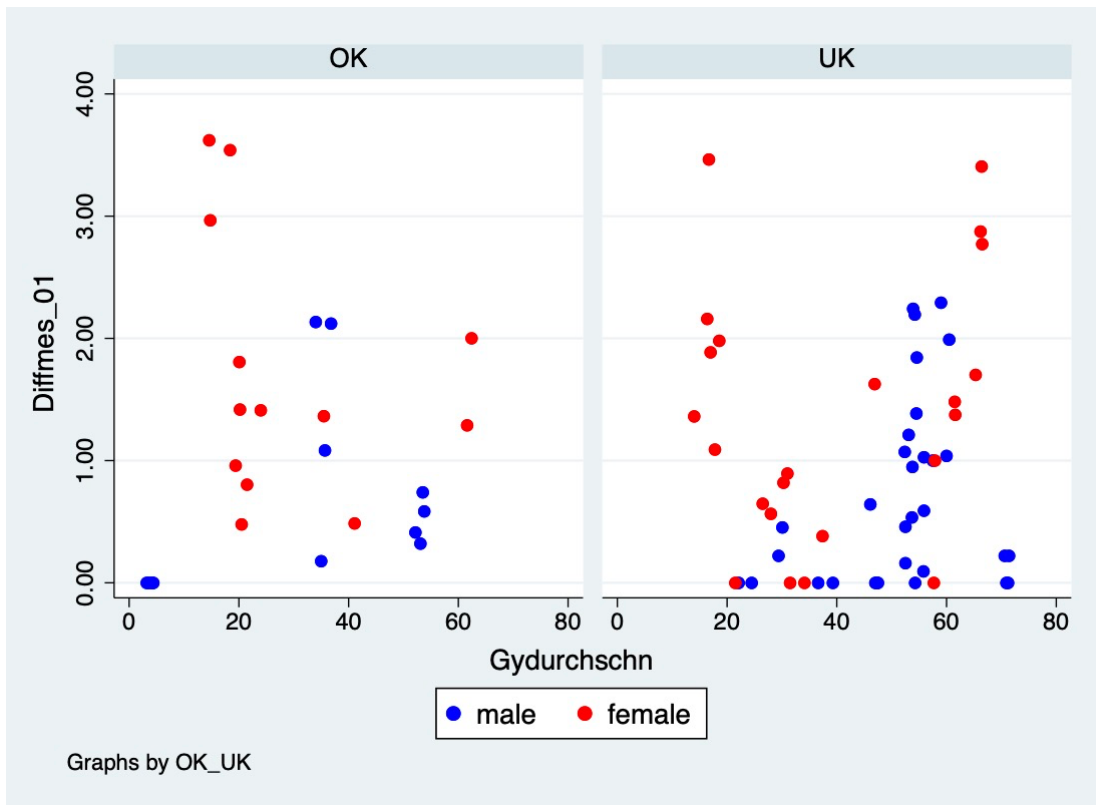


Abb. 5: Knochenabbaurate nach einem Jahr mesial

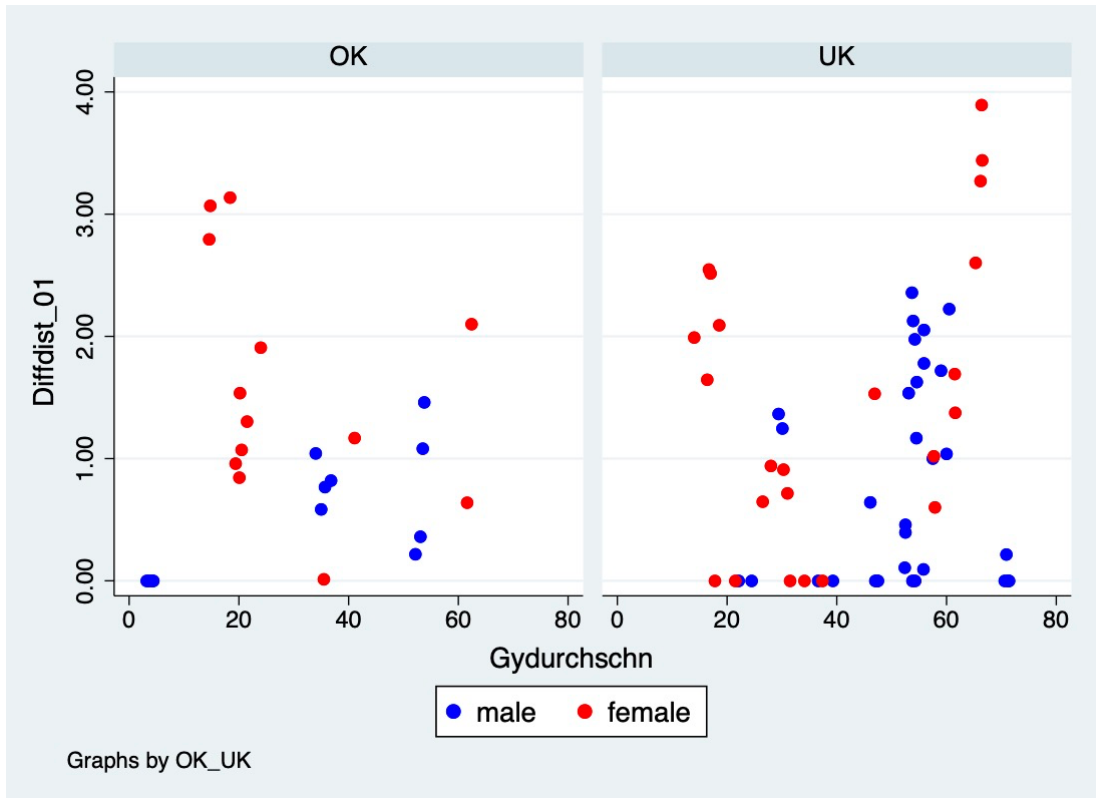


Abb. 6: Knochenabbaurate nach einem Jahr distal

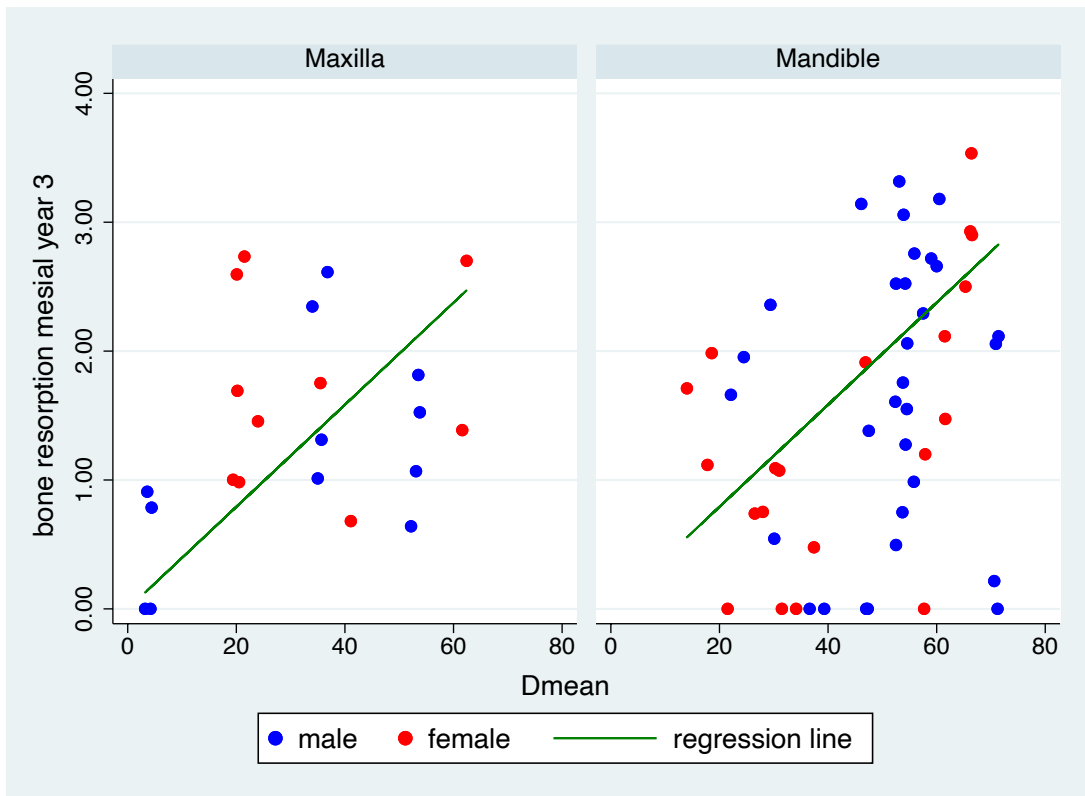


Abb. 7: Knochenresorption mesial nach 3 Jahren für Ober- und Unterkiefer\_(bone resorption = engl. Knochenresorption) [137]

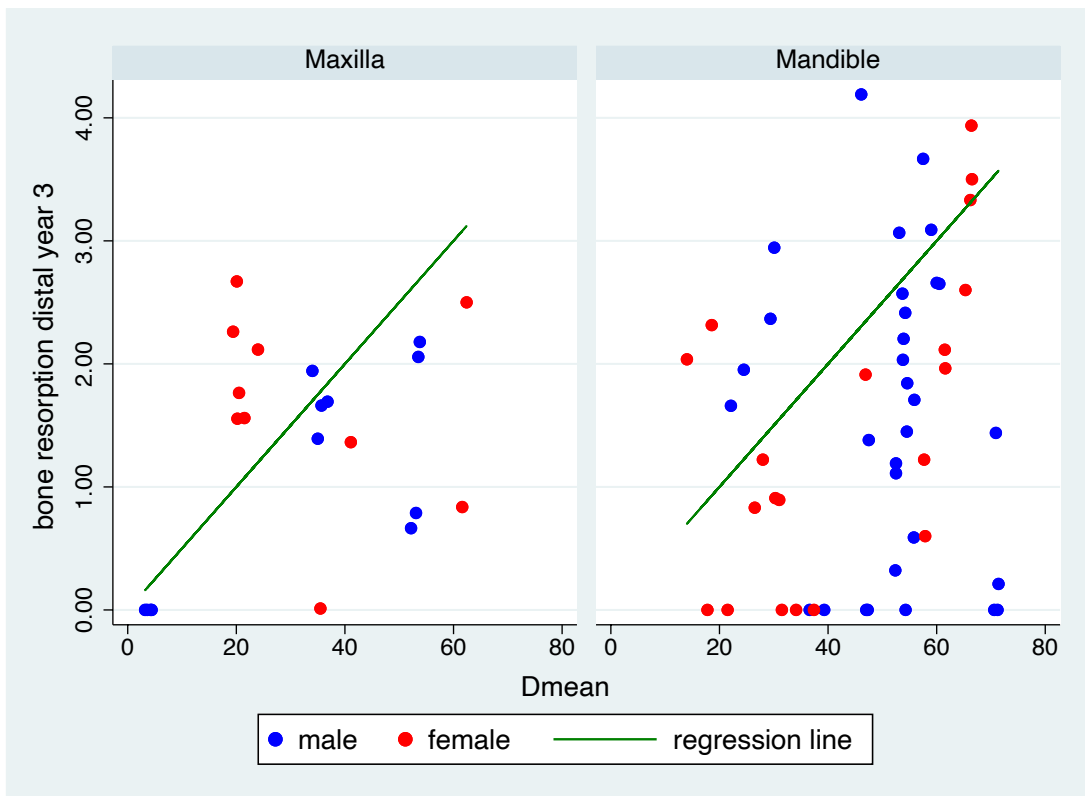


Abb. 8: Knochenresorption distal nach 3 Jahren für Ober- und Unterkiefer [137]

<b>Autoren</b>	<b>Jahr</b>	<b>Implantat- position</b>	<b>Patienten- anzahl</b>	<b>inserierte Implantate</b>	<b>RT: Dosis am Tumor</b>	<b>RT: Dosis auf Implantations- seite</b>	<b>Erfolgsrate in %</b>	<b>Beobachtungs- zeitraum</b>
Schepers et al.	2006	Mandibula	21	61	60-68 Gy	10-68 Gy	96,7	29,6 Monate
Korfage et al.	2010	Mandibula, interforaminal	31	127	unspezifisch	> 40 Gy	89,4	5 Jahre
Korfage et al.	2014	Mandibula, interforaminal	100	318	unspezifisch	unspezifisch	82	3,8 Jahre

Tabelle 18: Weitere Studien zum Implantatüberleben (Schepers et al. [155], Korfage et al. 2010 [144] und 2014 [10])

## 9. Diskussion

In der Literatur finden sich bis dato nur wenige evidenzbasierte Studien, die über einen langen Beobachtungszeitraum den Einfluss von Bestrahlung auf das periimplantäre Gewebe unter bestimmten Einflussfaktoren untersucht haben. [18, 139] In den meisten bis dato veröffentlichten Studien bei bestrahlten Patienten lag der Fokus allein auf dem Implantatüberleben, meist aber mit geringen Nachuntersuchungszeiträumen. Einige wenige Langzeitdaten beschreiben durchschnittliche Überlebensraten von etwa 90% nach 7 Jahren. Aufgrund der Heterogenität dieser wenigen Langzeitstudien ist aber ein generelles Statement schwierig (Doll et al. 2015, Chrcanovic et al. 2016). [15, 18] Die bisher veröffentlichten Datenanalysen geben als Bestrahlungsintensitäten immer die höchsten verabreichten Dosen im Kopf- Hals Bereich an. Diese werden dann Intensitäten von unter 50 Gy und über 50 Gy angegeben. Der etwaige Einfluss der Intensität der Bestrahlungsdosis auf das Überleben der Implantate wird noch immer kontrovers diskutiert (Doll et al 2015, Chrcanovic et al. 2016) [15, 18]

Durch moderne Bestrahlungskonzepte, wie IMRT und VMAT (Volumenmodulierte Strahlentherapie) ist es inzwischen möglich, im geplanten Bestrahlungsgebiet die höchste therapiebedingte Dosis im Bereich des Tumors zu fokussieren, wohingegen umliegende Gewebe durch geringe Strahlenintensität geschont werden sollen. Daraus resultiert, dass die lokalen Dosen im Gesamtbestrahlungsgebiet erheblich variieren. [140] Die alleinige Betrachtung der Gesamtdosis liefert somit keinen Rückschluss darüber, welche Dosis an welcher Lokalisation im Kiefer ankommt.

Innerhalb dieser Studie konnte erstmalig durch die Analyse des individuellen IMRT/VMAT-Bestrahlungsplans mit den Kontrollröntgenaufnahmen, aus denen die Implantatposition hervorgeht, eine genaue Aussage darüber getroffen werden, wie hoch die Gray Zahl im Bereich der Implantate war.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten eine Korrelation zwischen dem periimplantären Knochenabbau in beiden Kiefern und der Höhe der lokalen Strahlendosis. Bei der Analyse der Bestrahlungsdosis insgesamt, zeigten sich viel höhere durchschnittliche Werte am Tumor (Dmean Tumor = 67 Gray), als bei den durchschnittlichen Werten am Implantat (Dmean Implantat = 29-46 Gray).

In Bezug auf die Literatur gibt es dazu keine Vergleichsdaten. Es gibt lediglich Studien, die in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung, die applizierte Strahlung im Bereich des Alveolarfortsatzes im Ober- und Unterkiefer untersucht haben.

So konnten Bak und Mitarbeiter in einer retrospektiven Studie von 2016 erhebliche Unterschiede in der lokalen Strahlendosis finden. Es wurden 54 Patienten, wovon 80% einer primären Bestrahlung und 20% einer adjuvanten Bestrahlung unterzogen wurden, untersucht und mittels IMRT bestrahlt. Hierbei ließen sich signifikante Unterschiede zwischen Front- und Seitenzahnbereich, als auch Ober- und Unterkiefer in Relation zur Tumorlokalisation zeigen. Die untersuchten Tumorlokalisationen waren Zungengrund, Tonsillen, Larynx, Nasopharynx sowie Hypopharynx. Die höchsten Dosen wurden, in Folge der Tumorlokalisation, im Molarenbereich appliziert. [141] Dahingehend lag in der vorliegenden Studie der Hauptanteil der Tumorlokalisationen im anterioren Mundboden, somit wurden dort auch die höchsten Strahlungsdosen gemessen. Die Ergebnisse sind allerdings nicht vergleichbar mit denen von vorliegender Studie, da sich die Bestrahlung nach der Tumorlokalisation und -ausdehnung richtet und somit von Patient zu Patient variiert. Zudem scheint trotz fokussierter IMRT Bestrahlung in den zahntragenden Bereichen der Kiefer noch Strahlendosis nachweisbar zu sein. Um diesen Sachverhalt grundsätzlich zu evaluieren, wäre eine Segmentierung der Kiefer mit der in dieser Studie vorgestellten Methodik eine mögliche Herangehensweise und sollte in weiterführenden Studien abgeklärt werden.

Zusätzlich ist anzumerken, dass in der hier vorliegenden Studie 53% der Patienten eine primäre Strahlentherapie und 47% eine adjuvante Strahlentherapie erhalten haben, im Vergleich zu 80% und 20% in der Studie von Bak. Aus diesem Grund sind die Strahlendosen ähnlich, aber nicht vergleichbar. [141]

Hansen und Mitarbeiter untersuchten ebenso die Strahlendosis in Abhängigkeit zur Tumorlokalisation und Tumorgroße. Es wurden ausschließlich Zungengrundkarzinome untersucht, die in folgende Gruppen gegliedert wurden: T1-T2 / N2-N3, T3-T4 / N2-N3 und T1-T4 / N0. Sie kamen zu dem Schluss, dass bei T1- und T2- Tumoren im anterioren Kieferbereich weniger Dosen als bei T3- bzw. T4-Tumoren im anterioren Bereich höhere Dosen gemessen wurden (durchschnittlich um die 60 Gray unabhängig von der Tumorseite). Dieser Zusammenhang hat sich auch bei keinem Lymphknotenbefall bestätigt. [11] Hansen konnte zum Teil höhere Strahlendosen insbesondere im anterioren Kieferbereich nachweisen. Eine Unterscheidung nach Tumorgroße und Intention der Bestrahlung (primäre vs. adjuvant) wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt, was die Unterschiede erklären kann. Zudem wurden in der Studie von Hansen alle



Patienten einer primären Radiochemotherapie unterzogen, wo prinzipiell höhere Strahlendosen angewandt wurden.

### Überlebensrate der Implantate:

In vorliegender Studie wurde sechs Monate postradiationem implantiert, was den frühestmöglichen Zeitpunkt, gemäß der aktuellen Empfehlungen darstellt. [48]

Di Carlo und Mitarbeiter veröffentlichten 2019 eine Studie bezogen auf den Zeitpunkt der implantologischen Rehabilitation. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine Spätimplantation und Belastung nach mehr als sechs Monaten das sicherste Vorgehen darstellte. [142] Betrachtet man andere Studien bleibt das optimale Timing für die Implantation ein stark diskutiertes Thema. Einige Autoren empfehlen eine Sofortimplantation, so dass eine Osseointegration bereits präradiationem erzielt werden soll, um eine schnelle orale Rehabilitation mit hoher dentaler Zufriedenheit und einer daraus resultierenden Verbesserung der Lebensqualität zu erlangen. [142-146] Bei dem Konzept der sehr frühen Implantation muss jedoch die schlechtere Beurteilbarkeit auf Grund von Metallartefakten in Bezug auf Rezidive oder Zweitkarzinome bei der Tumornachsorge berücksichtigt werden. [147, 148] Außerdem kann es zu einer Verzögerung des Beginns der Bestrahlung kommen, was einen potentiell negativen Einfluss auf den onkologischen Verlauf des Patienten haben kann. In der aktuellen Literatur findet man überwiegend Implantationszeitpunkte nach 12 Monaten oder mehr postradiationem. [17, 128, 131, 133, 136, 142, 149]

Die Überlebensrate von Implantaten wird bestimmt vom Vorhandensein eines Implantates nach einem gemessenen Zeitraum. Verluste von Implantaten können entweder als Frühverluste oder Spätverluste deklariert werden. Als Frühverlust bezeichnet man die nicht stattgefundene Osseointegration eines Implantates und als Spätverlust nach mehr als 6 Monaten die Störung einer Osseointegration.[150]

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes der vorliegenden Studie kam es zu einem Frühverlust eines Implantats innerhalb der Einheitszeit (drei Monate). Die Implantatlokalisierung lag im Oberkiefer und die Strahlendosis lag bei 17 Gray. Ein weiteres Implantat ging nach zwei Jahren verloren (Spätverlust). Die gemessene Strahlendosis am Implantat betrug 55,9 Gray. Folglich lag die Überlebensrate bei einem

Nachuntersuchungszeitraum von drei Jahren bei 97,5%. Vergleicht man diesen Wert mit den Überlebensraten in der Literatur, so zeigen sich geringere Überlebensraten nach zwei (92,3%), drei (90%) bzw. dreieinhalb Jahren (92%), wobei in den meisten Untersuchungen die Angaben zur Bestrahlungstechnik fehlen. [129, 133, 134]

In einer Studie von Ettl und Mitarbeitern konnte ein Implantatüberleben nach zwei Jahren von 92,3% bei bestrahlten Patienten gezeigt werden. [134] Im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen konnte nach drei Jahren ein deutlich höheres Implantatüberleben festgestellt werden. Eine mögliche Ursache ist das Einbeziehen von Rauchern in der Studie von Ettl. Rauchen wurde ebenfalls als Risikofaktor für einen Implantatversagen in dieser Studie propagiert.

Daten von Yerit und Kollegen zeigen ein Implantatüberleben bei bestrahlten Patienten nach drei Jahren von 90%. [133] Auch diese Überlebensrate ist deutlich geringer als die in dieser Studie gefundenen Werte. Vergleicht man beide Ansätze, wurde bei Yerit zum einen keine IMRT angewendet. Zudem wurde Knochen, der nicht im direkten Strahlenfeld lag, als nicht bestrahlt betrachtet. Außerdem wurden drei andere Implantatsysteme verwendet und zu einem späteren Zeitpunkt implantiert. Dadurch sind die Ergebnisse zur vorliegenden Studie nur bedingt vergleichbar.

Nach dreieinhalb Jahren lag das Implantatüberleben bei der Untersuchung von Nelson und Mitarbeitern bei 92%. [129] In Bezug auf die Bestrahlung besteht jedoch der Unterschied darin, dass in der vorliegenden Studie IMRT angewendet wurde. Bei der Betrachtung des Implantatüberleben muss angemerkt werden, dass die meisten Implantatverluste aufgrund von Versterben des Patienten zustande kamen und nicht aufgrund von fehlender Osseointegration.

In einer aktuellen Untersuchung von Schiegnitz und Mitarbeitern wurde das kumulative Implantatüberleben nach fünf und 10 Jahren untersucht. Hier lag das Implantatüberleben bei allen eingeschlossenen Patienten bei 90,2%, bei einer durchschnittlichen Nachuntersuchungszeit von 45 Monaten (3,75 Jahren)  $\pm$  40 Monate. Für Implantate, welche in bestrahlten Knochen inseriert wurden, lag die Überlebensrate bei 89,3%. Diese Werte unterscheiden sich deutlich zu denen der hier vorliegenden Studie. Anzumerken ist hierbei, dass die Implantation zu einem späteren Zeitpunkt, nach abgeschlossener onkologischer Therapie durchgeführt wurde (43,6 Monate) und ein anderes prothetisches Konzept gewählt wurde, jedoch bedeutend mehr Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden (164 Patienten mit 711 Implantaten). [149]

Toneatti und Mitarbeiter konnten im Rahmen eines systematischen Reviews mit Metaanalyse eine Implantatüberlebensrate von 91,9% nach 39,8 Monaten verzeichnen. Hierbei wurden insgesamt 425 Patienten mit 2602 Implantaten, welche eine Bestrahlungstherapie erhielten, eingeschlossen. Die durchschnittliche Gesamtstrahlendosis lag bei 55,8 Gray. Bei 416 Patienten erfolgte die Implantatinserterion nach erfolgter onkologischer Therapie, was gleich zu der hier vorliegenden Studie ist. Jedoch lag ein bedeutend größeres Intervall zwischen Abschluss der onkologischen Therapie und Implantatinserterion (30,7 Monate) vor. [151] Auch diese Werte liegen unter denen, der hier vorliegenden Untersuchung. Somit scheint das in dieser Untersuchung gewählte Protokoll zur implantologischen Versorgung von Tumorpatienten, zu einem besseren Implantatüberleben zu führen. Einschränkend ist zu sagen, dass die Patientenzahl in dem hier vorliegenden Studienkollektiv bedeutend kleiner ist als in der Untersuchung von Toneatti sowie von Schiegnitz und Kollegen. [149, 151]

In der Literatur besteht Einigkeit darüber, dass die Bestrahlungsdosis den Erfolg der implantologischen Versorgung beeinflussen kann. Als Grenzdosis wird meist 50 Gray angegeben. Einige Autoren behaupten, dass zwischen 50 und 70 Gray von einer hohen Versagensquote dentaler Implantate auszugehen sei und dass man bei Patienten, die mit solchen Dosen therapiert wurden, zurückhaltend in der Indikation zur implantatprothetischen Rehabilitation sein sollte. [133, 152] Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass Implantationen auch in Bereichen über 50 Gray erfolgsversprechend sind. Anhand dieser Daten kann der Zusammenhang von Strahlendosen über 50 Gray und erhöhten Implantatverlusten, aufgrund der vorliegenden Ergebnisse, nicht bestätigt werden. Zu berücksichtigen ist zudem, dass in den Daten von z.B. Andersen und Mitarbeitern Patienten involviert wurden, die nicht mit IMRT Bestrahlungsprotokollen versorgt wurden. [154]

Ähnliche Aussagen findet man auch in den Studien von Klein und Mitarbeitern, sowie bei Sammartino und Kollegen. Dort wurde in vivo ein etwas schlechteres Implantatüberleben bei Bestrahlungsdosen über 50 Gray nachgewiesen. [153, 154] Dieser Zusammenhang scheint in Bezug auf die vorliegenden aktuellen Daten nicht mehr gegeben zu sein, was auch in der bereits erwähnten Metaanalyse von Toneatti bestätigt wurde. [151] Dennoch sollte das Risiko für etwaige Komplikationen individuell abgewogen werden.

Bei all diesen Untersuchungen wurde immer nur die applizierte Gesamtdosis auf den Kiefer in die Analyse mit einbezogen.

Erste Ansätze zur Evaluation der lokal an den jeweiligen Implantationsorten applizierten Dosis wurden von Schepers und Mitarbeitern durchgeführt. Es wurde hierbei mit einer Dosis von 10-68 Gray auf der Implantatseite bestrahlt. Zwei Implantate, von 61 bestrahlten Implantaten insgesamt, gingen auf Grund mangelnder Osseointegration verloren. [155] Es wurden keine Angaben zur Art der Bestrahlung gemacht. Da die IMRT erst zu Beginn des 21. Jahrhundert in der Mund,- Kiefer,- Gesichtschirurgie eingeführt wurde, ist hier keine sichere Aussage in Bezug auf einen Unterschied zu treffen. Die Implantatinsertion erfolgte bereits während der Tumor-OP. Drei Monate nach Bestrahlungstherapie bzw. drei Monate nach Tumor-OP erfolgte die Freilegung und Versorgung. Somit unterscheidet sich der chirurgische Ablauf signifikant von dem der vorliegenden Studie. Die Bestrahlungsdosis am jeweiligen Implantat wurde in der Zusammenschau des Standard-Bestrahlungsprotokolls und des Planungsrontgenbildes ermittelt. Somit stellt auch dieses Verfahren nur eine ungefähre Schätzung der lokal applizierten Dosis dar. Ebenso wurden keine Angaben zur Insertionstiefe oder dem periimplantären Knochenabbau gemacht. Die Erfolgsrate nach 29,6 Monaten lag bei 96,7% und ist damit vergleichbar zu unserer Erfolgsrate nach drei Jahren (97%), wobei sich der chirurgische Ablauf deutlich unterscheidet.

In einer anderen Arbeit von Korfage und Mitarbeitern aus 2010 wurde ebenfalls das Implantatüberleben von - während der Tumor-OP - inserierten Implantaten bei postoperativ bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten verglichen. [144] Auch in dieser Studie fehlen Angaben zur Bestrahlungstechnik. Ebenso erfolgte die Freilegung hier drei Monate nach Implantation in der Gruppe der nicht Bestrahlten, jedoch 9 Monate nach Implantation in der Gruppe der bestrahlten Patienten. Dieser Ablauf unterscheidet sich deutlich vom vorliegenden Studienablauf. Die Strahlendosis im Bereich des Implantatbettes wurde anhand des Planungs-CT errechnet. Die Dosis lag hierbei über 40 Gray. Das Implantatüberleben nach einem Jahr lag in der Gruppe der bestrahlten Patienten bei 89,4% und 98,6% bei nicht Bestrahlten. Nach fünf Jahren waren aufgrund von Todesfällen von ursprünglich 50 Patienten nur noch 20 Patienten für die Evaluation auswertbar. Bei dieser Patientengruppe lag das Implantatüberleben nach fünf Jahren bei 96,2%. Hierbei wurde keine Unterscheidung zwischen bestrahlten und unbestrahlten

Patienten gemacht. Vergleicht man diese Werte mit unseren Daten, so haben wir nach drei Jahren eine deutlich höhere Überlebensrate bei den bestrahlten Patienten als Korfage nach einem Jahr.

In der Arbeit aus 2014 von Korfage erfolgte die Auswahl der Patienten nach den gleichen Parametern wie 2010. [10] In dieser Studie wurde nicht die lokale Dosis im Bereich des Implantatbettes mit in die Betrachtung einbezogen. Die Erfolgsrate bei bestrahlten Patienten lag nach 3,8 Jahren bei 82% und ist damit ebenfalls niedriger als bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie.

Folglich ist zu sagen, dass allgemein hohe Implantaterfolgsraten trotz hohen Strahlendosen erzielt werden können. Die vorliegende Studie zeigt erstmalig die genaue Verteilung der Dosis und dass diese einen Einfluss auf den periimplantären Knochenabbau und damit auch auf das Implantatüberleben haben. In weiteren Studien mit größeren Kohorten sollten weitere Klassifizierungen angewandt werden.

#### Radiologische Parameter:

Radiologisch sollte zusätzlich zum Implantatüberleben auch der Implantaterfolg mit der Evaluation des periimplantären Knochenabbaus bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren berücksichtigt werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu formulieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten einen durchschnittlichen Abbau bei allen Implantaten von 1 mm im ersten Jahr und 0,5 mm in den folgenden zwei Jahren ( $t_1 = 1,0$  mm,  $t_2 = 1,5$  mm). Der Literatur zufolge sind die Daten vergleichbar zu denen von Landes & Kovacs (1,0 mm im ersten Jahr, 1,4 mm nach zwei Jahren). [20] Die Patientenzahl war bei Landes und Mitarbeitern doppelt so hoch wie in der vorliegenden Studie, die Tumorlokalisierung und -größe war jedoch vergleichbar (primär anteriore Mundbodenregionen). Eine genaue Dosisverteilung wurde nicht untersucht. Aufgrund der Verteilung der Bestrahlungsfenster wurde keine Unterscheidung bei der Untersuchung von Landes vorgenommen. Ebenso wurden Raucher miteingeschlossen, was eine bedingte Vergleichbarkeit der Studien zulässt. Es wurde ein anderes chirurgisches Konzept gewählt, mit einer späteren Implantation (im Mittel 21 Monate nach Bestrahlung), jedoch einer früheren prothetischen Belastung (3-4 Wochen nach Implantation). Der periimplantäre Knochenabbau wurde anhand von Panoramaschichtaufnahmen jeweils mesial und distal nach 12 und 24 Monate nach Implantation, vergleichbar zu unserem

Vorgehen bestimmt. Setzt man dies nun in Bezug zu nicht bestrahlten Patienten anhand der Erfolgskriterien nach Albrektsson sind diese als suffizient einzustufen und vergleichbar.

In einer Studie von Ettl und Mitarbeitern wurde über vergleichbare Zeiträume der periimplantäre Abbau bei Patienten mit einer Bestrahlungsdosis zwischen 40 und 72 Gray gemessen. Der periimplantäre Knochenverlust lag nach einem Jahr bei 0,71 mm mesial und 0,64 mm distal und nach zwei Jahren bei 0,84 mm mesial und 0,78 mm distal. Außerdem konnten sie zeigen, dass Bestrahlungsdosen über 60 Gray zu einem 3,8-fach höheren Implantatversagen führen. Allerdings fehlen in dieser Studie genaue Angaben zu Messparametern. Gemessen wurden diese Werte anhand von klinischen und radiologischen Untersuchungen vor und nach Implantation. Radiologisch wurden Einzelröntgenbilder oder Panoramaschichtaufnahmen angefertigt, wobei man die bekannten Durchmesser der Implantate kalibrierte. Es wurden keine Angaben zur Insertionstiefe des Implantats gemacht. Der Ausgleich der radiologischen Verzerrung erfolgte mathematisch über den bekannten Durchmesser des inserierten Implantates mit Hilfe des Dreisatzes. Der mittlere marginale Knochenabbau wurde bestimmt durch Mittelwerte des Abstandes von Implantatschulter zu marginalem Knochenniveau mesial und distal des Implantats. Nach zwei Jahren Beobachtungszeitraum und einem prothetisch versorgten Implantat in situ, lag der Wert für das Implantatüberleben bei 92,3%. Der Wert für den Implantaterfolg lag bei 78,6% bei einem periimplantären Knochenabbau von weniger als 1,7 mm nach zwei Jahren. [134] Im Vergleich zur vorliegenden Studie sind somit die Abbauraten ähnlich, die Erfolgsraten sind höher, wobei der Implantaterfolg in der Studie von Ettl anders definiert wurde. Dort wurden neben dem Vorhandensein der Implantate in situ und der prothetischen Verwendung auch das nicht Vorhandensein von Schmerzen, Infektionen, Sondierungstiefen von mehr als 5 mm in Kombination mit einem Blutungsindex von 3, sowie einem Knochenabbau von mehr als 1,5 mm im ersten Jahr nach prothetischer Belastung und 0,2 mm in den darauffolgenden Jahren, sowie einem Knochenabbau von mehr als 2 mm nach zwei Jahren, als Voraussetzung für einen Implantaterfolg definiert.

Die Ergebnisse der Studie von Ernst und Mitarbeitern (2006) konnte zeigen, dass über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren die Abbauraten doppelt so hoch in bestrahlten Patienten, als in unbestrahlten Patienten waren. In dieser Studie wurden 17 von 36 Patienten bestrahlt. Die Bestrahlung fand mittels IMRT zwischen 55-72 Gray statt.

Insgesamt wurden 194 Implantate inseriert, frühestens jedoch sechs Monate nach abgeschlossener Bestrahlungstherapie. Davon sind 73 Implantate in der Maxilla und 121 Implantate in der Mandibula inseriert worden. Der durchschnittliche Knochenverlust (periimplantär) lag nach einem Jahr bei: 1,0 mm mesial und 0,9 mm distal, nach drei Jahren bei: 1,4 mm mesial und 1,3 mm distal. Insgesamt konnte eine Implantaterfolgsrate von 98,4% ausgemacht werden (100% in der Maxilla, 96,7% in der Mandibula). Fokussiert man sich nun auf die Ergebnisse bei den bestrahlten Patienten, lagen die Knochenabbauraten bei 1,1 mm mesial und distal nach einem Jahr im Oberkiefer und 1,4 mm mesial und distal im Unterkiefer. Nach drei Jahren bei 1,7 mm mesial und 1,5 mm distal im Oberkiefer, sowie 2,0 mm mesial und 1,8 mm nach drei Jahren. Bei Unbestrahlten lagen die Werte bei 0,9 mm mesial, 0,8 mm distal im Oberkiefer und 0,6 mm mesial und distal im Unterkiefer nach einem Jahr, 1,3 mm mesial 1,2 mm distal im Oberkiefer und 0,8 mm mesial und 0,9 mm distal im Unterkiefer nach drei Jahren. Somit lagen die Werte der Unbestrahlten unter denen der Bestrahlten nach drei Jahren, während sich die Werte nach einem Jahr noch sehr ähnelten und nur eine Tendenz zu höheren Knochenverlusten bei Bestrahlten zeigten. Kein Unterschied im periimplantären Knochenverlust konnte jedoch hinsichtlich des Geschlechts, des Alters oder der prothetischen Suprakonstruktion festgestellt werden. [3] Diese Daten zum periimplantären Knochenverlust der bestrahlten Patienten sind vergleichbar zu den vorliegenden Untersuchungen, allerdings ist zu berücksichtigen, dass das Behandlungsprotokoll adäquat zum aktuellen Vorgehen war (eine Arbeitsgruppe).

Da in vorliegender Studie ein Unterschied zwischen den Geschlechtern nach einem Jahr gesehen wurde, sind die Werte, die Ernst nach einem Jahr bei den bestrahlten Patienten messen konnte, vergleichbar mit den Werten der Frauen aus vorliegender Studie (1,5 mm mesial und distal, t1). Männer hingegen wiesen im Vergleich zu Ernst's Ergebnissen zunächst geringere Werte auf (0,7 mm mesial und distal). Betrachtet man nun die Werte nach drei Jahren, sind die Ergebnisse der Männer und Frauen in vorliegender Studie allerdings vergleichbar mit den Werten für den Oberkiefer und liegen unter denen des Unterkiefers aus der Studie von Ernst.

In der Studie von Ernst und Kollegen wurde bei der Analyse der Knochenabbauraten nicht die lokal applizierte Strahlendosis mit einbezogen, was ein Alleinstellungsmerkmal unserer Studie darstellt.

Eine weitere Studie von Pellegrino und Mitarbeitern untersuchte die Implantatüberlebens- und -erfolgsraten in einer Langzeitstudie und unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Patienten. Die Ergebnisse zeigten geringe Erfolgsraten bei bestrahlten Patienten mit 60 – 63 Gray im Gegensatz zu den unbestrahlten Patienten (OP+RT: 94,6% nach 12 Monaten, 83,5% nach 60 Monaten, 80,1% nach 120 Monaten vs. keine RT: 98,6% -> 94,2% -> 80,1%). Der durchschnittliche Knochenverlust an den Implantaten ausschließlich nach 10 Jahren gemessen und lag bei 2,2 mm +/- 1 mm (Minimum 0,5 mm und Maximum 8,1 mm). [135]

Mit einer Implantaterfolgsrate von 97,5% nach drei Jahren konnten wir eine deutlich größere Erfolgsrate verzeichnen, als in der Studie von Pellegrino nach einem Jahr beschrieben. Einschränkend muss man hierbei bemerken, dass nicht nur bei den Patienten eine Bestrahlung vorlag, sondern die Implantate auch in transplantierten Knochen (Fibula) implantiert wurden.

In einer weiteren Studie von Buddula und Mitarbeitern wurden zusätzlich auch die kieferspezifischen Implantatüberlebensraten nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich von 82,3% (Maxilla) und 98,1% (Mandibula) im transplantierten Knochen untersucht. Und 79,8% (Maxilla) und 100% (Mandibula) im nicht-transplantierten Knochen nach drei Jahren Beobachtungszeitraum (gesetzte Implantate = 271). [156] Die Dosis der Bestrahlung lag dabei zwischen 50,2-67,5 Gray. Im Vergleich zur Mandibula besitzt die Maxilla weniger Kompakta (kompakten Knochen) und Knochendichte, was auf eine eventuell geringere Implantatüberlebensrate im Oberkiefer deuten könnte. [22] Trotzdem konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich des marginalen Knochenverlustes hinsichtlich der Lokalisation (OK/UK) gesehen werden. Hier wurden bei 20 Patienten 102 Implantate inseriert, wovon 55 in der Maxilla, und 47 in der Mandibula lagen. Die quantitative Bestimmung des krestalen Knochenverlustes wurde anhand von routinemäßig angefertigten Panoramaschichtaufnahmen bestimmt (analog zu dem Vorgehen von Gómez-Roman, 1995). Die Bestimmung erfolgte mesial und distal jedes Implantats unter zur Hilfenahme der Vergrößerungsfunktion. Die Berechnung des Knochenabbaus wurde zu allen Zeitpunkten (postoperativ, nach prothetischer Versorgung, nach 6 Monaten, nach 12 Monaten) je dreimal mesial und distal des Implantats mit der digitalen Messlehre durchgeführt. Die gemessenen Werte wurden berichtigt anhand einer Gleichung unter zur Hilfenahme der Originallänge des Implantats, um radiologische Verzerrungen zu berücksichtigen. Nach 12 Monaten war der



Knochenabbau in beiden Kiefern nahezu identisch. Er lag in der Maxilla bei 0,4 mm und bei 0,3 mm durchschnittlich in der Mandibula. [22]

Im Vergleich zu unseren Daten ist dieser deutlich geringer als unsere gemessenen Werte (Maxilla 1,2 mm, Mandibula 0,9 mm), aber Angaben über die Insertionstiefe fehlten und Nachuntersuchungszeiträume waren anders definiert. Daher sind Vergleichbarkeiten nur bedingt möglich. Auch bei der Betrachtung der durchschnittlichen Dosen lagen bei uns zwischen der Lokalisation Mandibula versus Maxilla signifikante Unterschiede vor (Dmean in der Mandibula = 46,0 Gray versus Dmean in der Maxilla 29,0 Gray), was Buddula nicht näher unterschied.

Die Ergebnisse in der vorliegenden Studie zeigten eine große Variabilität der mittleren Dosen (3,2 - 71,4 Gray), in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors und dem Bestrahlungsplan in den verschiedenen Regionen. Es ist festzustellen, dass sich die durchschnittliche Dosis (Dmean) am Implantat zwischen den Geschlechtern kaum unterschied, jedoch zwischen den jeweiligen Kiefern deutliche Unterschiede lagen.

Während im Oberkiefer eine Korrelation zur implantatspezifischen Dosis nach einem und nach drei Jahren zu sehen ist (Erhöhung der Werte um 0,2 mm mesial und distal), ist im Unterkiefer eine signifikante Korrelation nur nach drei Jahren zu sehen (Erhöhung der Werte um 0,6 mm mesial und 0,4 mm distal). Zwar ist kein signifikanter Unterschied nach einem Jahr zwischen Ober- und Unterkiefer zu finden, jedoch besteht die Tendenz, dass die implantatspezifische Bestrahlungsdosis einen höheren Einfluss im Unterkiefer nach längerem Beobachtungszeitraum nimmt. Allerdings ist anzumerken, dass die vorliegende Fallzahl sehr niedrig ist, um präzise Aussagen treffen zu können.

Visch und Mitarbeiter haben in ihren Daten gezeigt, dass eine Implantation im Oberkiefer bei bestrahlten Patienten zu besseren Ergebnissen führte (Implantatüberlebensrate Maxilla = 60% nach 10 Jahren, Implantatüberlebensrate Mandibula = 85%). [157] Die angewandten Dosen lagen zwischen 10-72 Gray, wurden jedoch nicht näher klassifiziert. Verglichen mit den vorliegenden Ergebnissen kann dies dadurch bedingt sein, dass Tumoren im Kopf-Hals-Bereich häufiger im Bereich des Unterkiefers lokalisiert sind. Dies führt potentiell zu einer höheren Dosis und, daraus resultierend, stärkeren Schädigung des Unterkiefers, im Vergleich zum Oberkiefer. [158-160] Die mittleren Dosen an den Implantaten im Ober- und Unterkiefer in vorliegender Studie waren zwar hoch (Dmean Maxilla = 29,0 Gray; Dmean Mandibula = 46,0 Gray), die totale Bestrahlungsdosis im Bereich des Tumors war dennoch signifikant höher (66,9 Gray) (siehe Abb. 4, S. 36). Dieses Ergebnis stellt hierbei eine relevante Größe dar, die in zukünftigen

Studiendesigns berücksichtigt werden sollte, um brauchbare Aussagen in Bezug auf die Bestrahlungsdosis im Verhältnis zum Langzeiterfolg von Implantaten im bestrahlten Kiefer treffen zu können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten zeigen, dass ein Jahr nach Implantatinsertion die mittlere Bestrahlungsdosis im Bereich des Implantatbettes keine statistisch signifikante Rolle auf den Knochenabbau spielte. Jedoch war ein Trend in Richtung eines negativen Einflusses zu beobachten. Im Gegensatz dazu zeigte sich drei Jahre nach Implantatinsertion, dass die Bestrahlungsdosis einen signifikanten Einfluss auf die Knochenresorption periimplantär hatte. Ähnliche Aussagen lassen sich auch in Literatur finden, was beweist, dass Bestrahlung allgemein einen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben von Implantaten hat. [3, 18, 20, 75, 126, 132]

Nur Schoen und Mitarbeiter analysierten hierbei kumulative Bestrahlungsdosen im interforaminären Unterkiefer, differenzierten jedoch nicht unterschiedliche Bestrahlungsdosen je Implantatbett. Sie kamen zu dem Schluss, dass kein Unterschied im periimplantären Gewebe und auch kein Unterschied im Knochenabbau zwischen Bestrahlten und Unbestrahlten vorlag. [13]

Die Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln hierbei den Einfluss von Bestrahlung auf benachbarte Strukturen und Gewebe wider. Insbesondere der langfristige Einfluss scheint das Knochenremodelling negativ, durch unterschiedlichste potentielle Faktoren, zu beeinflussen. Verminderte Vaskularisation, gefolgt durch Gewebefibrose und Zellschäden an Osteoprogenitorzellen sind hierbei mögliche Faktoren. [18, 119, 132, 133, 161] Diesen Umstand bestätigend war der Einfluss von Bestrahlung auch in unserer Arbeit als Langzeiteffekt messbar, trotz der relativ kleinen Anzahl an Patienten und individuellen Unterschieden.

#### Klinische und individuelle Parameter:

Hinsichtlich der vorliegenden Ergebnisse drei Jahre nach Implantation, korreliert ein hoher Sulkus-Blutungsindex, als auch ein hoher Plaque-Index, mit erhöhtem periimplantären Knochenverlust. Diese Feststellung zeigt einen starken Zusammenhang zwischen der Mundhygiene und der Gesundheit des periimplantären Hart- und Weichgewebes. Zu diesem Ergebnis kamen auch Studien von Alassy und Mitarbeitern (2019), Rosing und Mitarbeitern (2019), Saulacic und Mitarbeitern (2019). [162-164]

Die Variable Alter einbeziehend, zeigten die Ergebnisse keinen signifikanten Einfluss von implantatspezifischer Dosis auf den periimplantären Knochenabbau (Durchschnittsalter Frauen = 59,3 Jahre, Durchschnittsalter Männer = 61,3 Jahre). Zusätzlich zeigten Frauen initial mehr periimplantären Knochenabbau als Männer (1,5 mm vs. 0,7 mm). Nach drei Jahren ließen sich zwischen Männern und Frauen jedoch keine Unterschiede mehr feststellen (1,5 mm vs. 1,4-1,5 mm), was vermuten lässt, dass die Männer den initial geringeren Knochenabbau durch eine im Verlauf stärkere Knochenresorption kompensieren. Wobei auch hier die geringe Anzahl an Patienten keine eindeutige Schlussfolgerung zulässt.

In der Literatur sind Daten publiziert, die sich mit dem Geschlecht und Alter in Bezug auf den Implantaterfolg und die Osseointegration beschäftigen, jedoch gibt es bis dato keine Untersuchungen nach Bestrahlungstherapien. Auch bei „gesunden“ Patienten gibt es wenige Studien, die einen geschlechtsspezifischen Einfluss untersuchen. Koszuta und Mitarbeiter stellten fest, dass es keine signifikanten Unterschiede im Knochenabbau zwischen gesunden Männern und Frauen gab, es jedoch deutliche Unterschiede zwischen postmenopausalen Frauen, die mit Hormonen therapiert wurden, und prämenopausalen Frauen (ohne Medikation) in Bezug auf den periimplantären Knochenabbau, vorliegen (25% vs. 15% Knochenabbau). An Koszutas Studie nahmen 71 Frauen und 30 Männer teil. Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 44,8 Jahre, das der Männer 44,3 Jahre. 45 Frauen (63,3%) davon waren postmenopausal, wovon nochmal 20 (28,1%) hormonell behandelt wurden.

Durch einen potentiellen Mangel im Energiemetabolismus der Zelle und verschiedenen anderen Faktoren im höheren Alter ist die Knochenumbaurate vermindert, was potentiell zu einer schlechteren Osseointegration und daraus resultierend zu einem höheren Knochenabbau nach einem Jahr führen kann. [165] Dieser Effekt spielte jedoch langfristig keine Rolle beim Vergleich zu jüngeren Patienten in untersuchter Kohorte. Bezugnehmend zu vorliegender Studie lässt sich schlussfolgern, dass altersspezifische Faktoren in Bezug auf periimplantären Knochenverlust auch bei bestrahlten Patienten eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen. Nichtsdestotrotz stellt das höhere Alter auf Grund von multiplen Komorbiditäten einen Risikofaktor dar. Insbesondere bei älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist eine hohe Prävalenz von Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, chronisch obstruktive pulmonale Dysfunktionen, Diabetes mellitus und Osteoporose bekannt, welche alle einen negativen Einfluss auf den

periimplantären Knochenabbau und somit auf das Implantatüberleben haben können. [27, 166-168] Aufgrund der initial erhöhten Resorptionsraten könnte der Zeitpunkt der Implantation bei dieser spezifischen Kohorte (ältere (weibliche) Patienten mit Komorbiditäten) ein besonders zu berücksichtigender Faktor sein. Daher wäre ein eher konservatives implantologisches Rehabilitationskonzept vertretbar. Um diesen Trend zu untermauern, braucht es allerdings weiterführende Studien mit größeren Fallzahlen.

Wie bereits erwähnt, zeigte der Parameter Geschlecht nach drei Jahren keinen Einfluss auf den periimplantären Knochenabbau. Curi und Mitarbeiter konnten einen signifikanten Unterschied im Implantatüberleben zwischen bestrahlten Männern und Frauen erkennen: Fünf-Jahres-Überlebensrate Männer: 98,9% vs. Frauen: 81,6%. [17] Hierbei ist anzumerken, dass 70% der Patienten konventionell bestrahlt wurden und nur 30% eine IMRT erhielten. Dieser Unterschied zeigte sich auch in einem signifikanten Unterschied im Implantaterfolg (74,3% vs. 96,1%). Die Verteilung der Bestrahlungsmodalitäten unter den Geschlechtern wurde nicht aufgeführt.

Bei Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass in der ersten Phase der Belastung des ersten Jahres die Frauen auf die Bestrahlung mit höheren Abbauraten reagieren, sich das aber nach drei Jahren nivelliert. In der Literatur lassen sich dazu keine aussagekräftigen vergleichbaren Studien finden. Größere Kohorten fokussiert auf diesen Parameter sind notwendig, um diese erste Aussage zu untermauern und weitere etwaige Einflussfaktoren zu evaluieren.

## **10. Schlussfolgerung**

Die dentale Versorgung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und sich anschließender Strahlentherapie ist ein wesentlicher Schritt in der allgemeinen Rekonvaleszenz. Die Strahlendosis hat einen Einfluss auf bestimmte interindividuelle und individuelle Parameter.

Mit den vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass das beschriebene Vorgehen ein präzises Werkzeug für die Evaluation der entsprechenden Dosis im Bereich des Implantatbettes darstellt, insbesondere da die Dosis eine erhebliche Streuung in Relation zum individuellen Bestrahlungsfeld zeigt. Dieses Werkzeug hat nicht nur eine hohe Bedeutung für zukünftige Studien, um die noch ungeklärten Fragen in Bezug auf den

Einfluss der Bestrahlung und Dosis auf das Implantatüberleben zu klären, sondern stellt auch ein mögliches Bindeglied zwischen Chirurgen und Strahlentherapeuten dar, was zukünftig zu einer prothetisch-strahlentherapeutisch basierten Implantatplanung führen sollte.

Die Kurzzeitdaten ein Jahr nach Implantation zeigten signifikant höheren Knochenabbau bei Frauen aber keinen Zusammenhang mit höherem Alter. Zusätzlich schien die effektive Dosis einen tendenziellen negativen Einfluss auf den periimplantären Knochen nach einem Jahr zu haben. Nach drei Jahren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von Knochenabbau und Bestrahlungsdosis.

Dieses Ergebnis berücksichtigend, stellt die Bestrahlungsdosis im Bereich des Implantatbettes einen relevanten Langzeitriskofaktor für die Gesundheit und das Überleben des Implantates dar. Sowohl die Lokalisation, in die bestrahlt werden soll, die Art der Bestrahlung (IMRT), als auch die Dosierung sind wichtige Faktoren für die Implantaterfolgsraten. Die Implantation in bestrahltes Gewebe stellt nach wie vor ein Risiko für eine infizierte Osteoradionekrose dar. Ebenso korrelierten klinische Parameter für Mundhygiene und Entzündung (Plaque-Index, Sulkus-Blutungsindex) mit dem periimplantären Knochenverlust. In einem guten Nachsorgekonzept und mit regelmäßigen Kontrollen stellt die implantologische Rehabilitation von bestrahlten Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine sichere alternativlose Versorgungsmöglichkeit dar. Aus diesem Grund ist das Wissen und die Berücksichtigung der spezifischen Bestrahlungsdosis im Bereich des Implantatbettes unabdingbar für ein gesundes periimplantäres Gewebe und stellt eine Voraussetzung für eine bestmögliche Planung und ein daraus resultierenden Langzeiterfolg dar.

## 11. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut, Z.f.K.i. *Krebs in Deutschland*. 2019 17. Dezember 2019; Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c00\\_c14\\_mundhoehle\\_rachen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_c14_mundhoehle_rachen.pdf?__blob=publicationFile). (letzter Zugriff: 23.02.2021, 20:51 Uhr)
2. Sung, H., J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
3. Ernst, N., C. Sachse, J.D. Raguse, C. Stromberger, K. Nelson, and S. Nahles, *Changes in Peri-Implant Bone Level and Effect of Potential Influential Factors on Dental Implants in Irradiated and Nonirradiated Patients Following Multimodal Therapy Due to Head and Neck Cancer: A Retrospective Study*. J Oral Maxillofac Surg, 2016. **74**(10): p. 1965-73.
4. Elkashty, O.A., R. Ashry, and S.D. Tran, *Head and neck cancer management and cancer stem cells implication*. Saudi Dent J, 2019. **31**(4): p. 395-416.
5. Linsen, S.S., M. Martini, and H. Stark, *Long-term results of endosteal implants following radical oral cancer surgery with and without adjuvant radiation therapy*. Clin Implant Dent Relat Res, 2012. **14**(2): p. 250-8.
6. Pace-Balzan, A. and S.N. Rogers, *Dental rehabilitation after surgery for oral cancer*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2012. **20**(2): p. 109-13.
7. Gomez-de Diego, R., R. Mang-de la Rosa Mdel, M.J. Romero-Perez, A. Cutando-Soriano, and A. Lopez-Valverde-Centeno, *Indications and contraindications of dental implants in medically compromised patients: update*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2014. **19**(5): p. e483-9.
8. Moore, P., D. Grinsell, B. Lyons, and I. Hewson, *Outcomes of dental and craniofacial osseointegrated implantation in head and neck cancer patients*. Head Neck, 2019. **41**(9): p. 3290-3298.
9. Schiegnitz, E., B. Al-Nawas, P.W. Kammerer, and K.A. Grotz, *Oral rehabilitation with dental implants in irradiated patients: a meta-analysis on implant survival*. Clin Oral Investig, 2014. **18**(3): p. 687-98.
10. Korfage, A., G.M. Raghoobar, J.J. Slater, J.L. Roodenburg, M.J. Witjes, A. Vissink, and H. Reintsema, *Overdentures on primary mandibular implants in patients with oral cancer: a follow-up study over 14 years*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2014. **52**(9): p. 798-805.
11. Hansen, H.J., B. Maritim, G.C. Bohle, 3rd, N.Y. Lee, J.M. Huryn, and C.L. Estilo, *Dosimetric distribution to the tooth-bearing regions of the mandible following intensity-modulated radiation therapy for base of tongue cancer*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012. **114**(2): p. e50-4.
12. Costa, S. and M.R. Reagan, *Therapeutic Irradiation: Consequences for Bone and Bone Marrow Adipose Tissue*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 587.
13. Schoen, P.J., G.M. Raghoobar, J. Bouma, H. Reintsema, F.R. Burlage, J.L. Roodenburg, and A. Vissink, *Prosthetic rehabilitation of oral function in head-neck cancer patients with dental implants placed simultaneously during ablative tumour surgery: an assessment of treatment outcomes and quality of life*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2008. **37**(1): p. 8-16.
14. Al-Nawas, B., K. Al-Nawas, M. Kunkel, and K.A. Grotz, *Quantifying radioxerostomia: salivary flow rate, examiner's score, and quality of life questionnaire*. Strahlenther Onkol, 2006. **182**(6): p. 336-41.

15. Doll, C., C. Nack, J.D. Raguse, A. Stricker, F. Duttonhoefer, K. Nelson, and S. Nahles, *Survival analysis of dental implants and implant-retained prostheses in oral cancer patients up to 20 years*. Clin Oral Investig, 2015. **19**(6): p. 1347-52.
16. Schliephake, H., F.W. Neukam, R. Schmelzeisen, and M. Wichmann, *Long-term results of endosteal implants used for restoration of oral function after oncologic surgery*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1999. **28**(4): p. 260-5.
17. Curi, M.M., A.F.B. Condezo, K. Ribeiro, and C.L. Cardoso, *Long-term success of dental implants in patients with head and neck cancer after radiation therapy*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2018. **47**(6): p. 783-788.
18. Chrcanovic, B.R., T. Albrektsson, and A. Wennerberg, *Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis*. Head Neck, 2016. **38**(3): p. 448-81.
19. Nack, C., J.D. Raguse, A. Stricker, K. Nelson, and S. Nahles, *Rehabilitation of irradiated patients with chemically modified and conventional SLA implants: five-year follow-up*. J Oral Rehabil, 2015. **42**(1): p. 57-64.
20. Landes, C.A. and A.F. Kovacs, *Comparison of early telescope loading of non-submerged ITI implants in irradiated and non-irradiated oral cancer patients*. Clin Oral Implants Res, 2006. **17**(4): p. 367-74.
21. Schoen, P.J., G.M. Raghoebar, J. Bouma, H. Reintsema, A. Vissink, W. Sterk, and J.L. Roodenburg, *Rehabilitation of oral function in head and neck cancer patients after radiotherapy with implant-retained dentures: effects of hyperbaric oxygen therapy*. Oral Oncol, 2007. **43**(4): p. 379-88.
22. Heberer, S., S. Kilic, J. Hossamo, J.D. Raguse, and K. Nelson, *Rehabilitation of irradiated patients with modified and conventional sandblasted acid-etched implants: preliminary results of a split-mouth study*. Clin Oral Implants Res, 2011. **22**(5): p. 546-51.
23. Pieralli, S., B.C. Spies, F. Schweppe, S. Preissner, K. Nelson, M. Heiland, and S. Nahles, *Retrospective long-term clinical evaluation of implant-prosthetic rehabilitations after head and neck cancer therapy*. Clin Oral Implants Res, 2021. **32**(4): p. 470-486.
24. Cooper, J.S., K. Fu, J. Marks, and S. Silverman, *Late effects of radiation therapy in the head and neck region*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(5): p. 1141-64.
25. Jacobsson, M., P. Kalebo, T. Albrektsson, and I. Turesson, *Provoked repetitive healing of mature bone tissue following irradiation. A quantitative investigation*. Acta Radiol Oncol, 1986. **25**(1): p. 57-62.
26. Nguyen, T.D., X. Panis, D. Froissart, M. Legros, P. Coninx, and M. Loirette, *Analysis of late complications after rapid hyperfractionated radiotherapy in advanced head and neck cancers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. **14**(1): p. 23-5.
27. Alsaadi, G., M. Quirynen, A. Komarek, and D. van Steenberghe, *Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss*. Clin Oral Implants Res, 2008. **19**(7): p. 670-6.
28. Chen, H., N. Liu, X. Xu, X. Qu, and E. Lu, *Smoking, radiotherapy, diabetes and osteoporosis as risk factors for dental implant failure: a meta-analysis*. PLoS One, 2013. **8**(8): p. e71955.
29. Shugaa-Addin, B., H.M. Al-Shamiri, S. Al-Maweri, and B. Tarakji, *The effect of radiotherapy on survival of dental implants in head and neck cancer patients*. J Clin Exp Dent, 2016. **8**(2): p. e194-200.
30. Chi, A.C., T.A. Day, and B.W. Neville, *Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(5): p. 401-21.
31. Saman, D.M., *A review of the epidemiology of oral and pharyngeal carcinoma: update*. Head Neck Oncol, 2012. **4**(1): p. 1.

32. L-M., G., *Prävalenz und klinischer Verlauf von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen von 1993 bis 2009 im Spiegel veränderter Therapie- Algorithmen*. 2016.
33. H. Ebhardt, P.A.R., A. M. Schmidt-Westhausen, *Spezielle Pathologie für Zahnmediziner*. Vol. 2. überarbeitete Auflage. 2018, Berlin: Quintessence Publishing.
34. Pezzuto, F., L. Buonaguro, F. Caponigro, F. Ionna, N. Starita, C. Annunziata, F.M. Buonaguro, and M.L. Tornesello, *Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies*. *Oncology*, 2015. **89**(3): p. 125-36.
35. Kaderli, R., B. Schnuriger, and L.E. Brugger, *The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts*. *Int J Colorectal Dis*, 2014. **29**(8): p. 899-908.
36. Schiff, B.A. *Übersicht zu Kopf- und Halstumoren*. 2018; Available from: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/hals-nasen-ohren-krankheiten/kopf-und-halstumoren/übersicht-zu-kopf-und-halstumoren>. (letzter Zugriff: 17.03.2021, 19:34 Uhr)
37. Castellsague, X., L. Alemany, M. Quer, G. Halec, B. Quiros, S. Tous, O. Clavero, L. Alos, T. Biegner, T. Szafarowski, M. Alejo, D. Holzinger, E. Cadena, E. Claros, G. Hall, J. Laco, M. Poljak, M. Benevolo, E. Kasamatsu, H. Mehanna, C. Ndiaye, N. Guimera, B. Lloveras, X. Leon, J.C. Ruiz-Cabezas, I. Alvarado-Cabrero, C.S. Kang, J.K. Oh, M. Garcia-Rojo, E. Iljazovic, O.F. Ajayi, F. Duarte, A. Nessa, L. Tinoco, M.A. Duran-Padilla, E.C. Pirog, H. Viarheichyk, H. Morales, V. Costes, A. Felix, M.J. Germar, M. Mena, A. Ruacan, A. Jain, R. Mehrotra, M.T. Goodman, L.E. Lombardi, A. Ferrera, S. Malami, E.I. Albanesi, P. Dabed, C. Molina, R. Lopez-Revilla, V. Mandys, M.E. Gonzalez, J. Velasco, I.G. Bravo, W. Quint, M. Pawlita, N. Munoz, S. de Sanjose, F. Xavier Bosch, I.C.O.I.H.i. Head, and G. Neck Cancer Study, *HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients*. *J Natl Cancer Inst*, 2016. **108**(6): p. djv403.
38. Ndiaye, C., M. Mena, L. Alemany, M. Arbyn, X. Castellsague, L. Laporte, F.X. Bosch, S. de Sanjose, and H. Trottier, *HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(12): p. 1319-31.
39. von Knebel Doeberitz, M., *The causal role of human papillomavirus infections in non-anogenital cancers. It's time to ask for the functional evidence*. *Int J Cancer*, 2016. **139**(1): p. 9-11.
40. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021, AWMF Registernummer: 007/100OL*. 2021.
41. Seitz, H.K. and U.A. Simanowski, *Alcohol and carcinogenesis*. *Annu Rev Nutr*, 1988. **8**: p. 99-119.
42. Marshall, J.R. and P. Boyle, *Nutrition and oral cancer*. *Cancer Causes Control*, 1996. **7**(1): p. 101-11.
43. Ramos-Garcia, P., M.D.M. Roca-Rodriguez, M. Aguilar-Diosdado, and M.A. Gonzalez-Moles, *Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis*. *Oral Dis*, 2021. **27**(3): p. 404-421.
44. Wolff K.-D., B.F., Beck J., Bikowski K., Böhme P., Budach W., Burkhardt A., Danker H., Eberhardt W., Engers K., Fietkau R., Frerich B., Gauler T., Germann G., Gittler-Hebestreit N., Grötz K., Horch R., Ihrler S., Keilholz U., Lell M. et al., *Leitlinienprogramm Onkologie, Mundhöhlenkarzinom Diagnostik und Therapie, AWMF-Register-Nr. 007-100OL*, K.-u.G. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Editor. 2012. p. S. 32.



45. Montero, P.H. and S.G. Patel, *Cancer of the oral cavity*. Surg Oncol Clin N Am, 2015. **24**(3): p. 491-508.
46. P. A. Reichart, J.-E.H., J. Becker, F.W. Neukam, H. Schliephake, R. Schmelzeisen, *Curriculum Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, Chirurgie Band 2. Maligne Tumoren der Mundhöhle*, ed. J. Wiltfang. 2002, Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH.
47. Grötz, K.A., *Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung*. 2002: p. S. 509-511.
48. E. Schiegnitz, M.B.A.-N., Mainz; K.A. Grötz, Wiesbaden, *Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-Hals- Bestrahlung*, in *AWMF-Register Nr. 007/089, Klasse S3*. 2015: AWMF online - Das Portal wissenschaftlicher Medizin.
49. Wittekind, C., P. Hermanek, and H.J. Seib, *[TNM--current status. 2. General rules of the TNM system. German Speaking TNM Committee]*. Zentralbl Chir, 1996. **121**(6): p. 503-5.
50. Wittekind, C.a.M., H., *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 2010.
51. AJCC, *AJCC Cancer Staging Atlas*. 2012, Springer New York: New York.
52. Bailey, J.S., R.H. Blanchaert, Jr., and R.A. Ord, *Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy*. J Oral Maxillofac Surg, 2001. **59**(9): p. 1007-10; discussion 1011.
53. Yao, M., J.B. Epstein, B.J. Modi, K.B. Pytynia, A.J. Mundt, and L.E. Feldman, *Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck*. Oral Oncol, 2007. **43**(3): p. 213-23.
54. Chen, W.Y., T.C. Chen, S.F. Lai, T.H. Liang, B.S. Huang, and C.W. Wang, *Outcome of bimodality definitive chemoradiation does not differ from that of trimodality upfront neck dissection followed by adjuvant treatment for >6 cm lymph node (N3) head and neck cancer*. PLoS One, 2019. **14**(12): p. e0225962.
55. Le Guevelou, J., V. Bastit, P.Y. Marcy, A. Lasne-Cardon, L. Guzene, M. Gerard, A. Larnaudie, A. Coutte, A. Beddok, V. Calugaru, A. Johnson, B. Gery, X. Liem, Y. Pointreau, J. Bourhis, J. Thariat, and Gortec, *Flap delineation guidelines in postoperative head and neck radiation therapy for head and neck cancers*. Radiother Oncol, 2020. **151**: p. 256-265.
56. Ni, Y., X. Zhang, Z. Zhang, W. Liang, L. Zhao, Z. Li, S. Li, P. Lu, Z. Xu, W. Dai, W. Duan, X. Tan, C. Sun, and F. Liu, *Assessment of fibula flap with flexor hallucis longus's effect on head & neck tumor patients' quality of life and function of donor site*. Oral Oncol, 2020. **100**: p. 104489.
57. J.-E. Hausamen, J.B., F. W. Neukam, P. A. Reichart, H. Schliephake, R. Schmelzeisen, *Curriculum Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Band 3. Tumortherapie bei Mundhöhlenkarzinomen*, ed. A. Eckardt. Vol. 1. 2003. S. 453-454.
58. Barzan, L., R. Talamini, D. Politi, E. Minatel, C. Gobitti, and G. Franchin, *Squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with surgery and radiotherapy*. J Laryngol Otol, 2002. **116**(1): p. 24-8.
59. Bahadur, S., A. Thakar, B.K. Mohanti, and P. Lal, *Results of radiotherapy with, or without, salvage surgery versus combined surgery and radiotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx*. J Laryngol Otol, 2002. **116**(1): p. 29-32.
60. Nishimaki, T., T. Kanda, S. Nakagawa, S. Kosugi, T. Tanabe, and K. Hatakeyama, *Outcomes and prognostic factors after surgical resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas*. Int Surg, 2002. **87**(1): p. 38-44.
61. Carinci, F., S. Pelucchi, A. Farina, G. De Francis, and C. Calero, *Extension as a prognostic factor in oropharyngeal cancer: largest mucosal dimension compared with number of (sub)sites involved*. Br J Oral Maxillofac Surg, 1998. **36**(6): p. 440-5.

62. Grandi, C., M. Alloisio, D. Moglia, S. Podrecca, L. Sala, P. Salvatori, and R. Molinari, *Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications*. *Head Neck Surg*, 1985. **8**(2): p. 67-73.
63. Robbins, K.T., A. Ferlito, J.P. Shah, M. Hamoir, R.P. Takes, P. Strojan, A. Khafif, C.E. Silver, A. Rinaldo, and J.E. Medina, *The evolving role of selective neck dissection for head and neck squamous cell carcinoma*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013. **270**(4): p. 1195-202.
64. Snow, G.B., A.A. Annyas, E.A. van Slooten, H. Bartelink, and A.A. Hart, *Prognostic factors of neck node metastasis*. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1982. **7**(3): p. 185-92.
65. Ferlito, A., K.T. Robbins, J.P. Shah, J.E. Medina, C.E. Silver, S. Al-Tamimi, J.J. Fagan, V. Paleri, R.P. Takes, C.R. Bradford, K.O. Devaney, S.J. Stoeckli, R.S. Weber, P.J. Bradley, C. Suarez, C.R. Leemans, H.H. Coskun, K.T. Pitman, A.R. Shaha, R. de Bree, D.M. Hartl, M. Haigentz, Jr., J.P. Rodrigo, M. Hamoir, A. Khafif, J.A. Langendijk, R.P. Owen, A. Sanabria, P. Strojan, V. Vander Poorten, J.A. Werner, S. Bien, J.A. Woolgar, P. Zbaren, J. Betka, B.J. Folz, E.M. Genden, Y.P. Talmi, M. Strome, J.H. Gonzalez Botas, J. Olofsson, L.P. Kowalski, J.D. Holmes, Y. Hisa, and A. Rinaldo, *Proposal for a rational classification of neck dissections*. *Head Neck*, 2011. **33**(3): p. 445-50.
66. Thomas C., S.-M.P., Gebert G., *Allgemeine Pathologie*. Schattauer, 1995. **1. Auflage**: p. 164-166.
67. D'Cruz, A.K., R. Vaish, N. Kapre, M. Dandekar, S. Gupta, R. Hawaldar, J.P. Agarwal, G. Pantvaitya, D. Chaukar, A. Deshmukh, S. Kane, S. Arya, S. Ghosh-Laskar, P. Chaturvedi, P. Pai, S. Nair, D. Nair, R. Badwe, Head, and G. Neck Disease Management, *Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(6): p. 521-9.
68. Shah, J.P., *Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract*. *Am J Surg*, 1990. **160**(4): p. 405-9.
69. Turner, S.L., N.J. Slevin, N.K. Gupta, and R. Swindell, *Radical external beam radiotherapy for 333 squamous carcinomas of the oral cavity--evaluation of late morbidity and a watch policy for the clinically negative neck*. *Radiother Oncol*, 1996. **41**(1): p. 21-9.
70. Spiro, R.H., G.J. Morgan, E.W. Strong, and J.P. Shah, *Supraomohyoid neck dissection*. *Am J Surg*, 1996. **172**(6): p. 650-3.
71. Nieuwenhuis, E.J., J.A. Castelijns, R. Pijpers, M.W. van den Brekel, R.H. Brakenhoff, I. van der Waal, G.B. Snow, and C.R. Leemans, *Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node?* *Head Neck*, 2002. **24**(3): p. 282-9.
72. Smith, G.I., C.J. O'Brien, J. Clark, K.F. Shannon, A.R. Clifford, E.B. McNeil, and K. Gao, *Management of the neck in patients with T1 and T2 cancer in the mouth*. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2004. **42**(6): p. 494-500.
73. Robbins, K.T., G. Clayman, P.A. Levine, J. Medina, R. Sessions, A. Shaha, P. Som, G.T. Wolf, H. American, S. Neck, O.-H. American Academy of, and S. Neck, *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*, 2002. **128**(7): p. 751-8.
74. Meraw, S.J. and C.M. Reeve, *Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy*. *J Am Dent Assoc*, 1998. **129**(2): p. 201-5.
75. Granstrom, G., *Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2005. **63**(5): p. 579-85.

76. Hutcheson, K.A. and J.S. Lewin, *Functional assessment and rehabilitation: how to maximize outcomes*. Otolaryngol Clin North Am, 2013. **46**(4): p. 657-70.
77. Barrowman, R.A., P.R. Wilson, and D. Wiesenfeld, *Oral rehabilitation with dental implants after cancer treatment*. Aust Dent J, 2011. **56**(2): p. 160-5.
78. Ghassemi, A., M. Ghassemi, D. Riediger, R.D. Hilgers, and M. Gerressen, *Comparison of donor-site engraftment after harvesting vascularized and nonvascularized iliac bone grafts*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(8): p. 1589-94.
79. Suh, J.D., J.A. Sercarz, E. Abemayor, T.C. Calcaterra, J.D. Rawnsley, D. Alam, and K.E. Blackwell, *Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. **130**(8): p. 962-6.
80. Zheng, G.S., Y.X. Su, G.Q. Liao, Z.F. Chen, L. Wang, P.F. Jiao, H.C. Liu, Y.Q. Zhong, T.H. Zhang, and Y.J. Liang, *Mandible reconstruction assisted by preoperative virtual surgical simulation*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012. **113**(5): p. 604-11.
81. Okay, D., A.H. Al Shetawi, S.P. Moubayed, M. Mourad, D. Buchbinder, and M.L. Urken, *Worldwide 10-Year Systematic Review of Treatment Trends in Fibula Free Flap for Mandibular Reconstruction*. J Oral Maxillofac Surg, 2016. **74**(12): p. 2526-2531.
82. Wilde, F., H. Hanken, F. Probst, A. Schramm, M. Heiland, and C.P. Cornelius, *Multicenter study on the use of patient-specific CAD/CAM reconstruction plates for mandibular reconstruction*. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2015. **10**(12): p. 2035-51.
83. Weitz, J., F.J. Bauer, A. Hapfelmeier, N.H. Rohleder, K.D. Wolff, and M.R. Kesting, *Accuracy of mandibular reconstruction by three-dimensional guided vascularised fibular free flap after segmental mandibulectomy*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2016. **54**(5): p. 506-10.
84. Porceddu, S.V., M. Bressel, M.G. Poulsen, A. Stoneley, M.J. Veness, L.M. Kenny, C. Wratten, J. Corry, S. Cooper, G.B. Fogarty, M. Collins, M.K. Collins, A.M.J. Macann, C.G. Milross, M.G. Penniment, H.Y. Liu, M.T. King, B.J. Panizza, and D. Rischin, *Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial*. J Clin Oncol, 2018. **36**(13): p. 1275-1283.
85. Bernier, J., C. Domenge, M. Ozsahin, K. Matuszewska, J.L. Lefebvre, R.H. Greiner, J. Giralt, P. Maingon, F. Rolland, M. Bolla, F. Cognetti, J. Bourhis, A. Kirkpatrick, M. van Glabbeke, R. European Organization for, and T. Treatment of Cancer, *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1945-52.
86. Flentje, M., Würschmidt, F., Riecken, S., Frenzel, Th., *Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT)*. 2018.
87. Chao, K.S., J.O. Deasy, J. Markman, J. Haynie, C.A. Perez, J.A. Purdy, and D.A. Low, *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 Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **49**(4): p. 907-16.
88. Baujat, B., J. Bourhis, P. Blanchard, J. Overgaard, K.K. Ang, M. Saunders, A. Le Maitre, J. Bernier, J.C. Horiot, E. Maillard, T.F. Pajak, M.G. Poulsen, A. Bourredjem, B. O'Sullivan, W. Dobrowsky, H. Andrzej, K. Skladowski, J.H. Hay, L.H. Pinto, K.K. Fu, C. Fallai, R. Sylvester, J.P. Pignon, and M.C. Group, *Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD002026.
89. Hliniak, A., B. Gwiazdowska, Z. Szutkowski, E. Kraszewska, P. Kukolowicz, A. Jarzabski, B. Sochacka, M. Mazurkiewicz, K. Paprota, W. Oliskiewicz, O. Zadrozna, P. Milecki, M. Kubiak, L. Czopkiewicz, M. Jagas, S. Gozdz, A. Wieczorek, A. Woytowicz,

- B. Cisowska, H. Magdziarz, S. Nowakowski, W. Kosniewski, I. Laskosz, A. Serafin, and E. Gradon, *A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall time*. *Radiother Oncol*, 2002. **62**(1): p. 1-10.
90. Overgaard, J., H.S. Hansen, L. Specht, M. Overgaard, C. Grau, E. Andersen, J. Bentzen, L. Bastholt, O. Hansen, J. Johansen, L. Andersen, and J.F. Evensen, *Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial*. *Lancet*, 2003. **362**(9388): p. 933-40.
  91. Robertson, C., A.G. Robertson, J.H. Hendry, S.A. Roberts, N.J. Slevin, W.B. Duncan, R.H. MacDougall, G.R. Kerr, B. O'Sullivan, and T.J. Keane, *Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **40**(2): p. 319-29.
  92. Evans, M. and M. Beasley, *Target delineation for postoperative treatment of head and neck cancer*. *Oral Oncol*, 2018. **86**: p. 288-295.
  93. Winkvist, E., C. Agbassi, B.M. Meyers, J. Yoo, K.K.W. Chan, Head, and G. Neck Disease Site, *Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review*. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017. **46**(1): p. 29.
  94. Cooper, J.S., T.F. Pajak, A.A. Forastiere, J. Jacobs, B.H. Campbell, S.B. Saxman, J.A. Kish, H.E. Kim, A.J. Cmelak, M. Rotman, M. Machtay, J.F. Ensley, K.S. Chao, C.J. Schultz, N. Lee, K.K. Fu, and I. Radiation Therapy Oncology Group, *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(19): p. 1937-44.
  95. Bernier, J., J.S. Cooper, T.F. Pajak, M. van Glabbeke, J. Bourhis, A. Forastiere, E.M. Ozsahin, J.R. Jacobs, J. Jassem, K.K. Ang, and J.L. Lefebvre, *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501)*. *Head Neck*, 2005. **27**(10): p. 843-50.
  96. Maihoefer, C., L. Schuttrumpf, C. Macht, U. Pflugradt, J. Hess, L. Schneider, C. Woischke, A. Walch, P. Baumeister, T. Kirchner, H. Zitzelsberger, C. Belka, and U. Ganswindt, *Postoperative (chemo) radiation in patients with squamous cell cancers of the head and neck - clinical results from the cohort of the clinical cooperation group "Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer"*. *Radiat Oncol*, 2018. **13**(1): p. 123.
  97. Pignon, J.P., A. le Maitre, E. Maillard, J. Bourhis, and M.-N.C. Group, *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. *Radiother Oncol*, 2009. **92**(1): p. 4-14.
  98. Pandya, J.A., N. Srikant, K. Boaz, N. Manaktala, S.N. Kapila, and S.R. Yinti, *Post-radiation changes in oral tissues - An analysis of cancer irradiation cases*. *South Asian J Cancer*, 2014. **3**(3): p. 159-62.
  99. Denis, F., P. Garaud, E. Bardet, M. Alfonsi, C. Sire, T. Germain, P. Bergerot, B. Rhein, J. Tortochaux, P. Oudinot, and G. Calais, *Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **55**(1): p. 93-8.
  100. Tschudi, D., S. Stoeckli, and S. Schmid, *Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx*. *Laryngoscope*, 2003. **113**(11): p. 1949-54.
  101. Stone, H.B., C.N. Coleman, M.S. Anscher, and W.H. McBride, *Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms*. *Lancet Oncol*, 2003. **4**(9): p. 529-36.

102. Minhas, S., M. Kashif, W. Altaf, N. Afzal, and A.H. Nagi, *Concomitant-chemoradiotherapy-associated oral lesions in patients with oral squamous-cell carcinoma*. *Cancer Biol Med*, 2017. **14**(2): p. 176-182.
103. Santos, R.C., R.S. Dias, A.J. Giordani, R.A. Segreto, and H.R. Segreto, [*Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy*]. *Rev Esc Enferm USP*, 2011. **45**(6): p. 1338-44.
104. Imfeld, T., [*Oligosialia and xerostomia. I. Basic principles, epidemiology, etiology, pathology*]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* (1984), 1984. **94**(8): p. 741-54.
105. Sroussi, H.Y., J.B. Epstein, R.J. Bensadoun, D.P. Saunders, R.V. Lalla, C.A. Migliorati, N. Heavilin, and Z.S. Zumsteg, *Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis*. *Cancer Med*, 2017. **6**(12): p. 2918-2931.
106. Meurman, J.H. and L. Gronroos, *Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections*. *Oral Oncol*, 2010. **46**(6): p. 464-7.
107. Schweyen, R., J. Hey, W. Franzel, D. Vordermark, G. Hildebrandt, and T. Kuhnt, [*Radiation-related caries: etiology and possible preventive strategies. What should the radiotherapist know?*]. *Strahlenther Onkol*, 2012. **188**(1): p. 21-8.
108. Anneroth, G., L.E. Holm, and G. Karlsson, *The effect of radiation on teeth. A clinical, histologic and microradiographic study*. *Int J Oral Surg*, 1985. **14**(3): p. 269-74.
109. Grotz, K.A., D. Riesenbeck, R. Brahm, M.H. Seegenschmiedt, B. al-Nawas, W. Dorr, J. Kutzner, N. Willich, M. Thelen, and W. Wagner, [*Chronic radiation effects on dental hard tissue (radiation caries). Classification and therapeutic strategies*]. *Strahlenther Onkol*, 2001. **177**(2): p. 96-104.
110. Wöstmann, B., Rasche, KR., *Einfluss einer Radiotherapie auf die Überlebenszeit von Zähnen und Zahnersatz*. *Zahnärztliche Welt*, 1995.
111. Pioch, T., D. Golfels, and H.J. Staehle, *An experimental study of the stability of irradiated teeth in the region of the dentinoenamel junction*. *Endod Dent Traumatol*, 1992. **8**(6): p. 241-4.
112. Grotz, K.A., H. Duschner, J. Kutzner, M. Thelen, and W. Wagner, [*New evidence for the etiology of so-called radiation caries. Proof for directed radiogenic damage of the enamel-dentin junction*]. *Strahlenther Onkol*, 1997. **173**(12): p. 668-76.
113. Jansma, J., A. Vissink, F.K. Spijkervet, J.L. Roodenburg, A.K. Panders, A. Vermey, B.G. Szabo, and E.J. Gravenmade, *Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy*. *Cancer*, 1992. **70**(8): p. 2171-80.
114. Shuster, A., V. Reiser, L. Trejo, C. Ianculovici, S. Kleinman, and I. Kaplan, *Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2019. **48**(1): p. 17-22.
115. Chronopoulos, A., T. Zarra, M. Ehrenfeld, and S. Otto, *Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review*. *Int Dent J*, 2018. **68**(1): p. 22-30.
116. Abed, H., M. Burke, S. Scambler, and S.E. Scott, *Denture use and osteoradionecrosis following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review*. *Gerodontology*, 2020. **37**(2): p. 102-109.
117. Pitak-Arnop, P., R. Sader, K. Dhanuthai, P. Masaratana, C. Bertolus, A. Chaine, J.C. Bertrand, and A. Hemprich, *Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence*. *Eur J Surg Oncol*, 2008. **34**(10): p. 1123-34.

118. Branemark, P.I., R. Adell, U. Breine, B.O. Hansson, J. Lindstrom, and A. Ohlsson, *Intraosseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies*. Scand J Plast Reconstr Surg, 1969. **3**(2): p. 81-100.
119. Marx, R.E. and M.J. Morales, *The use of implants in the reconstruction of oral cancer patients*. Dent Clin North Am, 1998. **42**(1): p. 177-202.
120. Berglundh, T., I. Abrahamsson, N.P. Lang, and J. Lindhe, *De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants*. Clin Oral Implants Res, 2003. **14**(3): p. 251-62.
121. Abrahamsson, I., T. Berglundh, E. Linder, N.P. Lang, and J. Lindhe, *Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog*. Clin Oral Implants Res, 2004. **15**(4): p. 381-92.
122. Kammerer, P.W., M. Gabriel, B. Al-Nawas, T. Scholz, C.M. Kirchmaier, and M.O. Klein, *Early implant healing: promotion of platelet activation and cytokine release by topographical, chemical and biomimetic titanium surface modifications in vitro*. Clin Oral Implants Res, 2012. **23**(4): p. 504-10.
123. Masuda, T., P.K. Yliheikkila, D.A. Felton, and L.F. Cooper, *Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part I. In vivo studies*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1998. **13**(1): p. 17-29.
124. Schwarz, F., I. Sanz-Martin, J.S. Kern, T. Taylor, A. Schaer, S. Wolfart, and M. Sanz, *Loading protocols and implant supported restorations proposed for the rehabilitation of partially and fully edentulous jaws. Camlog Foundation Consensus Report*. Clin Oral Implants Res, 2016. **27**(8): p. 988-92.
125. Heberer, S., D. Hildebrand, and K. Nelson, *Survival rate and potential influential factors for two transitional implant systems in edentulous patients: a prospective clinical study*. J Oral Rehabil, 2011. **38**(6): p. 447-53.
126. Albrektsson, T., G. Zarb, P. Worthington, and A.R. Eriksson, *The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1986. **1**(1): p. 11-25.
127. Smith, D.E. and G.A. Zarb, *Criteria for success of osseointegrated endosseous implants*. J Prosthet Dent, 1989. **62**(5): p. 567-72.
128. Koudougou, C., H. Bertin, B. Lecaplain, Z. Badran, J. Longis, P. Corre, and A. Hoornaert, *Postimplantation radiation therapy in head and neck cancer patients: Literature review*. Head Neck, 2020. **42**(4): p. 794-802.
129. Nelson, K., S. Heberer, and C. Glatzer, *Survival analysis and clinical evaluation of implant-retained prostheses in oral cancer resection patients over a mean follow-up period of 10 years*. J Prosthet Dent, 2007. **98**(5): p. 405-10.
130. Cuesta-Gil, M., S. Ochandiano Caicoya, F. Riba-Garcia, B. Duarte Ruiz, C. Navarro Cuellar, and C. Navarro Vila, *Oral rehabilitation with osseointegrated implants in oncologic patients*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(11): p. 2485-96.
131. Petrovic, I., E.B. Rosen, E. Matros, J.M. Huryn, and J.P. Shah, *Oral rehabilitation of the cancer patient: A formidable challenge*. J Surg Oncol, 2018. **117**(8): p. 1729-1735.
132. Jacobsson, M., A. Tjellstrom, P. Thomsen, T. Albrektsson, and I. Turesson, *Integration of titanium implants in irradiated bone. Histologic and clinical study*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1988. **97**(4 Pt 1): p. 337-40.
133. Yerit, K.C., M. Posch, M. Seemann, S. Hainich, O. Dortbudak, D. Turhani, H. Ozyuvaci, F. Watzinger, and R. Ewers, *Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients*. Clin Oral Implants Res, 2006. **17**(3): p. 337-44.
134. Ettl, T., N. Junold, F. Zeman, M. Hautmann, S. Hahnel, C. Kolbeck, S. Muller, C. Klingelhofer, T.E. Reichert, and J.K. Meier, *Implant survival or implant success?*

- Evaluation of implant-based prosthetic rehabilitation in head and neck cancer patients-a prospective observational study.* Clin Oral Investig, 2020. **24**(9): p. 3039-3047.
135. Pellegrino, G., A. Tarsitano, A. Ferri, G. Corinaldesi, A. Bianchi, and C. Marchetti, *Long-term results of osseointegrated implant-based dental rehabilitation in oncology patients reconstructed with a fibula free flap.* Clin Implant Dent Relat Res, 2018. **20**(5): p. 852-859.
  136. Claudy, M.P., S.A. Miguens, Jr., R.K. Celeste, R. Camara Parente, P.A. Hernandez, and A.N. da Silva, Jr., *Time interval after radiotherapy and dental implant failure: systematic review of observational studies and meta-analysis.* Clin Implant Dent Relat Res, 2015. **17**(2): p. 402-11.
  137. Neckel, N., P. Wagendorf, C. Sachse, C. Stromberger, K. Vach, M. Heiland, and S. Nahles, *Influence of implant-specific radiation doses on peri-implant hard and soft tissue: An observational pilot study.* Clin Oral Implants Res, 2021. **32**(2): p. 249-261.
  138. Mombelli, A., M.A. van Oosten, E. Schurch, Jr., and N.P. Land, *The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants.* Oral Microbiol Immunol, 1987. **2**(4): p. 145-51.
  139. Javed, F., K. Al-Hezaimi, A. Al-Rasheed, K. Almas, and G.E. Romanos, *Implant survival rate after oral cancer therapy: a review.* Oral Oncol, 2010. **46**(12): p. 854-9.
  140. Morgan, H.E. and D.J. Sher, *Adaptive radiotherapy for head and neck cancer.* Cancers Head Neck, 2020. **5**: p. 1.
  141. Bak, S.Y., X.S. Qi, J.A. Kelly, S. Alexander, Y. Chung, S. Gyurdzhyan, L.L. Patton, and S.P. Lee, *Dosimetric distribution to tooth-bearing areas in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a pilot study.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2016. **121**(1): p. 43-8.
  142. Di Carlo, S., F. De Angelis, A. Ciolfi, A. Quarato, L. Piccoli, G. Pompa, and E. Brauner, *Timing for implant placement in patients treated with radiotherapy of head and neck.* Clin Ter, 2019. **170**(5): p. e345-e351.
  143. Barber, A.J., C.J. Butterworth, and S.N. Rogers, *Systematic review of primary osseointegrated dental implants in head and neck oncology.* Br J Oral Maxillofac Surg, 2011. **49**(1): p. 29-36.
  144. Korfage, A., P.J. Schoen, G.M. Raghoobar, J.L. Roodenburg, A. Vissink, and H. Reintsema, *Benefits of dental implants installed during ablative tumour surgery in oral cancer patients: a prospective 5-year clinical trial.* Clin Oral Implants Res, 2010. **21**(9): p. 971-9.
  145. Lorenzi, C., L. Arcuri, F. Lio, A. Dolci, and C. Arcuri, *Radiosurgery in dentistry: a review.* Clin Ter, 2019. **170**(1): p. e48-e54.
  146. Schoen, P.J., H. Reintsema, G.M. Raghoobar, A. Vissink, and J.L. Roodenburg, *The use of implant retained mandibular prostheses in the oral rehabilitation of head and neck cancer patients. A review and rationale for treatment planning.* Oral Oncol, 2004. **40**(9): p. 862-71.
  147. Alberico, R.A., S.H. Husain, and I. Sirotkin, *Imaging in head and neck oncology.* Surg Oncol Clin N Am, 2004. **13**(1): p. 13-35.
  148. Nahmias, C., C. Lemmens, D. Faul, E. Carlson, M. Long, T. Blodgett, J. Nuyts, and D. Townsend, *Does reducing CT artifacts from dental implants influence the PET interpretation in PET/CT studies of oral cancer and head and neck cancer?* J Nucl Med, 2008. **49**(7): p. 1047-52.
  149. Schiegnitz, E., L.K. Muller, K. Sagheb, L. Theis, V. Cagiran, P.W. Kammerer, J. Wegener, W. Wagner, and B. Al-Nawas, *Clinical long-term and patient-reported outcomes of dental implants in oral cancer patients.* Int J Implant Dent, 2021. **7**(1): p. 93.

150. Esposito, M., J.M. Hirsch, U. Lekholm, and P. Thomsen, *Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology*. Eur J Oral Sci, 1998. **106**(1): p. 527-51.
151. Toneatti, D.J., R.R. Graf, J.P. Burkhard, and B. Schaller, *Survival of dental implants and occurrence of osteoradionecrosis in irradiated head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. Clin Oral Investig, 2021. **25**(10): p. 5579-5593.
152. Anderson, L., S. Meraw, K. Al-Hezaimi, and H.L. Wang, *The influence of radiation therapy on dental implantology*. Implant Dent, 2013. **22**(1): p. 31-8.
153. Klein, M.O., K.A. Grotz, C. Walter, J. Wegener, W. Wagner, and B. Al-Nawas, *Functional rehabilitation of mandibular continuity defects using autologous bone and dental implants - prognostic value of bone origin, radiation therapy and implant dimensions*. Eur Surg Res, 2009. **43**(3): p. 269-75.
154. Sammartino, G., G. Marenzi, I. Cioffi, S. Tete, and C. Mortellaro, *Implant therapy in irradiated patients*. J Craniofac Surg, 2011. **22**(2): p. 443-5.
155. Schepers, R.H., A.P. Slagter, J.H. Kaanders, F.J. van den Hoogen, and M.A. Merckx, *Effect of postoperative radiotherapy on the functional result of implants placed during ablative surgery for oral cancer*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2006. **35**(9): p. 803-8.
156. Buddula, A., D.A. Assad, T.J. Salinas, Y.I. Garces, J.E. Volz, and A.L. Weaver, *Survival of dental implants in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis*. Clin Implant Dent Relat Res, 2012. **14**(5): p. 716-22.
157. Visch, L.L., M.A. van Waas, P.I. Schmitz, and P.C. Levendag, *A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients*. J Dent Res, 2002. **81**(12): p. 856-9.
158. Funk, G.F., L.H. Karnell, R.A. Robinson, W.K. Zhen, D.K. Trask, and H.T. Hoffman, *Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report*. Head Neck, 2002. **24**(2): p. 165-80.
159. Raguse, J.D., J. Hossamo, I. Tinhofer, B. Hoffmeister, V. Budach, B. Jamil, K. Johrens, N. Thieme, C. Doll, S. Nahles, S.T. Hartwig, and C. Stromberger, *Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2016. **121**(3): p. 215-21 e1.
160. Wierzbicka, M. and J. Napierala, *Updated National Comprehensive Cancer Network guidelines for treatment of head and neck cancers 2010-2017*. Otolaryngol Pol, 2017. **71**(6): p. 1-6.
161. Scully, C. and J.B. Epstein, *Oral health care for the cancer patient*. Eur J Cancer B Oral Oncol, 1996. **32B**(5): p. 281-92.
162. Alassy, H., P. Parachuru, and L. Wolff, *Peri-Implantitis Diagnosis and Prognosis Using Biomarkers in Peri-Implant Crevicular Fluid: A Narrative Review*. Diagnostics (Basel), 2019. **9**(4).
163. Rosing, C.K., T. Fiorini, A.N. Haas, F. Muniz, R.V. Oppermann, and C. Susin, *The impact of maintenance on peri-implant health*. Braz Oral Res, 2019. **33**(suppl 1): p. e074.
164. Saulacic, N. and B. Schaller, *Prevalence of Peri-Implantitis in Implants with Turned and Rough Surfaces: a Systematic Review*. J Oral Maxillofac Res, 2019. **10**(1): p. e1.
165. Zhang, C., S. Xu, S. Zhang, M. Liu, H. Du, R. Sun, B. Jing, and Y. Sun, *Ageing characteristics of bone indicated by transcriptomic and exosomal proteomic analysis of cortical bone cells*. J Orthop Surg Res, 2019. **14**(1): p. 129.
166. Eytan, D.F., A.L. Blackford, D.W. Eisele, and C. Fakhry, *Prevalence of Comorbidities among Older Head and Neck Cancer Survivors in the United States*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2019. **160**(1): p. 85-92.
167. Guillaume, B., *Dental implants: A review*. Morphologie, 2016. **100**(331): p. 189-198.



168. van Steenberghe, D., R. Jacobs, M. Desnyder, G. Maffei, and M. Quirynen, *The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage*. Clin Oral Implants Res, 2002. **13**(6): p. 617-22.

## **12. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung an erfolgten Publikationen**

„Ich, Pia Wagendorf, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Evaluation radiologischer und klinischer Parameter von implantatgetragenen prothetischen Versorgungen bei Patienten mit Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich (Evaluation of radiological and clinical influence of dental implantborne prosthetic rehabilitation in head and neck cancer patients after radiotherapy) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

### **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Publikation 1:

Norbert Neckel, Pia Wagendorf, Claudia Sachse, Carmen Stromberger, Kirstin Vach, Max Heiland, Susanne Nahles, Influence of implant-specific radiation doses on peri-implant hard and soft tissue: An observational pilot study, Clin Oral Implants Res. 2020 Dec 5. doi: 10.1111/clr.13696. Epub ahead of print. PMID: 33278849

An der Erstellung der Publikation habe ich auf folgende Weise mitgewirkt:

#### **1. Idee, Vorbereitung der Studie:**

Ich war an der publizierten Studie beteiligt, indem ich die zu untersuchenden Parameter und etwaige statistische Analysemethoden ausgewählt habe. Des Weiteren erstellte ich Einwilligungs- und Aufklärungsbögen für die zu untersuchenden Patienten und suchte alle zu analysierenden Röntgenbilder heraus.

#### **2. Durchführung der Studie:**

Die Bearbeitung der Strahlungsprotokolle mit den dentalen Röntgenaufnahmen, sowie die Messungen der lokalisationsbedingten Strahlendosen im Alveolarkamm wurden mit Unterstützung von versierten Physikern von mir durchgeführt. Des Weiteren erhob ich die Messparameter an den dentalen Röntgenbildern (periimplantärer Abbau), sowie die Aktensichtung und -auswertung der Patientendaten.

#### **3. Aufbereitung der Daten zur Vorbereitung der statistischen Analyse:**

Ich bereitete die Daten auf und erstellte die SPSS-Tabelle für die statistische Analyse.

#### **4. Verfassen der Publikation, Literaturrecherche:**

Ich führte die Literaturrecherche durch. Die Auswahl, Beschreibung und Deutung der Ergebnisse erfolgte in Rücksprache mit Herrn Dr. Neckel und Frau Professor Dr. Susanne Nahles.

Die hier vorliegende Monografie wurde von mir vollständig und unabhängig erstellt.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

### **13. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 14. Danksagung

Vielen Dank, Prof. Dr. Dr. Max Heiland, für die Möglichkeit an Ihrer Klinik diese Promotion zum Dr. med. dent. durchführen zu können.

Ein großer Dank gilt auch meiner Betreuerin und Oberärztin Frau Prof. Dr. Susanne Nahles, die mir stets mit viel Kompetenz zur Seite stand und mir Einblicke in eine sehr komplexe Thematik der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, besonders im Bereich der rekonstruktiven Implantationschirurgie nach Bestrahlung bot. Dies hat mein zahnärztliches Wissen um ein Vielfaches erweitert. Die professionelle Betreuung auch während der „Corona-Umstände“ war stets möglich, so dass ich viel lernen konnte.

Außerdem danke ich Frau Dr. Claudia Sachse, die mir wesentliche Einblicke in das ARIA-Programm ermöglicht hat.

Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich ganz besonders für ihre ständige Unterstützung in meinem bisherigen Leben und ihr Vertrauen, das sie seit 32 Jahren in mich legen. Zuletzt möchte ich mich bei meinem Mann, Oliver Wagendorf, ganz besonders für seine endlose Liebe bedanken. Ohne dich, Olli, würde ich meine Dissertation noch mit Stift und Papier schreiben.

## 15. Bescheinigung eines akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

**Name, Vorname:** Wagendorf, Pia  
**Emailadresse:** pia.memel@charite.de  
**Matrikelnummer:** [REDACTED]  
**PromotionsbetreuerIn:** Dr. Nahles  
**Promotionsinstitution / Klinik:** MKG-Chirurgie

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin  
Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Pia Wagendorf* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 12.03.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Arbeit entspricht den gängigen Anforderungen der Statistik an eine medizinische Dissertation.
- Regressionsergebnisse bitte mit Regressionskoeffizienten, Konfidenzintervallen, p-Werten und Gütemaß angeben.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 17.03.21

Name des Beraters/ der Beraterin: Anna Pöhlmann

[REDACTED]  
Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

