

DISSERTATION

Präventive digitale Behandlung von somatoformen Störungen  
und der Einfluss somatoformer Störungen auf die Entstehung  
von oralen Plattenepithelkarzinomen

Preventive digital therapy for somatoform disorders  
and the impact of somatoform disorders  
on developing oral squamous cell carcinoma

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marlene Lucia Frieda Heym

Erstbetreuerin: Prof. Dr. Saskia Preißner

Datum der Promotion: 23.03.2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Zusammenfassung .....	1
1. Einleitung .....	4
1.1 Digitale Gesundheitsanwendungen .....	4
1.2 Somatoforme Störungen .....	7
1.3 Orales Plattenepithelkarzinom .....	11
1.4 Fragestellung .....	13
2. Methodik .....	15
3. Ergebnisse .....	18
3.1 TriNetX .....	18
3.2 Web-Applikation .....	21
4. Diskussion .....	31
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse .....	31
4.2 Interpretation der Ergebnisse .....	31
4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand .....	32
4.4 Stärken und Schwächen der Studie .....	33
4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung .....	34
5. Schlussfolgerungen .....	35
Literaturverzeichnis .....	36
Eidesstattliche Versicherung .....	V
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	VI
Auszug aus der Journal Summary List .....	VII
Druckexemplar der Publikation .....	XII
Lebenslauf .....	XIII
Komplette Publikationsliste .....	XIX

Danksagung .....XX

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modifiziertes Consort Flussdiagramm.....	19
Abbildung 2: Kohortenstatistik .....	21
Abbildung 3: Ausschnitt einer Mind Map zur Entwicklung der Web-Applikation .....	24
Abbildung 4 Flussdiagramm zur Entwicklung der Web- Applikation.....	25
Abbildung 5 Ausschnitt der Planung für die Web-Applikation zum Thema „Mein Tagebuch“ .....	26
Abbildung 6 Ausschnitt zur Visualisierung der Web-Applikation auf einer Handyoberfläche zum Thema „CMD Analyse“ .....	27
Abbildung 7 Ausschnitt der Visualisierung der Web-Applikation auf einer Handyoberfläche zum Thema „Knacken“ .....	28
Abbildung 8 Ausschnitte der Visualisierung der Web-Applikation auf einer Handyoberfläche zum Thema „Habe ich Habits?“ .....	29
Tabelle 1: Zusammenfassung der in dieser Arbeit relevanten ICD-10 Codes.....	15
Tabelle 2: Matching der Kohorten.....	20

## Abkürzungsverzeichnis

DiGA.....	digitale Gesundheitsanwendung
MPG.....	Medizinproduktegesetz
MDR.....	Medical Device Regulation
BfArM.....	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DiGAV.....	Digitale Gesundheitsanwendungen Verordnung
EWG.....	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
DMIDS.....	Deutschen Medizinprodukte Informations- und Datenbanksystem
CMD.....	Craniomandibuläre Dysfunktion
TMD.....	temporomandibular disorders
ICD.....	International Classification of Diseases
OSCC.....	Oral Squamous Cell Carcinoma
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
HPV.....	humane Papillomaviren
CMI.....	chronisch-mechanische Irritationen
PAK.....	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

## Zusammenfassung

### Zielsetzung

Diese retrospektive Arbeit setzt sich mit der Fragestellung auseinander, ob und in welcher Form digitale Gesundheitsanwendungen bei somatoformen Störungen, wie Bruxismus, in präventiver Behandlung Anwendung finden können. Ein weiteres Ziel ist es, eine mögliche unterstützende Behandlungsmethode in Form von einer Web-Applikation als digitale Gesundheitsanwendung für Craniomandibulären Dysfunktionen (CMD) und somatoforme Störungen zu konzipieren. Des Weiteren wird untersucht, ob somatoforme Störungen und psycho-emotionaler Stress die Entstehung von oralen Plattenepithelkarzinomen beeinflussen.

### Methodik

Aus einer großen Gesundheitsdatenbank mit elektronischen Patientenakten wurden retrospektiv zwei Kohorten gebildet. Kohorte I schließt Patient\*innen mit „somatoformen Störungen im Zusammenhang mit psychogenen Störungen“, wie Knirschen und Schluckbeschwerden, International Classification of Diseases (ICD- 10, Code F48.5), sowie assoziierte Diagnosen ein. Kohorte II wurde in Bezug auf Geschlecht, Tabakkonsum, Alkoholabusus und Alter mit Hilfe des 1:1 Propensity-Score-Matchings angeglichen und umfasst Patient\*innen ohne somatoforme Störungen. Das relative Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) wurden errechnet und eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt, nachdem das orale Plattenepithelkarzinom (ICD-10 Codes C00-C04) als primäres Outcome definiert wurde.

Die Webseite „miro©“ wurde als Plattform verwendet, um ein Konzept für die Web-Applikation zu entwickeln. Hierbei wurden Mind-Maps erstellt und daraus Handyoberflächen visualisiert.

### Ergebnisse

Die Kohorten umfassen jeweils  $n = 154.639$  Patient\*innen mit einem durchschnittlichen Alter von  $43,4 \pm 24,5$  Jahren. Innerhalb von fünf Jahren nach dem Erstkonsil wurde ein Risiko an oralen Plattenepithelkarzinomen zu erkranken für Kohorte I von 0,6% ( $n=907$  Patient\*innen) und bei Kohorte II von 0,5% ( $n=763$  Patient\*innen) festgestellt. Die Risikodifferenz ist signifikant mit  $p < 0,001$  (Log-Rank-Test).

Die in der vorliegenden Dissertation projektierte Web-Applikation kann erst nach finalisierter Entwicklung und Realisierung analysiert werden, um aussagekräftige Ergebnisse über den therapeutischen und analytischen Nutzen zu erhalten.

### Schlussfolgerung

Patient\*innen mit somatoformen Störungen haben ein erhöhtes Risiko, an oralen Plattenepithelkarzinomen zu erkranken durch erhöhten psycho-emotionalen Stress und damit einhergehende chronisch-mechanische Irritationen der Mukosa. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen, um diese Hypothese zu stützen. Ob die geplante Web-Applikation die diagnostische und therapeutische Behandlung somatoformer Störungen unterstützt, kann erst nach Fertigstellung und klinischer Evaluierung beurteilt werden.

## **Abstract**

### Objective

The aim of this retrospective study is to explore whether there is a use of health web-applications as an adjuvant and/or preventive method for treating patients with temporomandibular disorders (TMD) and somatoform disorders. Therefore, the intent is to create a concept for a health web-application. Furthermore, we questioned whether there is a relationship between the development of oral squamous cell carcinoma due to somatoform disorders such as bruxism and psycho-emotional stress. Additionally, the intent is to create a concept for a health web-application as an adjuvant method for treating patients with.

### Methods

From an electronic database of patients' information, two cohorts have been built. Cohort I includes patients with „somatoform disorders including psychogenic disturbances“ including bruxism and dysphagia, International Classification of Diseases (ICD-10, code F45.8), along with associated diagnoses. Cohort II was matched based on gender, age, tobacco use and alcohol abuse using 1:1 propensity score matching and consists of pa-



tients without somatoform disorders. The odds ratio (OR) and risk ratio (RR) were calculated and a Kaplan-Meier-analysis was conducted after defining the primary outcome as oral squamous cell carcinoma „OSCC“ (ICD-10 codes C00-C14).

For creating the web-application, the website „miro©“ has been used as a platform for designing, brainstorming and visualizing mobile interfaces.

## Results

Each cohort counts  $n = 154,639$  patients with a mean current age of  $43.4 \pm 24.5$  years. Within five years after the first consultation, the risk of developing OSCC was observed in 0.6% with  $n=907$  for cohort I and in 0.5% with  $n=763$  for cohort II. With  $p < 0.001$  the Log-Rank-test showed a significant risk difference.

The web-application projected in this dissertation needs to be analysed for its therapeutic and analytical benefits once its development and implementation are finalized.

## Conclusion

There may be a higher risk for patients with somatoform disorders in developing OSCC due to psycho- emotional stress and chronic mechanical irritation of oral mucosa. This leads to a negative impact on carcinogenesis. However, further research is necessary to find out, whether the hypothesis regarding the effect of psycho-emotional stress and chronic tissue irritation effecting carcinogenesis can be investigated. The potential diagnostic and therapeutic support provided by the planned web-application can only be assessed after its completion and clinical evaluation.

# 1. Einleitung

## 1.1 Digitale Gesundheitsanwendungen

Die Initiative D21 e.V. befragte zwischen August 2021 und Juli 2022 n=6087 Personen ab einem Alter von 14 Jahren der deutschen Bevölkerung zum Thema Digitalisierung. Davon waren 7% „Offliner\*innen“. Sie nutzten nur wenig oder kaum digitale Medien. 59% der „Offliner\*innen“ sind vor dem Jahr 1945 geboren. Digitale Angebote werden also von 93% der befragten deutschen Bevölkerung genutzt. Laut der Initiative D21 wird bis 2026 ganz Deutschland „online sein“. (e.V., 2022) Somit steigt die Nachfrage digitaler Produkte.

Auch das deutsche Gesundheitssystem wird weiter digitalisiert. Dazu gehören die digitale Patientenakte und E-Rezepte. Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) wurden bereits von gesetzlichen Krankenkassen integriert. (Gesundheit, 2023)

Ab wann ist eine DiGA ein Medizinprodukt? Medizinprodukte sind Produkte, die vom Hersteller hauptsächlich zur Anwendung am Menschen entwickelt wurden. Eine „Standalone Software“ oder DiGA kann heutzutage als Medizinprodukt deklariert werden, sobald die folgenden Punkte des Leitfadens der DiGA zutreffen: DiGAs dienen zur „Erkennung, Überwachung, Behandlung und Linderung von Krankheiten“, Behinderungen und/ oder Verletzungen. Sie sollten auf digitalen Technologien basieren und der medizinische Zweck sollte Priorität haben. DiGA können sowohl von Behandlern, als auch Patient\*innen und nicht nur zum Auslesen eines Gerätes genutzt werden (BfArM, Das Fast-Track-DiGA befolgen der Zweckmäßigkeit nach §3 Nr.1 des Medizinproduktegesetzes (MPG). Bevor eine DiGA als Medizinprodukt eingesetzt wird, muss diese durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geprüft, als Medizinprodukt anerkannt und im DiGA-Verzeichnis gelistet werden. Die dreimonatige Prüfung befasst sich mit dem gewünschten Versorgungszweck, der Anwendbarkeit und dem Datenschutz. Neben Datenschutz muss auch gewährleistet sein, dass die Patienteninformationen gesichert und geschützt sind. Diese drei monatige Prüfung und Aufnahme einer DiGA ins DiGA-Verzeichnis wird als „Fast-Track-Verfahren“ bezeichnet. Zur Antragstellung muss unter einer vorläufigen und einer dauerhaften Aufnahme in das DiGA-Verzeichnis unterschieden werden. Sind bereits Studien zum positiven Effekt der DiGA (nach §§ 10 bis 12 DiGAV) vorhanden, kann ein Antrag für eine dauerhafte Aufnahme gestellt werden. Wenn noch

keine Studien durchgeführt wurden, müssen die Anforderungen nach §§ 3 bis 6 DiGAV (Digitale Gesundheitsanwendungen Verordnung) für „Sicherheit und Funktionsfähigkeit“, „Qualität, insbesondere Interoperabilität“, „Datenschutz und Informationssicherheit“ gegeben sein. Eine Studie kann in den ersten 12 Monaten der Nutzungszeit nachgereicht werden. Dieser Zeitraum wird als „Erprobungszeitraum“ gezählt. Nach Antragstellung kann ein Erprobungszeitraum auch verlängert werden.

Digitale Gesundheitsanwendungen dürfen nach den DiGA Leitlinien nicht nur Geräte auswerten oder steuern, sondern der medizinische Verwendungszweck muss durch die digitale Hauptfunktion gegeben sein. Primärpräventionen können nicht durch eine DiGA geleistet werden. So soll eine DiGA der Sekundär- und Tertiärprävention dienen, also vor allem einem Behandlungszweck dienen. Die Zweckbestimmung eines Medizinproduktes wird vom Hersteller festgelegt. Zur Zweckbestimmung zählen auch Kennzeichnungen und die Gebrauchsanweisung der Software. Werbung darf in einer DiGA nicht geschaltet werden. Dies ist im DiGAV §5 Abs.4 festgelegt. Zur Einstufung als Medizinprodukt, sollte die Software nicht nur eine Datensicherungsfunktion haben, sondern auch Daten auswerten, überwachen, konvertieren, berechnen, interpretieren und steuern können. Hierfür muss eine Einwilligung zur Datenverarbeitung der Nutzer\*innen eingeholt werden. Der/die Hersteller\*in ist für den Datenschutz, die Informationssicherheit und auch die Funktionsfähigkeit verantwortlich.

Nutzer\*innen von digitalen Medizinprodukten werden bei Entscheidungen zu therapeutischen Maßnahmen, sowie beispielsweise Berechnungen von Medikamentendosierungen unterstützt. Grundsätzlich sollen Medizinprodukte den Richtlinien des 93/42/EWG (Europäische Wirtschaftsgemeinschaft) entsprechen.

Neben der Grundfunktion einer DiGA, können auch Verbindungen zu anderen Apps hergestellt werden, um zum Beispiel Termine vereinbaren zu können. Verknüpfungen müssen gekennzeichnet sein, um eine klare Abgrenzung zur eigentlichen DiGA zu schaffen. Klassifizierungen nach den Regeln des Anhangs IX der Richtlinie 93/42/EWG helfen zur Einteilung der Medizinprodukte in Risikogruppen. Das bedeutet, dass die Produkte in Klassen I- III unterteilt werden, je nachdem, welchen Schaden ein Ausfall oder ein Fehler des Produktes bewirken kann. Hierbei bedeutet Klasse I, dass ein Ausfall ein geringeres und Klasse III ein hohes Risiko trägt. Die meisten digitalen Gesundheitsanwendungen werden der Klasse I zugeordnet, einige bewegen sich jedoch auch in der Klasse IIa und IIb (nach Medical Device Regulation (MDR)), wenn sie zur Kontrolle oder Diagnose von Vitalfunktionen genutzt werden.

Die Richtlinie 93/42/EWG definiert eine „Standalone- Software“ als ein „aktives Medizinprodukt“. Das bedeutet, dass die Software alleine oder in Verbindung mit anderen Medizinprodukten die Behandlung oder Linderung von Krankheiten im Zusammenhang mit biologischen Strukturen und Funktionen wiederherstellen, erhalten, verändern oder ersetzen kann. Somit ist eine Software ein therapeutisches Medizinprodukt. Apps unterstützen die Diagnostik, indem Informationen zu physiologischen Zuständen, wie zum Beispiel Krankheits- und Gesundheitszustände und angeborene Missstände, gesammelt werden.

Patient\*innen können außerdem ihre Daten für wissenschaftliche Zwecke weitergeben, damit eine Datenbank für statistische Analysen geschaffen wird (Weber and Heitmann, 2021).

## **Zugänglichkeit**

Der Leitfaden der DiGA besagt, dass digitale Gesundheitsanwendungen zur Anwendung für Patient\*innen oder für die Zusammenarbeit von Arzt, Ärztin, Psychotherapeut\*in und Patient\*in dienen sollen. Hierbei kann eine DiGA allen Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattet werden. Die Erstattungsfähigkeit einer digitalen Gesundheitsanwendung durch die gesetzlichen Krankenkassen wird von dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) festgelegt. Um auf digitale Gesundheitsanwendungen zugreifen zu können, benötigt man einen Zugriff auf die Datenbank der Deutschen Medizinprodukte Informations- und Datenbanksystem (DMIDS), welche durch das BfArM betrieben wird. Ärztinnen und Ärzte können Patient\*innen eine DiGA verschreiben. Diese Verschreibung reichen Patient\*innen bei ihrer gesetzlichen Krankenkasse ein, woraufhin ein Freischaltcode für die verschriebene digitale Gesundheitsanwendung zur Verfügung gestellt wird. Das DiGA Verzeichnis der BfArM umfasst bereits einige Applikationen zu Themengebieten wie: Ohr, Psyche, Krebs, Muskeln, Knochen, Gelenke, usw. Das DiGA Verzeichnis ist durch den §20 der Digitalen Gesundheitsanwendungen Verordnung (DiGAV) gesetzlich geregelt.

DiGAs können in der europäischen Union angewandt werden, sowie in Drittstaaten, sollte dort ein ausreichender Datenschutz gegeben sein (Angemessenheitsbeschluss nach Artikel 45 Datenschutzgrundverordnung (DSGVO)).

((BfArM), 2022)

Brusniak et. al. untersuchte die Compliance von n= 585 Schwangeren für die Nutzung einer App für die Überwachung der Schwangerschaft. Sie fanden heraus, dass nur 25% der Nutzerinnen >80% der abgefragten Daten in der App ausfüllten. Sie stellten fest, dass die Schwangeren, welche einen deutschen Ursprung, ein hohes Einkommen, gute Bildung und privat versichert waren die größte Compliance zeigten. Apps sollten daher auf Patient\*innen aus verschiedenen sozioökonomischen Status ausgerichtet sein und die Bedürfnisse der User\*innen individuell ansprechen (Brusniak et al., 2020).

## 1.2 Somatoforme Störungen

Haben Patient\*innen somatoforme Störungen, leiden sie unter anhaltenden physischen Symptomen und Beschwerden, welche nicht auf organische Ursachen zurückzuführen sind (de Siqueira et al., 2021, Lahmann et al., 2010). Somatoforme Störungen treten in Form von „Schmerzen unterschiedlichster Lokalisationen“, „funktionelle(n) Störungen in verschiedenen Organsystemen wie Palpation, Schwindel, Obstipation oder Empfindungsstörungen“ und „Beschwerden im Formenkreis von Müdigkeit und chronischer Erschöpfung“ (Lahmann et al., 2010). Die Patient\*innen haben Beschwerden, lehnen jedoch einen Zusammenhang zu psychosozialen Ursprüngen ab (Waller and Scheidt, 2006). Einer Somatisierung in Form von physischen (somatoformen) Schmerzen ohne medizinischen Ursprung liegen psychischer und emotionaler Stress zugrunde (Dunphy et al., 2019). Nach der Definition der „International Classification of Diseases 10“ (ICD-10) Code F45.0 haben betroffene Patient\*innen wiederkehrende, multiple Beschwerden, welche mindestens seit zwei Jahren auftreten, begleitet von vielen Arztbesuchen, explorativen Operationen und langdauernden Störungen des familiären, sozialen und interpersonellen Verhaltens. Die häufigen Arztbesuche werden auch als „Doctor-Hopping“ bezeichnet. Dadurch wird das Gesundheitssystem übermäßig beansprucht (Lahmann et al., 2010). Diese Inanspruchnahme kann bereits mit einer vierstündigen Gruppentherapie-sitzung reduziert werden (Martin et al., 2007).

Wenn Symptome nur vorübergehend auftreten, fällt dies unter den ICD-10 Code F40.1, also einer undifferenzierten Somatisierungsstörung. Anzeichen somatoformer Störungen können zum Beispiel gastrointestinale Symptome, Schmerzen oder neuronale Symptome sein. In der Lebenszeitperspektive werden bei Patient\*innen mit somatoformen Störungen häufiger Komorbiditäten und weitere psychische Erkrankungen wie Depressionen, Drogen-, Medikamentenmissbrauch, Panik- und Angststörungen diagnostiziert. Auf die

Ausprägung einer somatoformen Störung haben die Schwere frühkindlicher Traumata einen Einfluss (Kapfhammer, 2008) (Lahmann et al., 2010). Zur Ätiologie zählen Belastungsfaktoren, genetische Dispositionen und Vor- und Grunderkrankungen (Lahmann et al., 2010). Frauen haben ein höheres Risiko, somatoforme Störungen zu entwickeln durch höhere Schmerzsensitivitäten im Zyklusverlauf, ein anderes Körperbewusstsein, aber auch aufgrund vermehrter traumatischer Erfahrungen (Kapfhammer, 2008). Zu den Ursachen einer Entwicklung von somatoformen Störungen können auch neurobiologische Faktoren zählen, wie erhöhter oder verminderter Kortisolspiegel durch eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Kapfhammer, 2008). Somatoforme Störungen beeinflussen andere Krankheiten negativ und treten unter anderem mit folgenden Störungen auf: Hypochondrie, spaltende Konversionsstörungen und fiktive Störungen. Ein erhöhtes Stresslevel der Patient\*innen bewirkt eine intensivere Symptomwahrnehmung und daher auch eine geringere Schmerzschwelle. fMRT (funktionelle Magnetresonanztomografie)-Studien zeigten erhöhte zentrale Aktivität bei peripherer Schmerzapplikation bei Patient\*innen mit somatoformen Störungen im Vergleich zu Patient\*innen ohne somatoforme Störungen (Lahmann et al., 2010).

Früher wurden Somatisierungen als Hysterien oder Briquet-Syndrom bagatellisiert (LaFrance, 2009). Kapfhammer definiert folgende Behandlungsziele: Reduktion der Symptome, des psychosozialen Stresses, psychosozialer Behinderungen und Begrenzung von inadäquater Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen. Zur Behandlung gehören auch Entspannungsübungen für die Muskulatur (zum Beispiel bei Kopfschmerzen), Ablenkung und Bewegung (Dunphy et al., 2019, Kapfhammer, 2008). Um Patient\*innen behandeln zu können, müssen verstärkt neuro-psychiatrische Diagnosen und Behandlungen in Betracht gezogen werden. Adjuvant zu psychologischen Behandlungen, können medikamentös trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) eingesetzt werden (Konichezky and Gothelf, 2011).

### **Craniomandibuläre Dysfunktion (CMD)**

Bis zu 15 Prozent der erwachsenen Bevölkerung zwischen 20 und 40 Jahren leiden unter einer Craniomandibulären Dysfunktion (CMD) (Gauer and Semidey, 2015). CMD ist keine Diagnose, sondern umfasst folgende Krankheitsentitäten: Schmerzen der Kaumuskulatur und im Kiefergelenk, Störungen in der Bewegung des Unterkiefers und Geräusche während der Unterkieferbewegung (Wieckiewicz et al., 2015). CMD hat eine multifaktorielle

Ätiologie und umfasst emotionale, biologische und Umweltfaktoren. Patient\*innen mit CMD haben neuromuskulär und muskuloskelettale Dysfunktionen im temporomandibulären Komplex. Dysfunktionen können zu Schmerzen, autoimmunen Dysfunktionen, Fibromyalgie und psychischen Erkrankungen führen (Gauer and Semidey, 2015). Schmerzen sind häufig chronisch und strahlen in das Gesicht und die Region um das Ohr aus (List and Jensen, 2017). Neben Schmerzen im Kopf-, Ohren- und Zahnschmerzen, sind die eingeschränkte und/ oder asymmetrische Mundöffnung auftretende Symptome. Knaackende Gelenkgeräusche während der Mundöffnung können durch einen verlagerten Discus ausgelöst werden (Gauer and Semidey, 2015). Schmerzen können auch bis zum Schultergürtel ausstrahlen (Wieckiewicz et al., 2015). Im Fall von stabilen okklusalen und kondylären Verhältnissen, ist das Risiko, CMD zu entwickeln, reduziert. Daher sollte einer zahnmedizinischen oder kieferorthopädischen Behandlung eine Untersuchung des Kiefergelenks und der dazugehörigen Muskulatur vorausgehen, die die Beteiligung unterschiedlicher anatomischer Strukturen differenziert auswertet. Bei auffälligen Befunden, welche auf CMD hindeuten, sollten diese initial behandelt werden (Karkazi and Ozdemir, 2020). Zu den Ursachen summieren sich Traumata, parafunktionelle Gewohnheiten, Depression, Stress und Angststörungen (Karkazi and Ozdemir, 2020). Um eine Diagnose zu stellen, werden manuelle Untersuchungen des Kiefergelenks, der umgebenden Muskulatur und die Untersuchung der Krankheitsgeschichte des Patienten durchgeführt. Für die individuelle Differenzierung von CMD- Ursachen können neben komplexen Untersuchungen gegebenenfalls auch bildgebende Verfahren (Röntgen, DVT, MRT) eingesetzt werden, um auf deren Grundlage ein patientenbezogenes Therapiekonzept zu finden (Gauer and Semidey, 2015). Die Therapie umfasst neben pharmazeutischer Unterstützung, gute Aufklärung der Patient\*innen, Selbstbeobachtung, Psychotherapie, Physio- und Schienentherapie umfassen. Auch antiinflammatorisch wirkende nichtsteroidale Medikamente können in der initialen Phase der Therapie Anwendung finden, um akute Beschwerden zu behandeln. Bei chronischen Verläufen wird die adjuvante Verschreibung von Antidepressiva und Benzodiazepine vorgeschlagen (Gauer and Semidey, 2015). Wenn notwendig, gehört eine psychologische Behandlung zum Therapiekonzept hinzu, da viele Schmerzen im Gelenk- und Gesichtsbereich mit psychischen Erkrankungen zusammenhängen können (Karkazi and Ozdemir, 2020).

Patient\*innen, die an CMD mit Schmerzen leiden, tendieren zu hoher bis moderater Somatisierung mit emotionaler Persönlichkeit und Depressionen (Shedden Mora et al.,

2012, Canales et al., 2019). Sie neigen zu einem erhöhten Auftreten von Schlafbruxismus und Tagesbruxismus (Reissmann et al., 2017).

## **Bruxismus**

Bruxismus wird durch Kontraktionen der Schließmuskulatur der Kaumuskulatur (Musculus masseter, Musculus temporalis, Musculus pterygoideus lateralis und medialis) ausgelöst. Dadurch kommt es zum Aufeinanderpressen und Knirschen der Zähne (Beddis et al., 2018). Wach- und Schlafbruxismus werden voneinander unterschieden. Wachbruxismus wird häufig mit Stress und nervösen Ticks assoziiert (Lavigne et al., 2008). Bruxismus hat eine multifaktorielle Ätiologie mit folgenden exogenen Risikofaktoren, welche Schlafbruxismus verstärken: Tabak-, Alkoholkonsum, Drogen, Koffein und Medikamente. Diese hängen vor allem mit der privaten Lebensführung zusammen. Auch psychosoziale Faktoren, wie Stress, Angstzustände, Komorbiditäten wie Reflux und obstruktive Schlafapnoe tragen zu einem häufigen Auftreten von Bruxismus bei (Miyawaki et al., 2003). Bruxismus wird zu den somatoformen Störungen gezählt und ist in der ICD-10 unter Code F45.8 gelistet. Unter den Code F45.8 fallen sonstige somatoforme Störungen mit psychogenen Störungen. Diese Störungen stehen in Verbindung mit Problemen oder belastenden Ereignissen. Somit gibt es per definitionem der ICD keinen Zusammenhang mit dem vegetativen Nervensystem, sondern eine Störung des Krankheitsverhaltens, der Wahrnehmung und der Körperfunktion.

Knirschen und Pressen kann zu einem Substanzverlust von Zähnen und Zahnersatz, Hypertrophie der Kaumuskulatur, Verlust des Zahnhalteapparates und Sensibilitäten der Zähne führen. Zum Schutz der Zähne sollten Patient\*innen Knirscherschienen tragen, welche zu einer Reduktion der Muskelaktivität führen können. Schlafbruxismus wird zentral kontrolliert und ist abhängig von systemischen Faktoren. Knirschen kann andererseits eine positive Wirkung auf das Freihalten der Atemwege und den Speichelfluss haben (Beddis et al., 2018).

Häufig wird CMD mit Bruxismus assoziiert, aufgrund von Erzählungen der Patient\*innen, welche unter CMD leiden und nach eigener Aussage im Schlaf mit den Zähnen knirschen (Jimenez-Silva et al., 2017). Die Zahlen über bruxierende Patient\*innen variieren. Basierend auf Selbstdiagnosen knirschen 75% der von Smith et al. untersuchten Patient\*innen, jedoch konnte nur bei 17% der Untersuchten mit Hilfe eines Elektromyogramms Schlafbruxismus nachgewiesen werden (Smith et al., 2009).



20% der Erwachsenen knirschen tagsüber stressbedingt (Lavigne et al., 2008). Schlafbruxismus ist unter dem Code G47.63 der ICD-10 gelistet.

Die anhaltenden Bewegungen der Zähne, Prothesen und somit auch des oralen Gewebes, führt zu einer chronisch- mechanischen Reizung des Gewebes aufgrund von scharfen Zähnen oder scharfkantigen prothetischen Arbeiten. Diese Reizung soll das Risiko, orale Plattenepithelkarzinome zu entwickeln, erhöhen (Gupta et al., 2021).

### **1.3 Orales Plattenepithelkarzinom**

In den USA wurden über das SEER Programm im Jahr 2019 insgesamt n= 410,376 Menschen mit oralen und pharyngealen Plattenepithelkarzinomen dokumentiert. Basierend auf den Daten aus den Jahren 2017-2019, wurde ein Erkrankungsrisiko von 1,2% bei Männern und Frauen festgestellt. Das mittlere Alter der Patient\*innen, bei denen orale oder pharyngeale Plattenepithelkarzinome zwischen 2015-2019 diagnostiziert wurden, lag bei 64 Jahren. Die fünf-Jahres-Überlebensrate lag von 2012 bis 2018 bei 68%. Im Jahre 2022 wurden n= 54.000 Neuerkrankungen gelistet, welches 2,8% aller Krebserkrankungen der USA umfasst (NIH, 2022). Kopf- und Halstumoren, auch orale Plattenepithelkarzinome, gehören zu den sechs Tumoren mit der höchsten Mortalität (Sasahira and Kirita, 2018).

Die Entstehung von OSCC in der Mundhöhle und dem Oropharynx korreliert mit Tabak- und Alkoholabusus. In asiatischen Ländern sind Betelnusskauen und Kautabak die Hauptursachen (Graham et al., 1977). Durch Tabakkonsum liegt das relative Risiko (RR) einer Erkrankung an Plattenepithelkarzinomen bei RR=3,43 für orale und RR=6,76 für oropharyngeale Karzinome im Vergleich zu Nichtrauchern (Gandini et al., 2008). Im Zigarettenrauch sind mehr als 60 Kanzerogene, welche zu 1-3 mg pro Zigarette aufsummieren. Darunter fallen einige starke Kanzerogene, wie Nitrosamine, aromatische Amine und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) und einige schwächere, wie Acetaldehyd, Isopren und Katecholamine. Diese Substanzen führen zu DNA-Schäden in Keratinozyten und konsekutiven potentiell malignen Zellveränderungen (Hecht, 2003). Rauchen setzt das orale Epithel toxischen Wirkungen von Sauerstoff und stickstofffreien Radikalen aus, welches einen negativen Effekt auf antioxidative Abwehrmechanismen haben. Dadurch entsteht oxidativer Stress und DNA wird beschädigt. In oralen präkanzerogenem- und Tumorgewebe sind weniger Antioxidantien zu finden, sodass die Abwehrreaktionen des Körpers gehemmt sind (Choudhari et al., 2014).

Alkoholkonsum führt zu einer vermehrten Permeabilität des Epithels- sowohl oral, als auch intestinal-, setzt freie Radikale und Acetaldehyde frei, dient als Lösungsmittel für im Tabak enthaltene Kanzerogene und führt zu einer vermehrten Basalzellproliferation. Durch die freien Radikale und Acetaldehyde wird die DNA-Synthese und -Reparatur beeinträchtigt. Dadurch wirken Acetaldehyde potentiell kanzerogen. Mangelernährung und Immunsuppression gehen mit Alkoholabusus einher und fördern die Onkogenese (Feller et al., 2013).

Untersuchungen von Rosenquist et. al. zeigen, dass schlechte oder moderate Mundhygiene und ein schlechter Zahnstatus Risikofaktoren für die Tumorentstehung darstellen. Patient\*innen, die regelmäßig zur Zahnärztin oder zum Zahnarzt gehen und eine bessere Mundhygiene aufweisen, zeigen ein geringeres Risiko, an oralen Plattenepithelkarzinomen zu erkranken (Rosenquist et al., 2005).

Tumoren, auch orale Plattenepithelkarzinome, im Oropharynx korrelieren mit einer vorherigen Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV), überwiegend HPV-16 und seltener HPV-18 (Johnson et al., 2020) (Kreimer et al., 2005). Die HPV-assoziierten Tumore werden meist an den Tonsillen und am Zungengrund des Oropharynx lokalisiert, seltener in der Mundhöhle, dem Larynx oder Hypopharynx. Die HPV assoziierten oralen Tumore werden zu 90 Prozent dem HPV-Typ 16 zugeschrieben (Kreimer et al., 2005).

Chronischer Stress hat einen fördernden Effekt auf die Onkogenese und deren Progression. Stress kann zu einer Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und des sympathischen Nervensystems führen. Stress kann ausgelöst werden durch soziale Niederlagen und Verhaltensstress. Patient\*innen mit einem höheren Stresslevel können eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Stresshormone führen zu einer höheren Aktivität des Neuroendokrinen Systems, wodurch der Stresshormonspiegel steigt. Stresshormone aktivieren molekulare Reaktionswege und unter anderem eine erhöhte Zytokinausschüttungen. Durch Bindung von Zytokinen oder veränderte Reaktionswege können sich unter anderem Tumormikromilieu verändern und Epithelzellen bösartig mutieren. Eine Immunreaktion auf Tumorzellen wird durch Stresshormone unterdrückt. Somit wird im Tumormikromilieu die Entwicklung, Ausbreitung und Metastasierung des Tumors durch Immunzellen verstärkt. Patient\*innen mit Depressionen haben einen höheren Kortisolspiegel (Stresshormon) im Blut und zeigen Immunsuppressionen. Tumorpatient\*innen zeigen häufiger psychosomatische Störungen, als Patient\*innen ohne Krebsdiagnosen. Eine psychologische Behandlung von

Tumorpatient\*innen zeigt positive Effekte auf die Lebensqualität und mentale Störungen (Liu et al., 2022).

Chronisch- mechanische Irritationen (CMI) der oralen Mukosa wird als Risikofaktor diskutiert. Die drei Hauptfaktoren für CMI sind scharfe Zähne, schlechtsitzender Zahnersatz und funktionelle Störungen (Habits, wie Wangen-/Lippenkauen). Sie können zu mechanischer Irritation der Zunge, der Wangenschleimhaut, chronisch traumatische Ulzerationen, Keratose, fibrösen Hyperplasien und papilläre Hyperplasien führen. Durch CMI kommt es nicht zu genetischen Mutationen, kann jedoch epigenetische Veränderung bewirken, wodurch Reparaturmechanismen der DNA verhindert werden (Lazos et al., 2017). Neben der epigenetischen Veränderung, führt eine chronisch- mechanische Irritation der oralen Mukosa zu einer Entzündungsreaktion, welche oxidativen Stress zur Folge hat (Singhvi et al., 2017). Tabakkonsum im Zusammenhang mit chronisch irritierter Schleimhaut kann Entzündungen ausweiten und somit Onkogenese fördern (Gupta et al., 2021).

Das häufige Auftreten oraler Plattenepithelkarzinome an Zunge, Gingiva, Kieferknochen und Muskeln, kann zu Metastasierungen in die Halslymphknoten führen (Gonzalez-Garcia et al., 2007). Die Lebensqualität während und nach einer Therapie kann durch Funktionsstörungen des Sprechens, Schluckens, Kauens und Änderungen des äußeren Erscheinungsbildes erheblich eingeschränkt sein und ist eine starke psychische Belastung für Patient\*innen (Sasahira and Kirita, 2018).

ICD-10 Code C00- C14 inkludiert „bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx.“

## 1.4 Fragestellung

In der folgenden Untersuchung wurde das Risiko einer Erkrankung an oralen Plattenepithelkarzinomen bei Patient\*innen mit somatoformen Störungen eruiert. Inkludiert sind physische Irritationen durch Bruxismus (sowohl Nacht-, als auch Tagesbruxismus), psychologisch bedingte Somatisierungen und Schlafstörungen. Dabei wird die Hypothese untersucht, dass Patient\*innen mit somatoformen Störungen ein höheres Risiko haben, an oralen Plattenepithelkarzinomen zu erkranken. Um dieses Risiko zu reduzieren, könnte eine App für die präventive Therapie somatoformer Störungen nützlich sein?

Die Dissertation befasst sich mit einer neuen individuellen Behandlungsmethode mittels digitaler Gesundheitsanwendung in Bezug auf CMD und somit einer unterstützenden Therapie von CMD und somatoformen Störungen.

## 2. Methodik

TriNetX Global Health Research Network (TriNetX, Cambridge, Massachusetts, USA) ist eine Datenbank, die medizinische Daten aus 19 Ländern mit mehr als 120 großen Gesundheitsorganisationen (HCOs = health care organizations) umfasst (TriNetX, 2023). 2015 wurden die ersten Gesundheitsorganisationen in die Datenbank aufgenommen (Topaloglu and Palchuk, 2018). Hier können Daten gesammelt und ausgetauscht werden, um einen gemeinsamen Raum für statistische Analysen zu schaffen. Im Januar 2022 zählte die Datenbank medizinische Daten von mehr als 250 Millionen Menschen. Die Daten umfassen Diagnosen, Medikationen, therapeutische Abläufe, Laborergebnisse, genomische Informationen. Wir haben zwei Kohorten aus der Datenbank der TriNetX Plattform miteinander verglichen (TriNetX, 2023).

Kohorte I mit anfangs n=159.065 Patient\*innen mit Bruxismus und Kohorte II mit anfangs n=18.601.548 Patient\*innen ohne Bruxismus wurden zusammengefasst. Kohorte I umfasste Patient\*innen, die in den Gesundheitsorganisationen mit folgenden Diagnosen gelistet wurden: „sonstige somatoforme Störungen im Zusammenhang mit psychogenen Störungen“ (wie Knirschen und Schluckbeschwerden, ICD-10, Code F45.8), „nicht näher bezeichnete Verhaltensauffälligkeiten bei körperlichen Störungen und Faktoren“ (ICD-10, Code F59), „Schlafbruxismus“ (ICD-10, Code G47.63) und „andere Schlafstörungen“ (ICD-10, Code G47.8).

Tabelle 1: Zusammenfassung der in dieser Arbeit relevanten ICD-10 Codes

ICD-10 Code F45.0	„Somatoforme Störungen“
ICD-10 Code F45.8	„Sonstige somatoforme Störungen im Zusammenhang mit psychogenen Störungen“
ICD-10 Code G47.63	„Schlafbruxismus“
ICD-10 Code G47.8	„andere Schlafstörungen“
ICD-10 Code F59	„Nicht näher bezeichnete Verhaltensauffälligkeiten bei körperlichen Störungen und Faktoren“
ICD-10 Code C00-C14	„bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx“

Hiervon wurden nur Patient\*innen inkludiert, die in den letzten 20 Jahren behandelt wurden und zu regelmäßigen Nachuntersuchungen in der Zeit von fünf Jahren nach dem ersten Besuch gekommen sind.

Kohorte II umfasst Patienten, welche in den letzten 20 Jahren bei den Gesundheitsorganisationen vorstellig wurde, fünf Jahre lang nach dem ersten Besuch der HCO zu Nachuntersuchungen gingen und bei denen kein ICD-10 Code F48.5, und/ oder F59, und/ oder G47.63 und/ oder G47.8 diagnostiziert wurde. Aus 66 Gesundheitsorganisationen konnten Patientendaten von 54 Organisationen verwendet werden.

Als primäres Outcome wurde das Auftreten eines „OSCC“ also Plattenepithelkarzinoms von ICD-10 Code C00-C14 definiert.

Über TriNetX können Patient\*innen nach bestimmten Kriterien selektiert werden. So werden jene aussortiert, welche vor mehr als 20 Jahren vorstellig wurden oder denen keine der obenstehenden Diagnosen zugeordnet wurden. Über die durchgeführten Analysen können folgende Daten herausgefiltert werden:

Im Rahmen der Risikoanalyse wurden Odds Ratio (OR), relatives Risiko und die Risikodifferenz berechnet.

Zusätzlich wurde eine Kaplan- Meier Analyse durchgeführt. Die Kaplan- Meier Analyse inkludiert die Anzahl der Patienten der beiden Kohorten, welche den ausgesuchten Kriterien entsprechen; Anzahl der Patienten im Zeitfenster von 20 Jahren, welche den Kriterien entsprechen; das mediane Gesamtüberleben (Anzahl der Tage, zu denen noch 50 Prozent der Patienten Leben) und die Überlebenswahrscheinlichkeit am Ende fünf Jahre. Kohorte I und II wurden in einem 1:1 Matching in Bezug auf Alter, Geschlecht, Alkoholkonsum und Tabakkonsum einander zugeordnet, um zufällige Störgrößen aus dem Propensity Score zu eliminieren und eine Vergleichbarkeit zu schaffen. Die Kohorten wurden durch das Matching auf eine Größe von  $n = 154,639$  Patient\*innen reduziert.

Für die Planung der Web-Applikation wurde das Programm „miro©“ (<https://miro.com/app/dashboard/>) genutzt, um Ideen zum Aufbau der App zu dokumentieren. Hier sammelte ich Gedankengänge in Form von Mindmaps, Flussdiagrammen und Darstellungen von Handyoberflächen. Inhalte können dort jederzeit geändert werden. „miro©“ ist eine Webseite, welche die Kommunikation in Arbeitsgruppen vereinfacht und eine Plattform zum kreativen Ideensammeln darstellt.

Für die Allgemeinen Entwicklungsstufen wurde das ADDIE- Modell als methodische Vorgehensweise genutzt. Es besteht aus: „analysis, design, development, implementation and evaluation“ (Kurt, 2018). Die erste Phase der Analyse werden Inhalte zusammengesucht, welche in der App vorhanden sein sollen. Des Weiteren werden die Inhalte strukturiert und gruppiert (Saeidnia et al., 2022). Hierfür wurde „miro©“ verwendet. Die Designphase wurde angefangen, jedoch soll diese durch einen App-Designer und -Entwickler abgeschlossen werden. Danach folgen die Entwicklungs-, Implementierungs- und Evaluierungsphasen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 TriNetX

In den Ergebnissen wurden folgende Daten zusammengestellt:

- Anzahl an Patienten der Kohorten I und II, welche den Datenbankkriterien entsprechen
- Patienten mit den definierten Untersuchungsergebnissen in den letzten 20 Jahren
- Die Patienten der Kohorten sollten innerhalb von 5 Jahren zu Kontrolluntersuchungen gegangen sein
- Mittelwerte der Ergebnisse
- Standard Abweichungen
- Median der Ergebnisse
- Median, wenn Patienten mit keinen definierten Ergebnissen erfasst werden
- T- Statistik zur Ermessung der Unterschiede der beiden Kohorten

Die Ergebnisse wurden zum Stichtag des 21. Juli 2022 erhoben.

Bei n= 4423 Patienten wurden vor mehr als 20 Jahren ICD-10 Codes F45.8, und/ oder F59, und/oder G47.63 und/ oder G47.8 diagnostiziert und diese daher von der Analyse ausgeschlossen. Kohorte I setzte sich zusammen aus 59,7 % (n= 92.357) weiblichen und 40,3 % (n= 62.382) männlichen Patienten. Kohorte II umfasste ebenso 59,7% (n= 92.358) weibliche und 40,3 (n=62.381) männliche Patienten. Das durchschnittliche Alter betrug  $43,4 \pm 24,5$  Jahre (siehe Consort Diagramm). Somit glichen sich Kohorte I und II im Alter und Geschlecht der Untersuchten. Sie unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf Alkohol- und Tabakkonsum ( $p > 0,05$ ). Der Propensity Score lag bei 0,98 (Heym et al., 2022).





### CONSORT 2010 Flussdiagramm

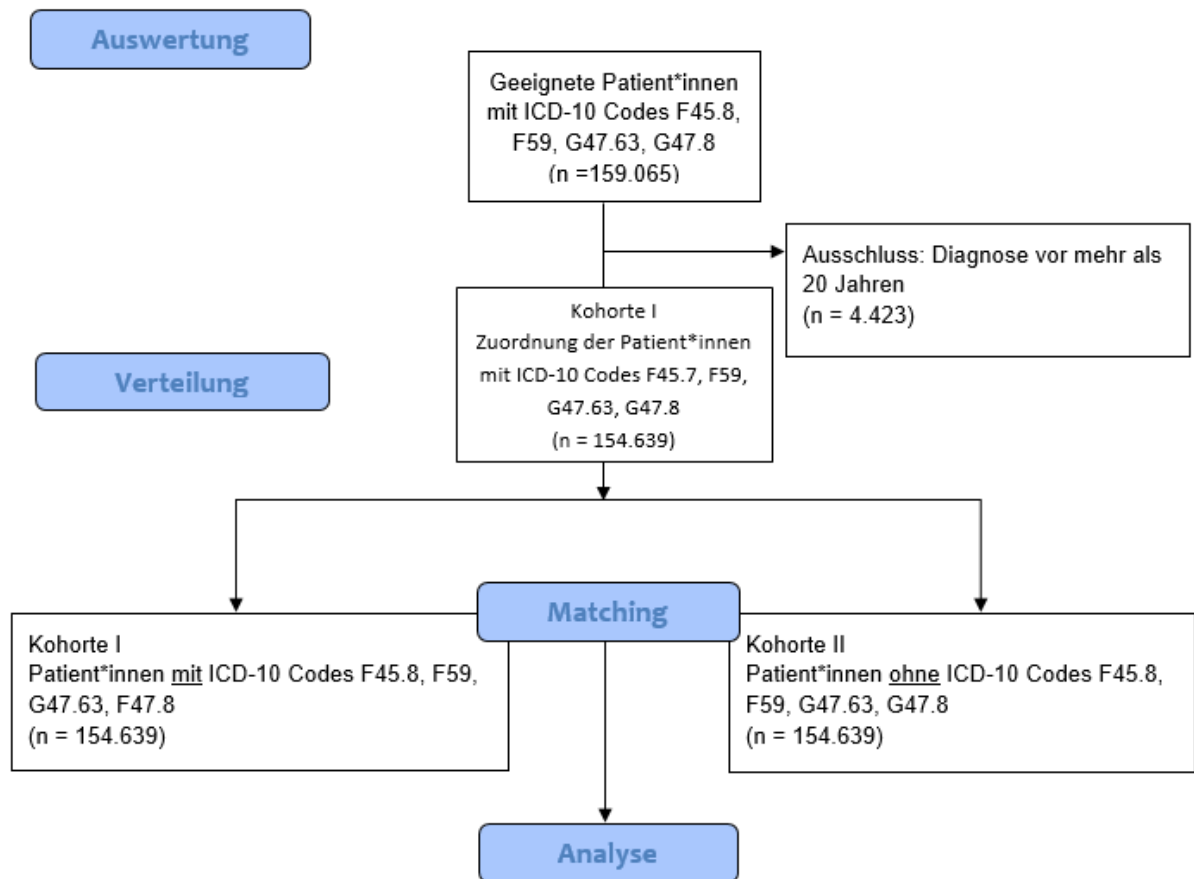


Abbildung 1: Modifiziertes Consort Flussdiagramm

ICD-10 Code F45.8 = „somatoforme Störungen mit psychogenen Störungen“ (wie Bruxismus und Schluckstörungen), Code F59 = „nicht näher bezeichnete Verhaltensauffälligkeiten bei körperlichen Störungen und Faktoren“, G47.63 = „Schlafbruxismus“, G47.8 = „andere Schlafstörungen“

ICD-10 = International Classification of Diseases 10  
(Heym et al., 2022)

Tabelle 2: Matching der Kohorten

Pati-ent*innen	Vor dem Matching				Nach dem Matching			
	Kohorte I	Kohorte II	p-Wert	Standardi- sierte Mittel- wertdifferenz	Kohorte I	Kohorte II	p- Wert	Standardi- sierte Mittelwertdif- ferenz
<b>Gesamt</b>	154.642	16.956.753			154.639	154.639		
<b>Männer</b>	62.282 (40,3%)	7.479.263 (45,1%)			62.282 (40,3%)	62.281 (40,3%)		
<b>Frauen</b>	92.360 (59,7%)	9.477.490 (55,9%)	< 0,001	0,078	92.357 (59,7%)	95.358 (59,7%)	0,99	<0,001
<b>Mittleres Alter</b>	43,4	45,7	< 0,001	0,098	43,3	43,3	0,99	<0,001
<b>Stan- dardab- weichung</b>	24,5	24,4			24,5	24,5		
<b>Tabak- konsum</b>	26.619 (17,2%)	530.511 (3,1%)	< 0,001	0,479	26.616 (17,2%)	26.616 (17,2%)	0,99	<0,001
<b>Alkohola- busus</b>	5.435 (3,5%)	96.736 (0,6%)	< 0,001	0,21	5.432 (3,5%)	5.432 (3,5%)	0,93	0,001

Tabelle 2 stellt die Ergebnisse der Kohorten gegenüber bevor und nachdem diese miteinander gematcht wurden. Kohorte I (Menschen mit ICD-10 Code F45.8, und oder F59, und/oder G47.63, und/oder G47.8) und Kohorte II (Menschen ohne diese Diagnosen) wurden in Bezug auf Geschlecht, Alter, Tabakkonsum und Alkoholabusus gematcht. ICD-10 Code F45.8 = „somatoforme Störungen mit psychogenen Störungen“ (wie Bruxismus und Schluckstörungen), Code F59 = „nicht näher bezeichnete Verhaltensauffälligkeiten bei körperlichen Störungen und Faktoren“, G47.63 = „Schlafbruxismus“, G47.8 = „andere Schlafstörungen“

ICD- 10 = International Classification of Diseases 10

(Heym et al., 2022)

Kohortenstatistik							
Kohorte	Patient*innen in der Kohorte	Patient*innen mit Outcome	Risiko				
I: Somatoforme Störungen	154.639	907	0,587%				
II: ohne somatoforme Störungen	154.639	763	0,493%				
Risikodifferenz				Relatives Risiko		Odds Ratio	
Risk Difference	95% CI	z	p	Risk Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI
0,093%	(0,041%;0,145%)	3,533	0,0004	1,19	(1,08;1,309)	1,19	(1,08;1,31)

Abbildung 2: Kohortenstatistik

Das Risiko von Patient\*innen mit ICD-10 Codes F45.8, und/oder F59, und/ oder G47.63, und/ oder G47.8 (Kohorte I), Plattenepithelkarzinome innerhalb von 5 Jahren zu entwickeln im Vergleich zu Patienten ohne somatoforme Störungen (Kohorte II).

ICD-10 Code F45.8 = „somatoforme Störungen mit psychogenen Störungen“ (wie Bruxismus und Schluckstörungen), Code F59 = „nicht näher bezeichnete Verhaltensauffälligkeiten bei körperlichen Störungen und Faktoren“, G47.63 = „Schlafbruxismus“, G47.8 = „andere Schlafstörungen“

ICD-10 = International Classification of Diseases 10

(Heym et al., 2022)

Zur Gruppe I zählen n=154.639 Patienten, welche in den letzten 20 Jahren mit somatoformen Störungen vorstellig wurden. Gruppe II umfasst n=154.639 Patienten, welche sich in den letzten 20 Jahren in den Gesundheitsorganisationen vorstellten, jedoch keine somatoformen Störungen aufwiesen.

In Kohorte I wurden n=907 Patienten und in Kohorte II n=763 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich mit dem ICD-10 Code C00-C14 diagnostiziert. Das daraus errechnete Risiko, an Plattenepithelkarzinomen zu erkranken betrug für Kohorte I 0,6% und für Kohorte II 0,5%. Die Risikodifferenz ist signifikant ( $p < 0,001$ ; Log-Rank-Test). Das relative Risiko (RR (95%CI)) beträgt 1,19 (1,08-1,31) und Odds Ratio (OR (95%CI) liegen bei (1,19 1,08-1,31).

### 3.2 Web-Applikation

Als Inhalte der Applikation lag zunächst der Fokus auf einer übersichtlichen und zentralen Datensammlung patientenbezogener Daten. Dazu gehören Diagnosen von Ärzten, STL-

Dateien von Schienenmodellen oder direkte Scans der Zähne der Patient\*innen. Außerdem können Röntgenbilder, sowie DVTs, MRTs und CTs dort gespeichert werden, wenn diese aufgrund von pathologischen Befunden, oder um diese auszuschließen, indiziert sind. So werden CTs für die Befundung knöcherner Strukturen und MRTs für die Befundung der Positionierung vom Diskus zum Kondylus und zur Befundung des das Kiefergelenk umgebenden Weichgewebes angefertigt (Karkazi and Ozdemir, 2020). Möglichkeiten zur Dokumentation täglicher Nutzung und persönlicher Empfindungen in Form eines digitalen Tagebuches sollen gestellt werden. So können Gefühle, das empfundene Stresslevel, Schmerzskalen und Schmerzlokalisierungen am Körper mit einfachen Skalierungen von 1-10 (numerische Rating-Skala, BORG-Skala); Erinnerungsfunktionen gegen Knirschen oder Zähnepressen am Tag, Aufzeichnungen von Geräuschen in der Nacht (nächtliches Zähneknirschen oder Schlafapnoe), Dokumentation der Qualität des Schlafs, Angebote zu Entspannungsübungen und -musik, autogenes Training, Yogavideos, Pilates und Dehnübungen mit inbegriffen werden. Patient\*innen mit CMD haben häufig Schlafstörungen, wie Schlafapnoe (Karkazi and Ozdemir, 2020). Die Nutzung von einzelnen Tools (Tagebuch, Sportprogramme, etc.) soll dann gespeichert werden, so dass der/die Patient\*in einen Überblick hat, wie häufig mit der App gearbeitet wurde, welche Übungen als letztes durchgeführt wurden, Vorschläge für weitere Übungen geteilt werden und eine Zusammenfassung dem Arzt/der Ärztin zur Kontrolle vorgelegt werden kann, um die Compliance eines Patienten zu evaluieren. Körperliche Aktivität, korrekte Körperhaltung und Verhinderung zu langer Ruhephasen sollen mit Hilfe der App unterstützt werden, um CMD- Beschwerden zu reduzieren (Karkazi and Ozdemir, 2020). Progressive Muskelrelaxation ist eine effektive Therapiemethode bei CMD Patient\*innen, um Schmerzen zu reduzieren. Bae und Park suggerieren, dass tägliche Übungen für die Muskelrelaxation anzuraten sind (Bae and Park, 2013). Hierfür werden in die App Videos mit Übungen zur Muskelrelaxation integriert.

Da eine gründliche Diagnostik eines Arztes zur Empfehlung der App führt, wird in der App ein Arzt- Fragebogen angeboten, über den mit Hilfe eines Drop- Down Menüs die Diagnose/n der Patient\*in eingegeben werden. Eine Körpersilhouette, welche dreidimensional von allen Seiten betrachtet werden kann, soll durch Anklicken bestimmter Körperregionen eine Übersicht schmerzender und/ oder verspannter Körperregionen bieten. Durch Vergrößerung des Kopfes, können dort spezifischere Regionen ausgewählt werden. Auch

die Suche nach Spezialist\*innen bestimmter Berufsgruppen soll für die Patient\*innen erleichtert werden. Bei Spezialist\*innen handelt es sich um Physiotherapeut\*innen, Zahnärzt\*innen mit einer CMD Spezialisierung, Orthopäd\*innen, Psychotherapeut\*innen und Coach\*innen. Chronische Schmerzen sind häufig psychogenen Ursprungs, daher wird eine interdisziplinäre Behandlung mit Psychotherapeut\*innen angeraten. Neben dokumentarischen, therapeutischen und analytischen Funktionen, soll die App auch aufklären über den Aufbau und die Funktionsweise des Kiefergelenkes und den dazugehörigen Strukturen, den Nutzen von (Knirsch/ Schnarch/ Zentrik-) Schienen und Auswirkungen von Schlafstörungen, Bruxismus und CMD.

Knirscherschienen finden ihre Anwendung bei Diskusverlagerungen, degenerativen und/oder entzündlichen Vorgängen in und um das Kiefergelenk. Ob eine Schiene für den Ober- oder Unterkiefer hergestellt wird, entscheidet der Behandler und zeigt keine relevanten Unterschiede im Therapieerfolg. Eine Schiene im Unterkiefer wird von Patient\*innen bevorzugt, da sie unauffälliger ist und Patient\*innen damit besser sprechen können (Karkazi and Ozdemir, 2020).

Die folgende Abbildung 3 zeigt einen Ausschnitt einer Mind Map. Die Mind Map veranschaulicht die Zusammenhänge der Hauptthemen der Applikation. Die erarbeiteten Hauptstränge sind: Relax, Analyse des Kiefergelenks, Okklusion, Muskulatur und Untergruppen für Kiefergelenksanalysen.

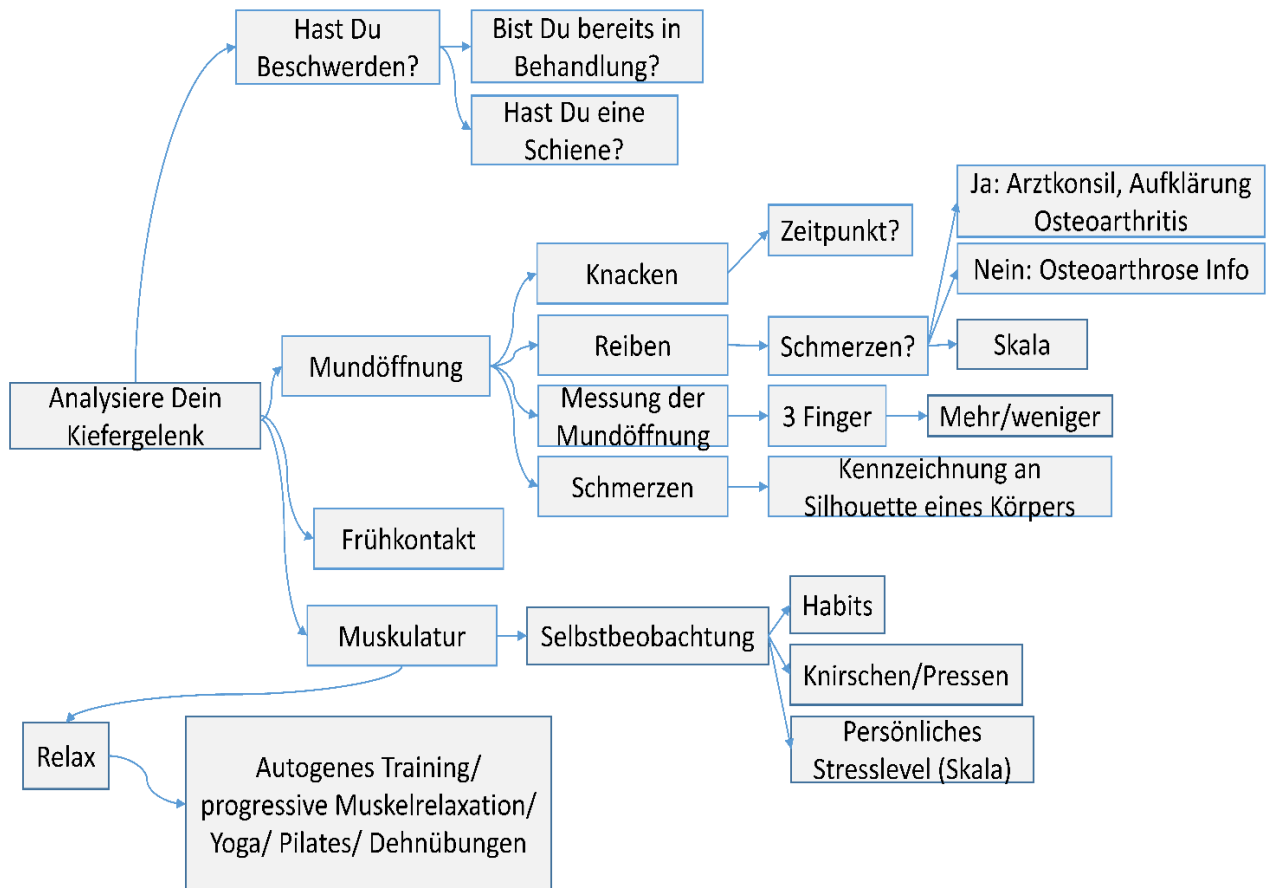


Abbildung 3: Ausschnitt einer Mind Map zur Entwicklung der Web-Applikation

Für die weitere Zusammenfassung und Strukturierung wurde ein Flussdiagramm erstellt, siehe Abbildung 4. Das Flussdiagramm ist farblich untergliedert und somit werden auf einen Blick die zusammenhängenden Themen ersichtlich. So stehen hier drei Hauptgruppen im Vordergrund: mein Tagebuch (rosa), CMD Analyse (blau) und Relax (orange).

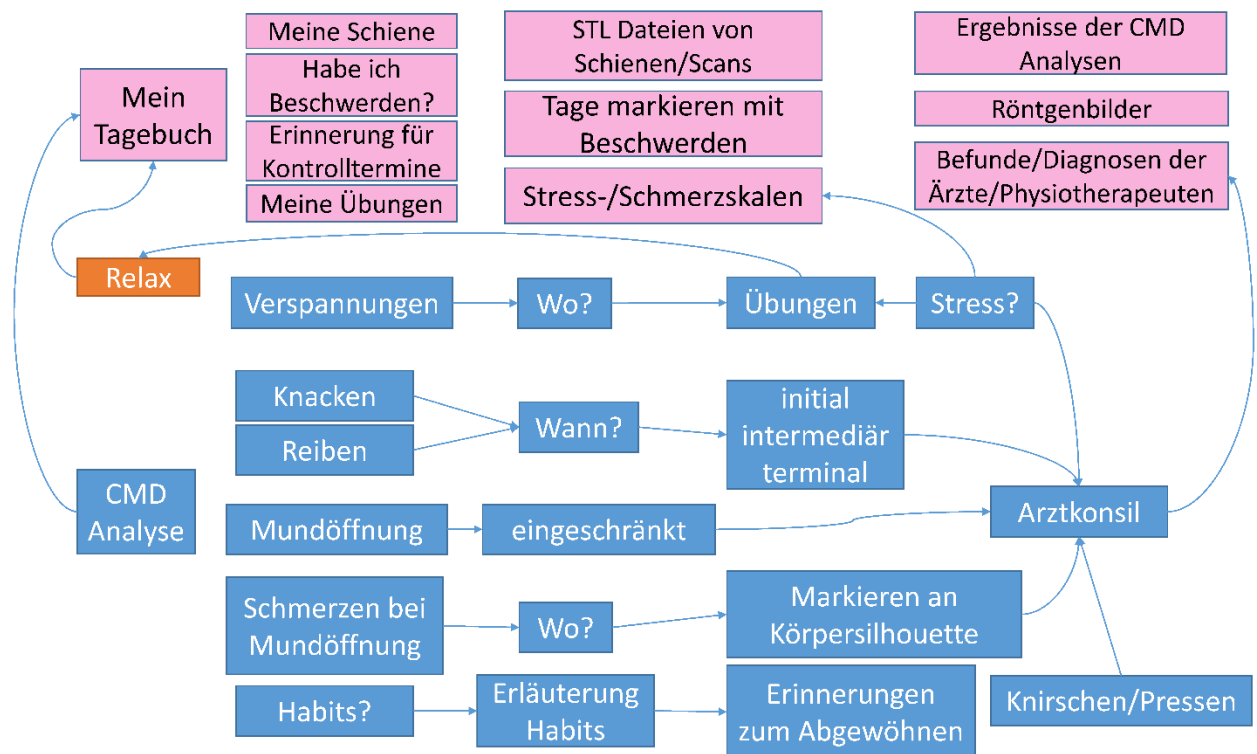


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Entwicklung der Web- Applikation

Zu „Mein Tagebuch“ gehören folgende Fragen, Dokumentationspunkte und Vorschläge: Wie alt ist meine Schiene, wann habe ich Beschwerden, Terminerinnerungen, Dokumentation der letzten Übungen (zum Beispiel Yoga), seit wann habe ich Beschwerden und wie hoch ist mein Schmerz- und/ oder Stresslevel. Außerdem können in dem Tagebuch Befunde von Ärzt\*innen, Physiotherapeut\*innen, Orthopäd\*innen und Psychotherapeut\*innen gespeichert werden. Das Tagebuch, autogenes Training und ein besseres Verständnis des Kiefergelenks sollen als kognitive Verhaltenstherapie fungieren und somit die Somatisierung bei CMD reduzieren (Litt et al., 2010).

Die CMD Analyse ist untergliedert in: Knacken und Reiben des Kiefergelenks bei der Mundöffnung, die Mundöffnung an sich, Schmerzen bei der Mundöffnung und Verspannungen. Die Geräusche können auf pathologische Befunde hinweisen. So deutet ein Reiben auf eine Osteoarthrose oder Osteoarthritis (Reiben und Schmerzen) hin. Ein Knacken kann durch eine veränderte Lagebeziehung vom Discus zum Kondylus hervorgerufen werden. (Karkazi and Ozdemir, 2020)

Die „Relax“- Rubrik soll Patient\*innen bei der Stress- und Schmerzreduktion unterstützen. Hier können die genauen Körperregionen mit Verspannungen gelistet werden und Patient\*innen werden zu Entspannungsübungen weitergeleitet. Eine Abfrage des empfundene-

nen Stresslevels findet hier statt. Außerdem werden Patient\*innen auf schädliche Angewohnheiten (Habits) hingewiesen: Was sind Habits, welche Form von Habits (Zähneknirschen, Fingernägel/Lippen- Kauen, exzessives Kaugummi-Kauen (Karkazi and Ozdemir, 2020)) trifft zu, Infos zum Zusammenhang mit CMD, und wie können Habits abgewöhnt werden. Habits können zu Mikrotraumata führen. Durch parafunktionale Habits kommt es zu Entzündungen in der Kaumuskulatur durch Läsionen der Muskelfasern. Dadurch entstehen Schmerzen (Karkazi and Ozdemir, 2020).

Die App soll als DiGA für alle Patient\*innen zugänglich sein, welche über eine gesetzliche Krankenversicherung verfügen. Damit soll ein breites Spektrum an Patient\*innen abgedeckt werden und keine Patient\*innen ausschließen. Die Bedürfnisse können erst nach dem ersten Jahr der Probenutzung der Web-Applikation ausgewertet werden.

Dieses Flussdiagramm dient als Grundlage für die Strukturierung der App.

Diese Strukturierung wurde nachfolgend in einem Smartphone- Format integriert. Anhand von Ausschnitten zeigen die Abbildungen 5 bis 8, wie die Oberfläche der App gestaltet werden kann und welche Schritte durch welche Aktionen folgen.

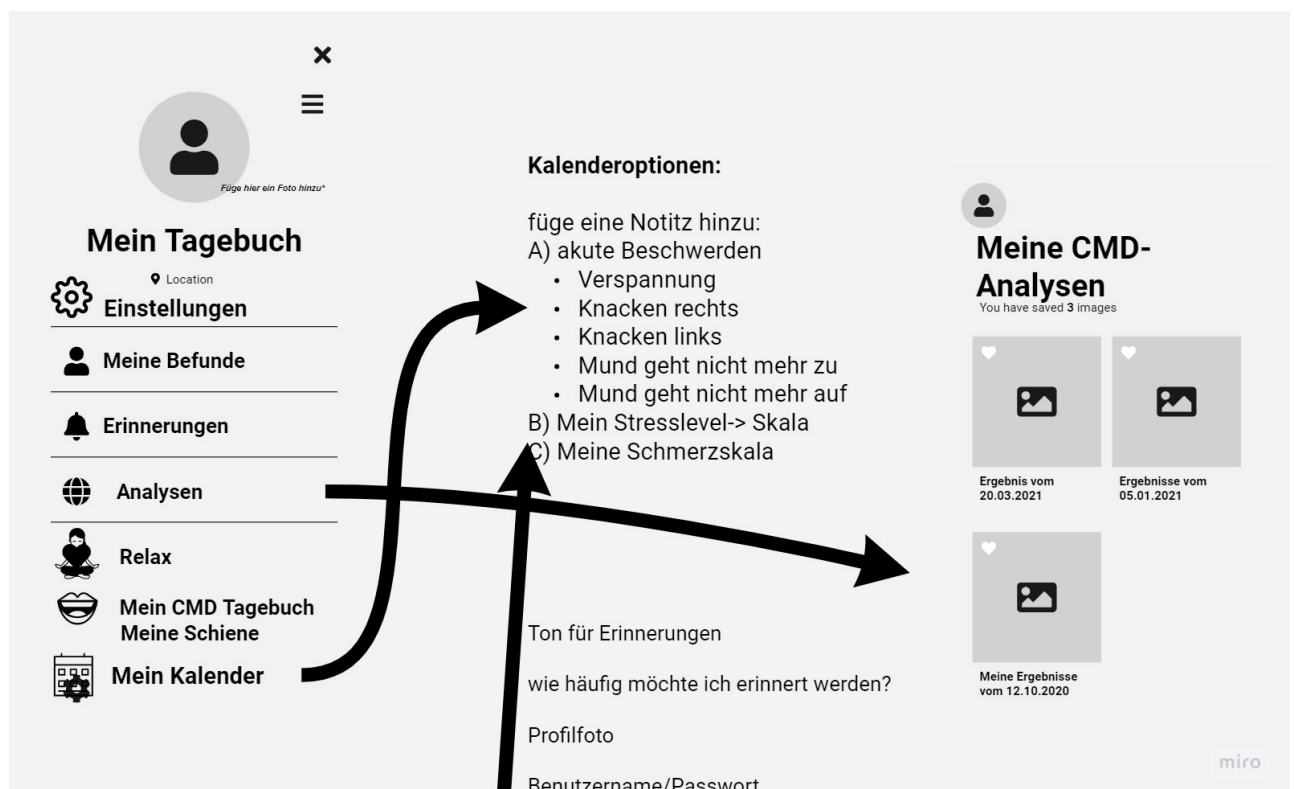


Abbildung 5: Ausschnitt der Planung für die Web-Applikation zum Thema „Mein Tagebuch“



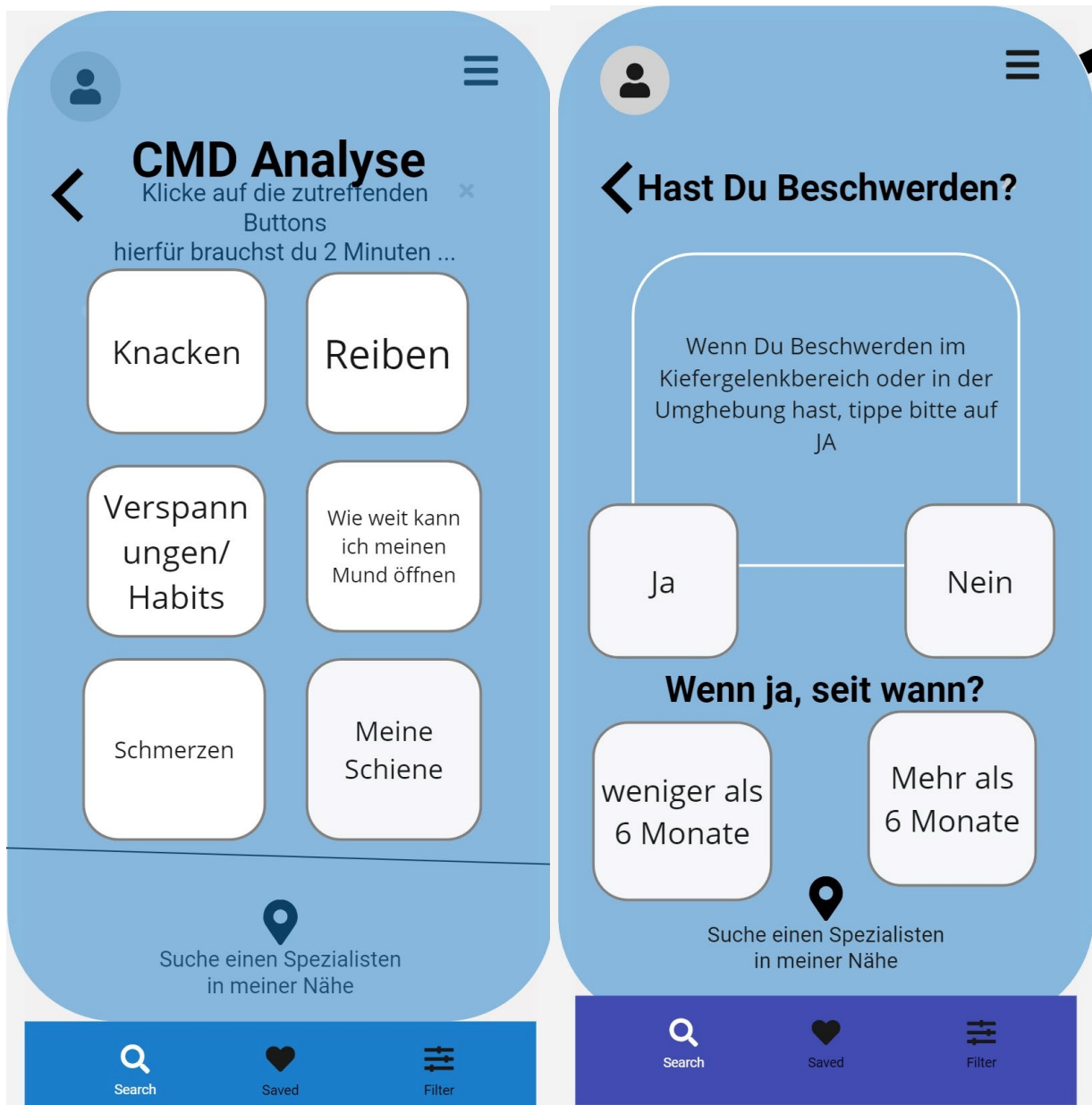


Abbildung 6: Ausschnitt zur Visualisierung der Web-Applikation auf einer Handyoberfläche zum Thema „CMD Analyse“

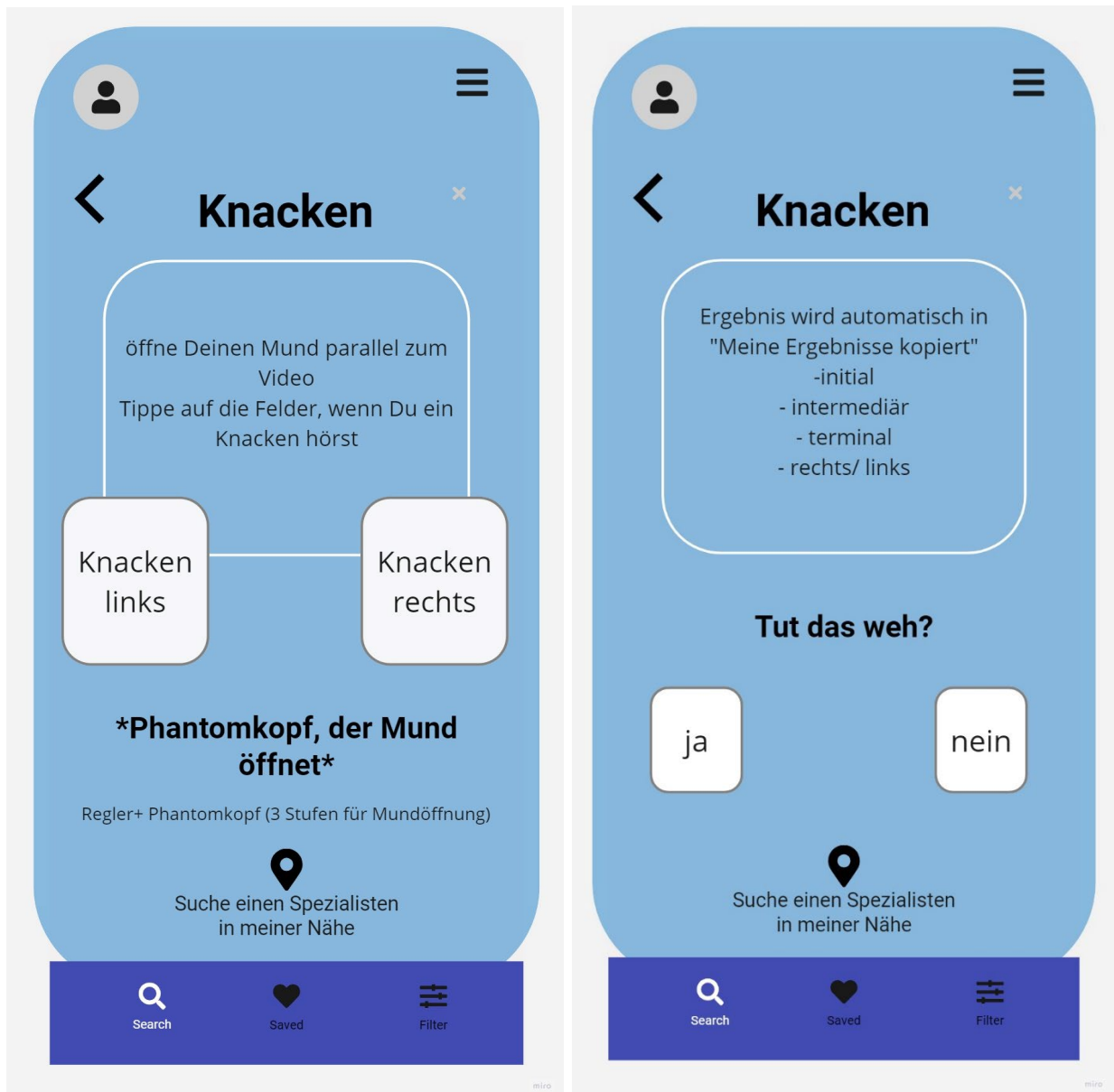


Abbildung 7: Ausschnitt der Visualisierung der Web-Applikation auf einer Handyoberfläche zum Thema „Knacken“

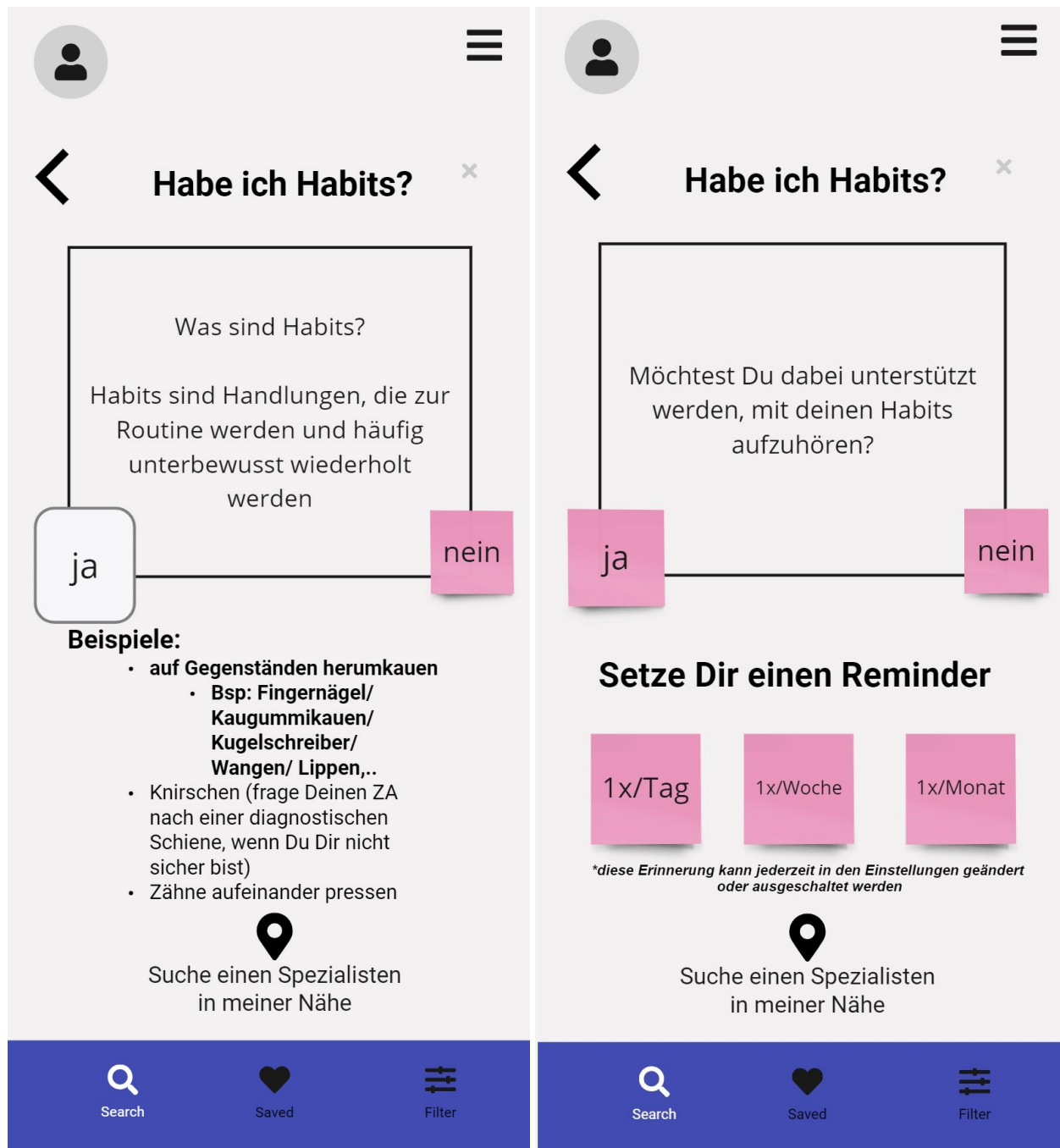


Abbildung 8: Ausschnitte der Visualisierung der Web-Applikation auf einer Handyoberfläche zum Thema „Habe ich Habits?“

Als Ergänzung zum Ausgangskonzept soll eine Ortungsfunktion in der App integriert werden. Die Ortungsfunktion der Nutzer\*innen und eine Landkarte, welche die Umgebung darstellt, verweist auf Expert\*innen. Zahnärzt\*innen und Physiotherapeut\*innen mit CMD Spezialisierungen, Orthopäd\*innen, Psychotherapeut\*innen und Coach\*innen werden durch Markierungen angezeigt. Außerdem soll auch ein Infopoint eingerichtet werden,

um unter anderem Aufklärungstexte und/ oder Videos über den Aufbau des Kiefergelenks, CMD allgemein, Schienen und Erläuterungen zu der App und ihren Nutzen zu zeigen.

Die Idee hinter der Web-Applikation liegt in der präventiven und unterstützenden Therapie von CMD Patient\*innen. Die Kommunikation zwischen Arzt/ Ärztin und Patient\*in soll gefördert und vereinfacht werden, die Therapie dokumentiert und archiviert werden und eine Plattform zur Nutzung als CMD-Tagebuch für die Patient\*innen bieten. Außerdem werden die Patient\*innen in einem kurzen auch zu Hause durchführbaren CMD-Screening, welches also im Voraus tendenziell darstellen kann, ob ein/e Patient\*in weitere Behandlungen oder Kontrollen benötigt oder nicht. Ob die App letztendlich einen positiven Effekt hat, kann erst nach Entwicklung, Nutzung, Untersuchung und Befragung der Patient\*innen im Rahmen einer klinischen Studie herausgefunden werden.

## 4. Diskussion

### 4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Studie befassten wir uns mit dem Risiko von Patient\*innen mit somatoformen Störungen im Vergleich zu Patient\*innen ohne jene Störungen, an Plattenepithelkarzinomen zu erkranken. Die Hypothese, dass Patient\*innen mit somatoformen Störungen ein höheres Risiko haben, an Plattenepithelkarzinomen zu erkranken als Patient\*innen ohne besagte Störungen, bestätigte sich. Statistisch gesehen, wurde eine hohe Signifikanz festgestellt mit  $p < 0,0001$ . Die Risikodifferenz betrug 0,1%. Somit ist das Risiko ein Plattenepithelkarzinom zu entwickeln für Patient\*innen mit psychogenen Störungen erhöht.

### 4.2 Interpretation der Ergebnisse

Statistisch gesehen, wurde eine Signifikanz festgestellt. Es bedarf weiterer Untersuchungen. So geht aus der Studie nicht hervor, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen somatoformen Störungen und Plattenepithelkarzinomen vorliegt. In wie weit die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms somatoforme Störungen hervorrufen können, da die Diagnose ein erhöhtes Stresslevel zur Folge hat und Stress einer der Faktoren für die Entstehung somatoformer Störungen ist, ist nicht eindeutig. So geht aus den Ergebnissen nicht hervor, welche Erkrankung zuerst diagnostiziert wurde- erst ein Plattenepithelkarzinom oder erst die somatoformen Störungen. Außerdem ist nicht bekannt, ob die Patient\*innen bereits mit einem Plattenepithelkarzinom oder einer somatoformen Störung vorstellig wurden und wann die Diagnosen gestellt wurden.

Außerdem wurde nicht dokumentiert, ob in einem Schlaflabor die Diagnosen Bruxismus oder Schlafstörungen verifiziert werden konnten, oder die Patient\*innen somatoforme Störungen in einem Anamnesebogen selbst angegeben haben. Des Weiteren liegen keine Daten zu der restlichen Datenerhebung vor. Daher können keine Prozesse der Diagnostik und Befundungen nachvollzogen werden, welche potentielle Störfaktoren mit sich führen.

Die Menge an Alkohol-, Tabakkonsum und eine Angabe des individuellen Stresslevels fehlen in der Studie.

Ebenso wurde der Zahnstatus nicht berücksichtigt, wobei eine Unterscheidung zwischen festsitzenden Zähnen/ Zahnersatz und herausnehmbarem Zahnersatz sinnvoll wäre, um

mögliche Schleimhautirritationen und deren Lokalisierung zu evaluieren. Ebenso sind Habits, wie Wangen- und/ oder Lippenkaugen mit einzubeziehen, da diese auch zu Irritationen der Mundschleimhaut führen können und potentielle Risikofaktoren für eine Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen darstellt. Um diese potentiellen Risikofaktoren mit Plattenepithelkarzinomen in Verbindung setzen zu können, bedarf es genauer Lokalisierungen des diagnostizierten Plattenepithelkarzinoms.

### **4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand**

Karzinogenese wird unter anderem durch emotionalen und chronischen Stress gefördert (Adamekova et al., 2003) (Liu et al., 2022) (Thaker et al., 2006), ebenso somatoforme Störungen (Konichezky and Gothelf, 2011).

Die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms sind Alkoholabusus, Tabakkonsum und HPV- Infektionen. Diese Risikofaktoren zeigen auch einen negativen Effekt auf Bruxismus (Thaker et al., 2006, Graham et al., 1977). So knirschen Raucher, Alkoholkonsumenten und Angstpatienten häufiger, als Menschen ohne jenes Konsumverhalten. (Ohayon et al., 2001). Daher sollten weitere Untersuchungen folgen, um einen eindeutigen synergistischen oder kausalen Effekt von somatoformen Störungen und der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen zu untermauern.

Chronisch- mechanische Traumata der oralen Mukosa durch Zähneknirschen, scharfkantige Zähne oder prothetischen Zahnersatz müssen untersucht werden, denn nur wenn es zu Inflammationen kommt, können Plattenepithelkarzinome durch diese mechanische Irritation entstehen (Lazos et al., 2019). Die Untersuchung könnte durch regelmäßige Zahnarztbesuche und Fotodokumentation erfolgen. Das Vorhandensein von Schleimhautveränderungen wie Morsicatio buccarum und Linea alba buccalis ist kein Indiz für eine Entwicklung von oralen Plattenepithelkarzinomen. Die Qualität des Zahnersatzes und die damit verbundene Funktionalität scheint jedoch eine Rolle in der Entstehung von OSCC zu spielen, wobei ein schlecht sitzender oder defekter Zahnersatz einen negativen Effekt zeigt. Die Lokalisierung von mechanischen Irritationen durch Zähne am Zungenrand stimmt mit 60% der Lokalisierungen von OSCC bei Nichtraucher überein (Rosenquist et al., 2005, Gupta et al., 2021).

Bisher wurden somatoforme Störungen („sonstigen somatoformen Störungen im Zusammenhang mit psychogenen Störungen“, wie Knirschen und Schluckbeschwerden, ICD-

10, Code F48.5), und/ oder „nicht näher bezeichnete Verhaltensauffälligkeiten bei körperlichen Störungen und Faktoren“ (ICD-10, Code F59), und/ oder „Schlafbruxismus“ (ICD-10, Code F47.63) und/ oder „andere Schlafstörungen“ (ICD-10, Code F47.8)) nicht als Prädispositionen für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen durch die WHO deklariert (Warnakulasuriya et al., 2021). Der Einfluss rein psychologischer Faktoren und chronisch mechanischer Irritation der Mundschleimhaut ist umstritten. Nach Handschel et al. wünschen sich Patient\*innen eine psychologische Begleitung bei Kopf- und Halstumor Therapien. Dadurch kann die „Quality of Life“ der Patient\*innen während und nach therapeutischer Maßnahmen deutlich verbessert werden (Handschel et al., 2013). So könnte eine regelmäßige Untersuchung zum Bedarf an Psychotherapie bei OSCC-Patient\*innen sinnvoll sein (Wang et al., 2021).

Die Nutzung und Effektivität von Gesundheits-Applikationen muss weiter untersucht werden. Applikationen mit Techniken zur Änderung von Verhaltensmustern sind effektiver als Applikationen, ohne diese Techniken (Higgins, 2016). Im Allgemeinen wurde von Lee et al. herausgefunden, dass Patient\*innen, welche zur Verbesserung ihrer Ernährung, zu Verhaltensänderungen oder Verbesserung ihres Gesundheitszustandes Apps benutzen, ein besseres Outcome zeigten, als Patient\*innen ohne Applikationen (Lee et al., 2018). Nach Entwicklung von der beschriebenen Web-Applikation sollte eine Studie folgen, um herauszufinden, wie die Frequenz der Nutzung der App ist und ob die App einen Einfluss auf Verhaltensmuster und Reduktion somatoformer Störungen hat.

#### **4.4 Stärken und Schwächen der Studie**

Die Datenbank ermöglicht einen internationalen Austausch von Patientendaten. So können statistische Analysen vieler Erkrankungen durchgeführt werden.

Limitierend ist, dass keine genauen Ausführungen über die verwendeten diagnostischen Mittel vorliegen. So ist zwar eine statistische Auswertung möglich, jedoch stehen noch Fragen offen, besonders in Bezug auf somatoforme Störungen, wie zum Beispiel Bruxismus und Schlafstörungen, aber auch in Bezug auf das Konsumverhalten von Alkohol und Tabak. Außerdem wurde statistisch gesehen eine Signifikanz im Zusammenhang von somatoformen Störungen und Plattenepithelkarzinomen festgestellt.

Das Matching beruht unter anderem auf den Kriterien Rauchen und Alkoholkonsum. Hierfür liegen jedoch keine Definitionen vor, sodass quantitative und qualitative Messgrößen

fehlen, um den Tabak- und Alkoholkonsum einzuordnen. Darüber hinaus wurden HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome nicht berücksichtigt (Kreimer et al., 2005).

Eine Lokalisierung der Tumoren und ein Zusammenhang mit mechanischen Reizen wurde in der Erhebung nicht erläutert. Nur Läsionen am Zungenrand, auf der Wangenmucosa und an den Lippen deuten auf Traumata durch Bruxismus hin (Gupta et al., 2021). Daher können mechanische Irritationen durch Knirschen als Ursache für die Entwicklung von OSCC nicht ein- oder ausgeschlossen werden. Bei weiteren Untersuchungen sollte die Tumorlokalisierung berücksichtigt werden.

#### **4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung**

Zukünftig sollte genauer definiert werden, welche Diagnosen mit welchen Hilfsmitteln gestellt wurden. So können die Datenbanken erweitert und präzisiert werden. Außerdem können Patient\*innen intensiver über Stress aufgeklärt werden und welche Auswirkungen oder Frühanzeichen einem Arzt mitgeteilt werden sollen. Stressskalen in Anamnesebögen können hierbei nützlich sein. Als Schlussfolgerung sollten Patient\*innen psychologisch begleitet werden, um Einschränkungen des Therapieerfolgs von OSCC zu reduzieren und Therapien somatoformer Störungen zu fördern.

Die Web-Applikation sollte bis zur Marktreife entwickelt werden. Dann sollte eine Studie über Nutzerfreundlichkeit, Compliance, Verbesserungen von Verhaltensmustern, Akzeptanz und Effektivität für Nutzer, den Nutzen für begleitende Ärzte und den Nutzen für interdisziplinäre Kommunikation folgen.

Die Web-Applikation könnte in den Praxisalltag integriert werden, um Untersuchungen effizient zu gestalten, da ein schneller Überblick über die Beschwerden der Patienten, das Stresslevel, Schmerzskalen und Lokalisationen von Verspannungen und/oder Schmerzen auf einen Blick zusammengefasst sind. Die einfache Zugänglichkeit für digitale Gesundheitsanwendungen zeigt ein großes Potential, viele Patienten im Alltag therapeutisch zu unterstützen und hilft Ärzt\*innen bei Aufklärungen bezüglich CMD und Therapiemaßnahmen wie Schienen. Die konzipierte digitale Gesundheitsanwendung konnte bisher noch nicht umgesetzt werden. Nach erfolgter Umsetzung prüft das BfArM, ob die Web-Applikation als zertifiziertes Medizinprodukt zugelassen wird.



## 5. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse führen zur Erkenntnis, dass ein Zusammenhang zwischen somatoformen Störungen und Plattenepithelkarzinomen besteht. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um die kausalen Zusammenhänge zu prüfen. In der vorliegenden Untersuchung bestehen Limitationen. Chronisch-mechanische Irritationen der Mundschleimhaut sollten als weitere Co-Faktoren untersucht werden, um unsere Hypothese zu verifizieren.

Somatoforme Störungen können zukünftig in präventiven Untersuchungen mit einbezogen und begleitend therapiert werden.

In der Medizin können digitale Gesundheitsanwendungen viele Menschen erreichen und einen wesentlichen therapeutischen Beitrag leisten. Gleichzeitig können hohe Aufwendungen für Aufklärungsgespräche und/ oder analytische Untersuchungen reduziert werden. Der therapeutische, analytische und diagnostische Nutzen der Web-Applikation kann erst nach Entwicklung der Applikation geprüft werden.

## Literaturverzeichnis

- (BFARM), B. F. A. U. M. 2022. DiGA Leitfaden für das Fast-Track-Verfahren für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) nach §139e SGB V.
- ADAMEKOVA, E., MARKOVA, M., KUBATKA, P., BOJKOVA, B., AHLERS, I. & AHLERSOVA, E. 2003. NMU-induced mammary carcinogenesis in female rats is influenced by repeated psychoemotional stress. *Neoplasma*, 50, 428-32.
- BAE, Y. & PARK, Y. 2013. The Effect of Relaxation Exercises for the Masticator Muscles on Temporomandibular Joint Dysfunction (TMD). *J Phys Ther Sci*, 25, 583-6.
- BEDDIS, H., PEMBERTON, M. & DAVIES, S. 2018. Sleep bruxism: an overview for clinicians. *Br Dent J*, 225, 497-501.
- BRUSNIAK, K., ARNDT, H. M., FEISST, M., HASSDENTEUFEL, K., MATTHIES, L. M., DEUTSCH, T. M., HUDALLA, H., ABELE, H., WALLWIENER, M. & WALLWIENER, S. 2020. Challenges in Acceptance and Compliance in Digital Health Assessments During Pregnancy: Prospective Cohort Study. *JMIR Mhealth Uhealth*, 8, e17377.
- CANALES, G. T., GUARDA-NARDINI, L., RIZZATTI-BARBOSA, C. M., CONTI, P. C. R. & MANFREDINI, D. 2019. Distribution of depression, somatization and pain-related impairment in patients with chronic temporomandibular disorders. *J Appl Oral Sci*, 27, e20180210.
- CHOUDHARI, S. K., CHAUDHARY, M., GADBAIL, A. R., SHARMA, A. & TEKADE, S. 2014. Oxidative and antioxidative mechanisms in oral cancer and precancer: a review. *Oral Oncol*, 50, 10-8.
- DE SIQUEIRA, S., DE SIQUEIRA, J. T. T. & TEIXEIRA, M. J. 2021. Association between craniofacial pain complaints, somatoform symptoms and chronic diseases. *Arch Oral Biol*, 122, 104892.
- DUNPHY, L., PENNA, M. & EL-KAFSI, J. 2019. Somatic symptom disorder: a diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep*, 12.
- E.V., I. D. 2022. *D21-Digital-Index 2022/2023 Jährliches Lagebild zur digitalen Gesellschaft* [Online]. Initiative D21 e.V. Available: [https://initiated21.de/app/uploads/2023/02/d21\\_digital\\_index\\_2022\\_2023.pdf#page=12](https://initiated21.de/app/uploads/2023/02/d21_digital_index_2022_2023.pdf#page=12) [Accessed 13.03.2023 2022].
- FELLER, L., CHANDRAN, R., KHAMMISSA, R. A., MEYEROV, R. & LEMMER, J. 2013. Alcohol and oral squamous cell carcinoma. *SADJ*, 68, 176-80.
- GANDINI, S., BOTTERI, E., IODICE, S., BONIOL, M., LOWENFELS, A. B., MAISONNEUVE, P. & BOYLE, P. 2008. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 122, 155-64.
- GAUER, R. L. & SEMIDEY, M. J. 2015. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician*, 91, 378-86.
- GESUNDHEIT, B. F. 2023. *Das E-Rezept startet!* [Online]. Bundesministerium für Gesundheit: Bundesministerium für Gesundheit. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/e-rezept.html> [Accessed 13.03.2023 2023].
- GONZALEZ-GARCIA, R., NAVAL-GIAS, L., SASTRE-PEREZ, J., RODRIGUEZ-CAMPO, F. J., MUNOZ-GUERRA, M. F., USANDIZAGA, J. L. & DIAZ-GONZALEZ, F. J. 2007. Contralateral lymph neck node metastasis of primary squamous cell carcinoma of the tongue: a retrospective analytic study of 203 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36, 507-13.

- GRAHAM, S., DAYAL, H., ROHRER, T., SWANSON, M., SULTZ, H., SHEDD, D. & FISCHMAN, S. 1977. Dentition, diet, tobacco, and alcohol in the epidemiology of oral cancer. *J Natl Cancer Inst*, 59, 1611-8.
- GUPTA, A. A., KHEUR, S., VARADARAJAN, S., PARVEEN, S., DEWAN, H., ALHAZMI, Y. A., RAJ, T. A., TESTARELLI, L. & PATIL, S. 2021. Chronic mechanical irritation and oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Bosn J Basic Med Sci*, 21, 647-658.
- HANDSCHEL, J., NAUJOKS, C., HOFER, M. & KRUSKEMPER, G. 2013. Psychological aspects affect quality of life in patients with oral squamous cell carcinomas. *Psychooncology*, 22, 677-82.
- HECHT, S. S. 2003. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*, 3, 733-44.
- HEYM, M., HEILAND, M., PREISSNER, R., HUEBEL, C., NAHLES, S., SCHMIDT-WESTHAUSEN, A. M., PREISSNER, S. & HERTEL, M. 2022. The risk of oral squamous cell carcinoma in patients with and without somatoform disorders including bruxism: A retrospective evaluation of 309,278 individuals. *Front Oncol*, 12, 1080492.
- HIGGINS, J. P. 2016. Smartphone Applications for Patients' Health and Fitness. *Am J Med*, 129, 11-9.
- JIMENEZ-SILVA, A., PENA-DURAN, C., TOBAR-REYES, J. & FRUGONE-ZAMBRA, R. 2017. Sleep and awake bruxism in adults and its relationship with temporomandibular disorders: A systematic review from 2003 to 2014. *Acta Odontol Scand*, 75, 36-58.
- JOHNSON, D. E., BURTNESSE, B., LEEMANS, C. R., LUI, V. W. Y., BAUMAN, J. E. & GRANDIS, J. R. 2020. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 6, 92.
- KAPFFHAMMER, H. P. 2008. [Somatoform disorders. Clinical evidence, etiology, pathogenesis, and therapy]. *Nervenarzt*, 79, 99-115; quiz 116-7.
- KARKAZI, F. & OZDEMIR, F. 2020. Temporomandibular Disorders: Fundamental Questions and Answers. *Turk J Orthod*, 33, 246-252.
- KONICHEZKY, A. & GOTHELF, D. 2011. [Somatoform disorders in children and adolescents]. *Harefuah*, 150, 180-4, 203.
- KREIMER, A. R., CLIFFORD, G. M., BOYLE, P. & FRANCESCHI, S. 2005. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 467-75.
- KURT, D. S. 2018. *ADDIE Model: Instructional Design* [Online]. Educational Technology. Available: <https://educationaltechnology.net/the-addie-model-instructional-design/> [Accessed 07.03.2023 2023].
- LAFRANCE, W. C., JR. 2009. Somatoform disorders. *Semin Neurol*, 29, 234-46.
- LAHMANN, C., HENNINGSEN, P., NOLL-HUSSONG, M. & DINKEL, A. 2010. [Somatoform disorders]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 60, 227-33; quiz 234.
- LAVIGNE, G. J., KHOURY, S., ABE, S., YAMAGUCHI, T. & RAPHAEL, K. 2008. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *J Oral Rehabil*, 35, 476-94.
- LAZOS, J. P., PANICO, R. L., GILLIGAN, G. M. & PIEMONTE, E. D. 2019. Comment on "'Chronic traumatic ulcer of lateral tongue' - An underestimated 'oral potentially malignant disorder'?". *Oral Oncol*, 89, 155-156.
- LAZOS, J. P., PIEMONTE, E. D., LANFRANCHI, H. E. & BRUNOTTO, M. N. 2017. Characterization of Chronic Mechanical Irritation in Oral Cancer. *Int J Dent*, 2017, 6784526.
- LEE, M., LEE, H., KIM, Y., KIM, J., CHO, M., JANG, J. & JANG, H. 2018. Mobile App-Based Health Promotion Programs: A Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*, 15.

- LIST, T. & JENSEN, R. H. 2017. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia*, 37, 692-704.
- LITT, M. D., SHAFER, D. M. & KREUTZER, D. L. 2010. Brief cognitive-behavioral treatment for TMD pain: long-term outcomes and moderators of treatment. *Pain*, 151, 110-116.
- LIU, Y., TIAN, S., NING, B., HUANG, T., LI, Y. & WEI, Y. 2022. Stress and cancer: The mechanisms of immune dysregulation and management. *Front Immunol*, 13, 1032294.
- MARTIN, A., RAUH, E., FICHTER, M. & RIEF, W. 2007. A one-session treatment for patients suffering from medically unexplained symptoms in primary care: a randomized clinical trial. *Psychosomatics*, 48, 294-303.
- MIYAWAKI, S., TANIMOTO, Y., ARAKI, Y., KATAYAMA, A., FUJII, A. & TAKANO-YAMAMOTO, T. 2003. Association between nocturnal bruxism and gastroesophageal reflux. *Sleep*, 26, 888-92.
- NIH. 2022. *Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer* [Online]. National Cancer Institute. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html> [Accessed 13.03.2023 2022].
- OHAYON, M. M., LI, K. K. & GUILLEMINAULT, C. 2001. Risk factors for sleep bruxism in the general population. *Chest*, 119, 53-61.
- REISSMANN, D. R., JOHN, M. T., AIGNER, A., SCHON, G., SIERWALD, I. & SCHIFFMAN, E. L. 2017. Interaction Between Awake and Sleep Bruxism Is Associated with Increased Presence of Painful Temporomandibular Disorder. *J Oral Facial Pain Headache*, 31, 299-305.
- ROSENQUIST, K., WENNERBERG, J., SCHILDT, E. B., BLADSTROM, A., GORAN HANSSON, B. & ANDERSSON, G. 2005. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol*, 125, 1327-36.
- SAEIDNIA, H. R., KOZAK, M., AUSLOOS, M., HERTELIU, C., MOHAMMADZADEH, Z., GHORBI, A., KARAJIZADEH, M. & HASSANZADEH, M. 2022. Development of a Mobile App for Self-Care Against COVID-19 Using the Analysis, Design, Development, Implementation, and Evaluation (ADDIE) Model: Methodological Study. *JMIR Form Res*, 6, e39718.
- SASAHIRA, T. & KIRITA, T. 2018. Hallmarks of Cancer-Related Newly Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*, 19.
- SHEDDEN MORA, M., WEBER, D., BORKOWSKI, S. & RIEF, W. 2012. Nocturnal masseter muscle activity is related to symptoms and somatization in temporomandibular disorders. *J Psychosom Res*, 73, 307-12.
- SINGHVI, H. R., MALIK, A. & CHATURVEDI, P. 2017. The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 38, 44-50.
- SMITH, M. T., WICKWIRE, E. M., GRACE, E. G., EDWARDS, R. R., BUENAVER, L. F., PETERSON, S., KLICK, B. & HAYTHORNTHWAITE, J. A. 2009. Sleep disorders and their association with laboratory pain sensitivity in temporomandibular joint disorder. *Sleep*, 32, 779-90.
- THAKER, P. H., HAN, L. Y., KAMAT, A. A., AREVALO, J. M., TAKAHASHI, R., LU, C., JENNINGS, N. B., ARMAIZ-PENA, G., BANKSON, J. A., RAVOORI, M., MERRITT, W. M., LIN, Y. G., MANGALA, L. S., KIM, T. J., COLEMAN, R. L., LANDEN, C. N., LI, Y., FELIX, E., SANGUINO, A. M., NEWMAN, R. A., LLOYD, M., GERSHENSON, D. M., KUNDRU, V., LOPEZ-BERESTEIN, G., LUTGENDORF, S. K., COLE, S. W. & SOOD, A. K. 2006. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med*, 12, 939-44.
- TOPALOGLU, U. & PALCHUK, M. B. 2018. Using a Federated Network of Real-World Data to Optimize Clinical Trials Operations. *JCO Clin Cancer Inform*, 2, 1-10.

- TRINETX. 2023. *TriNetX* [Online]. Available: <https://trinetx.com/real-world-data/> [Accessed 13.03.2023 2023].
- WALLER, E. & SCHEIDT, C. E. 2006. Somatoform disorders as disorders of affect regulation: a development perspective. *Int Rev Psychiatry*, 18, 13-24.
- WANG, Y., GAO, Y., YUAN, L., ZHANG, J. & WANG, R. 2021. Psychological needs and associated factors among perioperative patients with oral cancer. *Oral Oncol*, 123, 105615.
- WARNAKULASURIYA, S., KUJAN, O., AGUIRRE-URIZAR, J. M., BAGAN, J. V., GONZALEZ-MOLES, M. A., KERR, A. R., LODI, G., MELLO, F. W., MONTEIRO, L., OGDEN, G. R., SLOAN, P. & JOHNSON, N. W. 2021. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*, 27, 1862-1880.
- WEBER, S. & HEITMANN, K. U. 2021. [Interoperability in healthcare: also prescribed for digital health applications (DiGA)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 64, 1262-1268.
- WIECKIEWICZ, M., BOENING, K., WILAND, P., SHIAU, Y. Y. & PARADOWSKA-STOLARZ, A. 2015. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *J Headache Pain*, 16, 106.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marlene Lucia Frieda Heym, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Präventive digitale Behandlung somatoformer Störungen und der Einfluss somatoformer Störungen auf die Entstehung von oralen Plattenepithelkarzinomen/ Preventive digital therapy for somatoform disorders and the impact of somatoform disorders on developing oral squamous cell carcinoma] 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

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Marlene Heym hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Marlene Heym**, Max Heiland, Robert Preißner, Christopher Huebel, Susanne Nahles, Andrea Maria Schmidt- Westhausen, Saskia Preissner, Moritz Hertel: The Risk of oral squamous cell carcinoma in patients with and without somatoform disorders including bruxism: A retrospective evaluation of 309,278 individuals. *Frontiers in Oncology*, 2023

Beitrag im Einzelnen:

In Gesprächen mit Prof. Dr. Saskia Preissner entstand die Idee zu dieser wissenschaftlichen Arbeit. Es folgte eine intensive Literaturrecherche zu den Themen CMD und DiGA. Für das Thema CMD besuchte ich diverse Fortbildungen, um mein Wissen zu vertiefen und praktisch besser anwenden zu können. Wir entwickelten gemeinsam ein Konzept für die Durchführung dieser retrospektiven Studie, sowie die Rahmenbedingungen für die Erstellung einer Web-Applikation. Dafür legten wir gemeinsam die Parameter für die Kohorten und das Matching fest. Für das Konzept der Web-Applikation nutzte ich die Plattform „miro“, um selbst alle Flussdiagramme, Mind Maps und Smartphoneoberflächen zu gestalten. Daraus entnahm ich die Abbildungen 3- 8. An den wöchentlichen Meetings zur Web-Applikation nahm ich teil und stellte die Konzepte den Kolleg\*innen aus Medizin und Informatik vor. Ich arbeitete an der Erstellung des ersten Manuskriptentwurfs mit. Ich half bei den Überarbeitungen vor und nach dem Review-Prozess. Die Überarbeitungen erfolgten in enger Zusammenarbeit mit allen Ko-Autor\*innen. Die Abbildungen 1 und 2 und die Tabelle 2 erstellte ich zusammen mit Prof. Dr. Saskia Preißner und den Ko-Autor\*innen.

Tabelle 1 erstellte ich als Übersicht aller verwendeten ICD-10 Codes.

---

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

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2021 Selected Editions: SCIE,SSCI

Selected Categories: "ONCOLOGY" Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 246 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	CA-A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS	61,124	286.130	0.09703
2	NATURE REVIEWS CANCER	66,699	69.800	0.05330
3	Nature Reviews Clinical Oncology	22,751	65.011	0.04148
4	LANCET ONCOLOGY	79,244	54.433	0.13790
5	ANNALS OF ONCOLOGY	68,844	51.769	0.11379
6	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	195,709	50.717	0.24244
7	Molecular Cancer	32,250	41.444	0.03386
8	CANCER CELL	57,294	38.585	0.07359
9	Cancer Discovery	31,182	38.272	0.06475
10	JAMA Oncology	27,216	33.006	0.08103
11	Nature Cancer	2,315	23.177	0.00816
12	Journal of Hematology & Oncology	15,318	23.168	0.02209
13	Journal of Thoracic Oncology	27,842	20.121	0.03995
14	Trends in Cancer	6,389	19.161	0.01397
15	SEMINARS IN CANCER BIOLOGY	14,777	17.012	0.01217
16	Cancer Communications	2,334	15.283	0.00391
17	CLINICAL CANCER RESEARCH	115,272	13.801	0.11972
18	CANCER TREATMENT REVIEWS	12,869	13.608	0.01455



19	Annual Review of Cancer Biology-Series	1,098	13.340	0.00327
20	CANCER RESEARCH	161,957	13.312	0.09051
21	NEURO-ONCOLOGY	20,825	13.029	0.02439

<b>Rank</b>	<b>Full Journal Title</b>	<b>Total Cites</b>	<b>Journal Impact Factor</b>	<b>Eigenfaktor</b>
22	LEUKEMIA	37,644	12.883	0.05281
23	Journal of the National Comprehensive Cancer Network	11,409	12.693	0.02340
24	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	21,000	12.658	0.02369
25	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	17,971	12.469	0.03889
26	Liver Cancer	2,266	12.430	0.00279
27	Cancer Immunology Research	13,374	12.020	0.02275
28	JNCI-Journal of the National Cancer Institute	42,351	11.816	0.03266
29	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-REVIEWS ON CANCER	8,255	11.414	0.00673
30	npj Precision Oncology	1,529	10.092	0.00306
31	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER	42,283	10.002	0.04364
32	Frontiers of Medicine	3,310	9.927	0.00495
33	JOURNAL OF PATHOLOGY	23,413	9.883	0.01467
34	Blood Cancer Journal	5,662	9.812	0.01211
35	CANCER LETTERS	45,756	9.756	0.03380
36	CANCER AND METASTASIS REVIEWS	8,658	9.237	0.00541
37	BRITISH JOURNAL OF CANCER	57,544	9.075	0.03668
38	ONCOGENE	81,646	8.756	0.05014

39	Biomarker Research	1,811	8.633	0.00231
40	Experimental Hematology & Oncology	1,325	8.593	0.00159
41	Clinical and Translational Medicine	3,641	8.554	0.00433
42	JACC: CardioOncology	614	8.422	0.00197
43	BREAST CANCER RESEARCH	14,509	8.408	0.01230

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
44	European Urology Oncology	2,263	8.208	0.00571
45	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	53,680	8.013	0.03572
46	Cancer Nanotechnology	755	7.917	0.00059
47	BIODRUGS	3,113	7.744	0.00409
48	Oncolmmunology	16,984	7.723	0.02608
49	Gastric Cancer	8,180	7.701	0.01146
50	npj Breast Cancer	1,825	7.519	0.00534
51	Molecular Oncology	10,088	7.449	0.01098
52	INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER	63,848	7.316	0.04705
53	Clinical Epigenetics	7,035	7.259	0.01153
54	CELLULAR ONCOLOGY	3,031	7.051	0.00296
55	CANCER	80,797	6.921	0.05721
56	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	25,363	6.901	0.02575
57	ESMO Open	3,418	6.883	0.00811
58	CANCER IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY	13,535	6.630	0.01220
59	CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY HEMATOLOGY	12,063	6.625	0.01274

60	Cancers	56,338	6.575	0.07275
61	Oncogenesis	4,572	6.524	0.00664
62	CANCER SCIENCE	21,270	6.518	0.02009
63	Cancer Cell International	11,032	6.429	0.01119
64	MOLECULAR CANCER RESEARCH	12,521	6.333	0.01158
65	Molecular Therapy-Oncolytics	2,599	6.311	0.00406

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
66	NEOPLASIA	10,164	6.218	0.00671
67	LUNG CANCER	16,814	6.081	0.01736
68	MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS	24,911	6.009	0.02006
69	ORAL ONCOLOGY	15,089	5.972	0.01498
70	Current Oncology Reports	4,214	5.945	0.00673
71	American Journal of Cancer Research	9,438	5.942	0.01066
72	ENDOCRINE-RELATED CANCER	8,931	5.900	0.00732
73	INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY	22,192	5.884	0.01410
74	CANCER GENE THERAPY	4,649	5.854	0.00320
75	STEM CELLS	23,222	5.845	0.01184
76	ONCOLOGIST	18,814	5.837	0.02482
77	Advances in Cancer Research	3,514	5.767	0.00224
78	Frontiers in Oncology	43,416	5.738	0.05962
79	CANCER IMAGING	2,779	5.605	0.00303
80	Therapeutic Advances in Medical Oncology	4,034	5.485	0.00622



---

81	JCO Precision Oncology	3,366	5.479	0.01188
82	PROSTATE CANCER AND PROSTATIC DISEASES	3,875	5.455	0.00583
83	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	3,100	5.421	0.00302
84	SEMINARS IN ONCOLOGY	5,860	5.385	0.00334
85	Cancer Biology & Medicine	2,700	5.347	0.00315
86	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	31,104	5.304	0.02524
87	BONE MARROW TRANS-PLANTATION	16,828	5.174	0.01411
88	Cancer & Metabolism	1,394	5.146	0.00141

# Druckexemplar der Publikation



TYPE Original Research  
 PUBLISHED 09 January 2023  
 DOI 10.3389/fonc.2022.1080492



## OPEN ACCESS

EDITED BY  
 Kishore Chaudhry, Roseman University  
 of Health Sciences, United States

REVIEWED BY  
 Angela Pia Gazzolla,  
 University of Foggia, Italy  
 Rita De Berardinis,  
 European Institute of Oncology  
 (IEO), Italy

\*CORRESPONDENCE  
 Saskia Preissner  
 ✉ saskia.preissner@charite.de

†These authors have contributed  
 equally to this work

SPECIALTY SECTION  
 This article was submitted to  
 Head and Neck Cancer,  
 a section of the journal  
 Frontiers in Oncology

RECEIVED 31 October 2022  
 ACCEPTED 22 December 2022  
 PUBLISHED 09 January 2023

CITATION  
 Heym M, Heiland M, Preissner R,  
 Huebel C, Nahles S, Schmidt-  
 Westhausen AM, Preissner S and  
 Hertel M (2023) The risk of oral  
 squamous cell carcinoma in  
 patients with and without  
 somatoform disorders including  
 bruxism: A retrospective evaluation  
 of 309,278 individuals.  
*Front. Oncol.* 12:1080492.  
 doi: 10.3389/fonc.2022.1080492

COPYRIGHT  
 © 2023 Heym, Heiland, Preissner,  
 Huebel, Nahles, Schmidt-  
 Westhausen, Preissner and Hertel. This is an open-  
 access article distributed under the  
 terms of the [Creative Commons  
 Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,  
 distribution or reproduction in other  
 forums is permitted, provided the  
 original author(s) and the copyright  
 owner(s) are credited and that the  
 original publication in this journal is  
 cited, in accordance with accepted  
 academic practice. No use,  
 distribution or reproduction is  
 permitted which does not comply with  
 these terms.

# The risk of oral squamous cell carcinoma in patients with and without somatoform disorders including bruxism: A retrospective evaluation of 309,278 individuals

Marlene Heym<sup>1</sup>, Max Heiland<sup>1</sup>, Robert Preissner<sup>2</sup>,  
 Christopher Huebel<sup>3,4</sup>, Susanne Nahles<sup>1</sup>,  
 Andrea Maria Schmidt-Westhausen<sup>4</sup>, Saskia Preissner<sup>1\*†</sup>  
 and Moritz Hertel<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, <sup>2</sup>Institute of Physiology and Science-Information Technology (IT), Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, <sup>3</sup>Social, Genetic & Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College, London, United Kingdom, <sup>4</sup>National Centre for Register-based Research, Aarhus Business and Social Sciences (BSS), Aarhus University, Aarhus, Denmark, <sup>5</sup>Department of Periodontology, Oral Medicine and Oral Surgery, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

**Background:** The question arises if there is an association of psycho-emotional stress and chronic soft tissue injuries caused by bruxism somatoform disorders with oral squamous cell carcinoma (OSCC).

**Methods:** Patients with and without "somatoform disorders including psychogenic disturbances" (International Classification of Diseases [ICD]-10 code F45.8), and/or "unspecific behavioral syndromes" (F59), and/or "sleep related bruxism" (G47.63), and/or "other sleep disorders" (G47.8) were retrieved from the TriNetX network to gain cohort I. Cohort II was formed by patients without the aforementioned diagnoses, and by matching for age, gender, tobacco use, and alcohol abuse. After defining the primary outcome as "OSCC" (ICD-10 codes C00–C14), a Kaplan-Meier analysis was performed, and risk ratio (RR) and odds ratio (OR) were calculated.

**Results:** After matching, each cohort accounted for 154,639 patients (59.7% females; 40.3% males; mean current age ( $\pm$  standard deviation) = 43.4  $\pm$  24.5 years). Among cohorts I and II, 907 and 763 patients, respectively, were diagnosed with OSCC within 5 years (risk of OSCC = 0.6% and 0.5%),

whereby the risk difference was significant ( $p < 0.001$ ; Log-Rank test). RR and OR were 1.19 (95% confidence interval (CI), lower = 1.08 and upper = 1.31) and 1.19 (95% CI, 1.08–1.31).

**Conclusions:** Psycho-emotional stress and/or chronic mucosal injuries may play a role in carcinogenesis. However, the results need to be interpreted cautiously due to limitations of the applied approach. It may thus far only be concluded that further research is necessary to investigate hypotheses regarding psychogenic carcinogenesis and tumor formation due to chronic tissue trauma.

#### KEYWORDS

somatoform disorder, bruxism, oral squamous cell carcinoma, oral cancer, OSCC

## Background

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most frequent malignant tumor of the head and neck region (1, 2). The worldwide incidence is over 300,000 per year (1). The risk of both cancer within the oral cavity and the larynx is augmented by tobacco use and alcohol consumption. Oropharyngeal carcinoma was furthermore shown to be related with human papillomavirus (HPV), specifically the subtypes 16 and 32. The underlying mechanisms of cancer development are relatively well understood, based on knowledge about key fundamental cellular alterations and evidence of histopathological progression from epithelial atypia through increasing stages of dysplasia (3, 4). Accordingly, several entities and conditions providing an augmented risk of OSCC have been identified and classified as oral potentially malignant disorders (OPMD) by the World Health Organization (WHO) (5).

Somatoform disorders (including psychogenic disturbances [International Classification of Diseases 10 [ICD-10] code F45.8]) are mental or physical disturbances which lack an organic basis. They can present as either dissociation (with impaired memory, consciousness and self-identity) or disturbances with somatization (6). The etiopathogenesis of somatoform disorders may be characterized as extremely complex as it includes genetic, neurological, neurophysiological, psychophysiological, endocrinological, perceptive, as well as cognitive aspects, and social learning, knowledge of illness, public conceptualization of illness, negative life events, chronic psychosocial stress, reduced coping skills, lacking supporting systems, systems of social reinforcement, coexistence/comorbidity of psychiatric disorders, traumapsychology, and psychodynamics play a potential role (7).

**Abbreviations:** HCO, health care organization; HPV, human papillomavirus; ICD-10, International Classification of Diseases 10; OPMD, oral potential premalignant disorder; OR, odds ratio; OSC, Oral squamous cell carcinoma; RR, risk ratio; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; WHO, World Health Organization.

In that context behavioral syndromes associated with psychological disturbances and physical factors (F59) are correlated behaviors expressed within a given behavioral context, e.g., autoaggressiveness (8). Sleep related bruxism (G47.63) as a specific somatoform disorder is defined as grinding of teeth due to uncontrolled activity of certain masticatory muscles during sleep (9). It is considered as a sleep-related movement disorder with a multifactorial etiology including psychological causes (10). Together with other sleep disorders (G47.8) bruxism was shown to correlate with an impaired (oral) health-related quality of life (11, 12). Furthermore, epidemiological as well as experimental studies provide evidence for psycho-emotional stress playing a relevant role in carcinogenesis (13–18). Chronic emotional distress was shown to increase the release of stress hormones and endogenous mutagens, such as reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS), which in turn can damage deoxyribonucleic acid (DNA) and alter immune function. Hence, psycho-emotional stress seems to be capable of activating key mechanisms of carcinogenesis, which can be conflated as psychogenic carcinogenesis hypothesis (19). Emotional distress activating the hypothalamus-pituitary-adrenalin axis, as well as the sympathetic nervous system, was furthermore suspected to aid in the progression of oral cancer (20).

Despite being related with psycho-emotional stress, bruxism was discussed as contributing to oral cancer through chronic soft tissue injuries triggering the carcinogenesis process (21, 22). Evidence was reported that chronic trauma of the oral mucosa is associated with an increased frequency of OPMDs and OSCC (23). Despite having been found to potentially mimic malignant lesions, oral self-mutilation has not yet been proven to contribute to OSCC (24). Even though bruxism is known to cause hyperkeratosis of the mucous membranes it must be emphasized that this is not a criterion for dysplasia, at least not in the case of the buccal mucosa where respective lesions are most found. Accordingly, bruxism is not classified as OPMD according to the WHO (5).

The aim of the present study was to investigate the risk of developing OSCC in subjects suffering from somatoform

disorders, including psychogenic disturbances (e.g., bruxism and dysphagia), and/or unspecific behavioral syndromes associated with psychological disturbances and physical factors, and/or sleep-related bruxism, and/or other sleep disorders in comparison with individuals without the respective diagnoses. Even though somatoform disorders, including psychogenic disturbances, are not classified as predisposing factors for oral cancer (5), it was hypothesized that the risk of OSCC was higher in patients with the aforementioned diseases than in subjects without somatoform disorders.

The TriNetX Global Health Research Network (TriNetX, Cambridge, Massachusetts, USA) was selected to gain data on the subject, as it provides access to a significant number of medical records from more than 67 health care organizations (HCOs) in 11 countries. TriNetX is a so-called real-world database. Its intent is to bring together HCOs, contract research institutes, and pharmaceutical companies to collect and exchange longitudinal clinical data and to provide state-of-the-art statistical analytics. By January 2022, TriNetX had collated electronic medical records of more than 250 million individuals. The network has previously been used to research medical topics of global importance, including the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic (25, 26).

## Patients and methods

### Data acquisition, inclusion and exclusion criteria, allocation, and matching

The TriNetX database was searched for individuals who visited the HCO for “inpatient encounter”, and who met the index event in terms of having been diagnosed with either “somatoform disorders including psychogenic disturbances” (e.g., bruxism and dysphagia; ICD-10 code F45.8), and/or “unspecific behavioral syndromes associated with psychological disturbances and physical factors” (ICD-10 code F59), and/or “sleep related bruxism” (ICD-10 code G47.63), and/or “other sleep disorders” (G47.8) based on the ICD-10. Only medical records which covered at least five years of follow-up were included. Furthermore, the eligibility period was limited to the past 20 years from the access date. Thus, older records were excluded from the analysis. The obtained patients were assigned to cohort I (= subjects diagnosed with ICD-10 codes F45.8, and/or F59, and/or G47.63, and/or G47.8 within the past 20 years). Cohort II was formed by retrieving individuals from the database who had not been diagnosed with ICD-10 codes F45.8, and/or F59, and/or G47.63, and/or G47.8 within the past 20 years, and whose medical records covered at least five years of follow-up after visiting the HCO for inpatient encounter. Finally, one-to-one matching for age and gender distribution, as well as tobacco use and alcohol abuse, was performed to mitigate confounder bias *via* the propensity score, and to replicate randomized conditions as closely as possible.

### Data analysis

The primary outcome was defined as “OSCC” (ICD-10 codes C00–C14). Additionally, the time window was set to 5 years after the index event (diagnosis of ICD-10 codes F45.8, and/or F59, and/or G47.63, and/or G47.8 in the case of cohort I and visit of the HCO for inpatient encounter in the case of cohort II). Outcome events were recorded on a daily interval. Subsequently, a Kaplan-Meier survival analysis was performed, and risk ratio (RR) and odds ratio (OR) were determined. Statistical analysis was performed using the Log-Rank test, whereby  $p \leq 0.05$  was defined as significant.

## Results

### Assessment, allocation, and matching

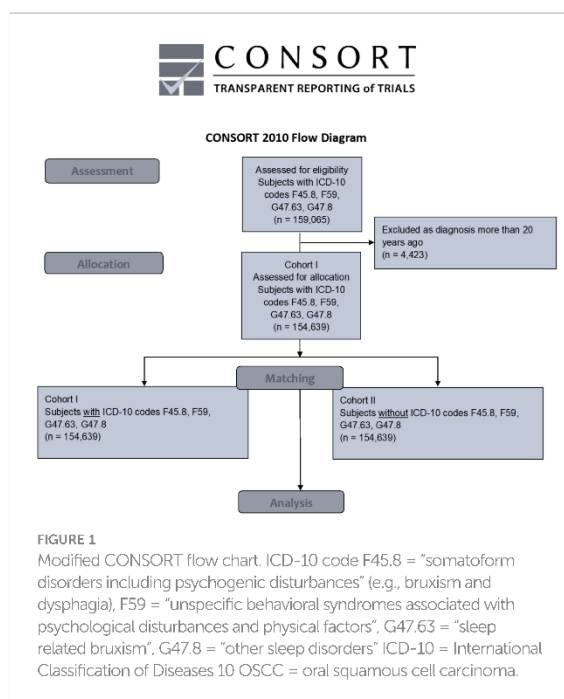
The access date was July 21, 2022. For having met the index event more than 20 years before the access date, 4,423 patients diagnosed with ICD-10 codes F45.8, and/or F59, and/or G47.63, and/or G47.8 were excluded from the analysis. After matching, each cohort accounted for 154,639 individuals (cohort I = females: 92,357 [59.7%]; males: 62,382 [40.3%]; mean current age =  $43.4 \pm 24.5$  years; cohort II = females: 92,358 [59.7%]; males: 62,381 [40.3%]; mean current age =  $43.3 \pm 24.5$  years), as shown in the modified CONSORT diagram (Figure 1) and in Table 1. Age and gender distribution, as well as the frequencies of tobacco smoking and alcohol abuse, did not differ significantly between the cohorts ( $p > 0.05$ ). Propensity score was 0.98. Data were obtained from 55 HCOs.

### Diagnosis of OSCC

Among the cohorts I and II, 907 and 736 subjects, respectively, were diagnosed with OSCC (ICD-10 codes C00–C14). The associated risk of developing oral cancer was 0.6% and 0.5%, respectively, whereby the risk difference was highly significant ( $p < 0.001$ ; Log-Rank test). RR and OR were 1.19 (95% CI, 1.08–1.31) and 1.19 (95% CI, 1.08–1.31), as displayed in Figure 2.

## Discussion

The intent of the study was to assess if the risk of developing OSCC differed between subjects suffering from somatoform disorders, including psychogenic disturbances (e.g., bruxism and dysphagia), and/or unspecific behavioral syndromes associated with psychological disturbances and physical factors, and/or sleep related bruxism, and/or other sleep disorders and individuals without the aforementioned diagnoses. It was assumed that the risk of OSCC was higher in patients with somatoform disorders than in subjects without the respective disturbances. The hypothesis was confirmed, so far.



Within a five-year time window individuals with somatoform disorders revealed an augmented risk of developing OSCC compared to subjects without psychogenic disturbances. Even though the underlying risk difference was found to be only 0.1%, statistical testing revealed a high significance ( $p < 0.001$ ). OR and RR were both 1.19, whereby the obtained confidence intervals substantiate the consistency of the obtained results.

Somatoform disorders, including psychogenic disturbances, are related with psycho-emotional distress, which in turn was suspected to potentially contribute to carcinogenesis (13–17, 27). Furthermore, bruxism may promote cancer development through chronic mechanical injuries of certain parts of the oral mucosa (21, 22). Both mechanisms may have led to the obtained results by contributing to OSCC in cohort I. Despite these considerations that led to the aforementioned assumption, it has to be emphasized that the WHO does not classify "somatoform disorders including psychogenic disturbances" (e.g., bruxism and dysphagia; ICD-10 code F45.8), "unspecific behavioral syndromes associated with psychological disturbances and physical factors" (F59), "sleep related bruxism" (G47.63), nor "other sleep disorders" (G47.8) as predisposing factors for oral cancer (5). Furthermore, the concepts of psychogenic carcinogenesis, as well as cancer development through chronic mechanical trauma, are controversial discussions. Both ideas might be best characterized as hypotheses, even though there is certain supportive evidence. However, the impact of somatoform disorders including bruxism on the risk of oral cancer has not yet been addressed in the recent literature. Basically, the aforementioned disorders are not classified as risk factors for OSCC due to limited evidence. Thus far, the retrieved results support the underlying assumptions, and may encourage future research on the topic. Nevertheless, the obtained results need to be interpreted cautiously.

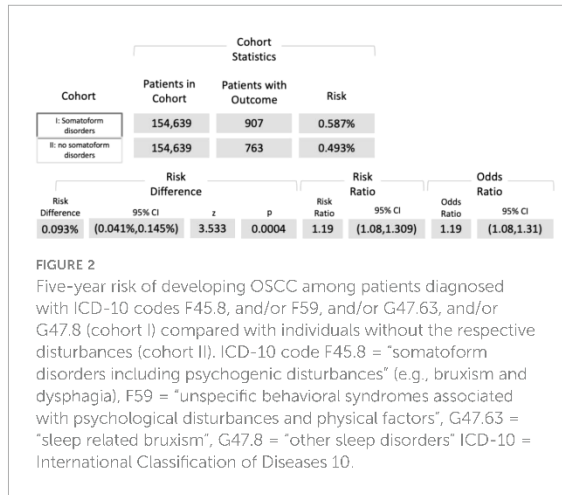
Another potential focus of further studies could be frequent screening of patients suffering from OSCC for the necessity of psycho-oncological treatment, as only in a minority of subjects is cancer therapy accompanied by psychological treatment (28). Regarding the presented results, it might be further hypothesized that supportive psychotherapy improves patient outcomes.

**TABLE 1** Characteristics of the cohorts I (individuals with ICD-10 codes F45.8, and/or F59, and/or G47.63, and/or G47.8) and II (subjects without the respective diagnoses) before and after matching for age and gender, as well as tobacco use and alcohol abuse.

Patients (n)	Before matching				After matching			
	Cohort I	Cohort II	p-value	Standardized mean difference	Cohort I	Cohort II	p-value	Standardized mean difference
Total	154,642	16,956,753			154,639	154,639		
Males	62,282 (40.3%)	7,479,263 (45.1%)			62,282 (40.3%)	62,281 (40.3%)		
Females	92,360 (59.7%)	9,477,490 (55.9%)	< 0.001	0.078	92,357 (59.7%)	95,358 (59.7%)	< 0.001	0.99
Mean age	43.4	45.7	< 0.001	0.098	43.3	43.3	< 0.001	1.0
Standard deviation	24.5	24.4			24.5	24.5		
Tobacco use	26,619 (17.2%)	530,511 (3.1%)	< 0.001	0.479	26,616 (17.2%)	26,616 (17.2%)	< 0.001	0.99
Alcohol abuse	5,435 (3.5%)	96,736 (0.6%)	< 0.001	0.21	5,432 (3.5%)	5,432 (3.5%)	< 0.001	0.93

ICD-10 code F45.8 = "somatoform disorders including psychogenic disturbances" (e.g., bruxism and dysphagia), F59 = "unspecific behavioral syndromes associated with psychological disturbances and physical factors", G47.63 = "sleep related bruxism", G47.8 = "other sleep disorders" ICD-10 = International Classification of Diseases.





## Study limitations

Alongside the applied method comes specific limitations that need to be addressed regarding the obtained results. As no detailed data on tobacco use (pack-years), alcohol abuse (consumed alcohol units), and HPV status were available, a certain risk of confounder bias should be considered. Distribution differences tend to be leveled-out to a certain extent in large cohorts, and by matching. However, the proportion of heavy smokers and heavy alcohol consumers could have been larger among the patients with somatoform disorders than among the individuals without the respective disorders. This might have led to a higher risk of OSCC within cohort I. Ohayon et al. (2001) found that sleep bruxism was more frequently found among smokers (OR = 1.3) and heavy alcohol drinkers (OR = 1.8), but also in subjects with a highly stressful life (OR = 1.3) and those with anxiety (OR = 1.3). These findings suggest that different variables might have an influence on the researched question, but these factors may also act as confounders, as expressed above. Future studies may apply a prospective approach to involve data especially on smoking behavior, alcohol consumption, HPV status, but also on stress levels. Furthermore, the exact tumor localization could not be retrieved from the database. A relation with mechanical alteration of the mucous membranes therefore remains uncertain, as bruxism is capable of causing trauma to the buccal mucosa, the tongue, and the lips. OSCC of other localizations can clearly not be directly attributed to bruxism.

## Clinical relevance

It can thus far be concluded that the retrieved results indicate an augmented risk of OSCC among patients with certain somatoform disorders, including bruxism. The findings need

to be interpreted cautiously regarding the limitations discussed above. At a minimum, the harvested data support the hypotheses of psychogenic carcinogenesis as well as tumor development based on chronic mechanical traumatization. This might encourage further research. If the presented results could be confirmed in the future, somatically-focused cancer therapy may be supplemented with approaches focusing on psychogenically-induced carcinogenesis. Furthermore, preventive strategies may imply diagnosis and therapy of somatoform disorders.

## Data availability statement

The datasets used and analyzed can be retrieved from the TriNetX network (<https://trinetx.com>). If no access is available, the datasets can be retrieved from the corresponding author based on reasonable request.

## Ethics statement

Ethical review and approval was not required for the study on human participants in accordance with the local legislation and institutional requirements. Written informed consent from the [patients/ participants OR patients/participants legal guardian/next of kin] was not required to participate in this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

## Author contributions

Conceptualization: SP, MarH. Methodology: SP, RP, MorH. Software: SP, RP. Validation: MarH, MaxH, SN, CH, AS-W, MorH. Data curation: SP, RP, MarH, MorH. Writing original draft: MarH, SP, MorH. Writing, Review, Editing: MaxH, RP, CH, SN, AS-W. Visualization: RP, SP, MorH. Project Administration: SP, MaxH. Supervision and funding acquisition: RP. All authors read and approved the final manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## Funding

This work was supported by German Research Foundation (TRR295).

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated

organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## References

- Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol* (2015) 8(9):11884–94.
- Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am* (2015) 24(3):491–508. doi: 10.1016/j.soc.2015.03.006
- Sasahira T, Kirita T. Hallmarks of cancer-related newly prognostic factors of oral squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci* (2018) 19(8). doi: 10.3390/ijms19082413
- Johnson DE, Burtneis B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. (2020) 6(1):92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3
- Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MA, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO collaborating centre for oral cancer. *Oral Dis Nov* (2021) 27(8):1862–80. doi: 10.1111/odi.13704
- Arias M. [Psychogenic disorders: concepts, terminology and classification]. *Neurologia*. (2004) 19(7):377–85.
- Kapfhammer HP. [Somatization–somatoform disorders–etiopathological models]. *Fortschr Neurol Psychiatr* (2001) 69(2):58–77. doi: 10.1055/s-2001-11172
- Sih A, Bell AM, Johnson JC, Ziemba RE. Behavioral syndromes: An integrative overview. *Q Rev Biol* (2004) 79(3):241–77. doi: 10.1086/422893
- Beddis H, Pemberton M, Davies S. Sleep bruxism: An overview for clinicians. *Br Dent J* 28 (2018) 225(6):497–501. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.757
- Klasser GD, Rei N, Lavigne GJ. Sleep bruxism etiology: The evolution of a changing paradigm. *J Can Dent Assoc* (2015) 81:f2.
- Turcio KHL, Neto CM, Pirovani BO, Dos Santos D-M, Guiotti A-M, de Magalhães Bertoz A-P, et al. Relationship of bruxism with oral health-related quality of life and facial muscle pain in dentate individuals. *J Clin Exp Dent*. (2022) 14(5):e385–9. doi: 10.4317/jced.59255
- KP M, Latreille V. Sleep disorders. *Am J Med* (2019) 132(3):292–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.09.021
- Adamekova E, Markova M, Kubatka P, Bojkova B, Ahlers I, Ahlersova E. NMU-induced mammary carcinogenesis in female rats is influenced by repeated psychoemotional stress. *Neoplasma*. (2003) 50(6):428–32.
- Amikishieva AV, Il'nitskaya SI, Nikolin VP, Popova NA, Kaledin VI. Depressive-like psychoemotional state versus acute stresses enhances Lewis lung carcinoma metastasis in C57BL/6J mice. *Exp Oncol* (2011) 33(4):222–5.
- Feofilova MA, Pavlov OG, Geimerling VE. [The effect of life-style and occupational hazards on development of hystero-myoma]. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia Istor Med* (2018) 26(6):406–10. doi: 10.32687/0869-866X-2018-26-6-406-410
- Brekhman GI. [Psychoemotional stress syndrome and uterine myoma]. *Akush Ginekol (Mosk)*. (1990) 2:13–7.
- Kassayova M, Friedmanova I, Orendas P, Kubatka P, Bojková B, Bobrov N, et al. Effect of prolonged psychoemotional stress and melatonin on experimental mammary carcinogenesis in female rats. *Neoplasma*. (2007) 54(3):251–5.
- Nersisyan AK, Boffetta P, Sarkisyan TT, Zalinyan GG, Arutyunyan RM. Chromosome aberrations in lymphocytes of persons exposed to an earthquake in Armenia. *Scand J Work Environ Health* (2001) 27(2):120–4. doi: 10.5271/sjweh.598
- Bukhtoyarov OV, Samarin DM. Psychogenic carcinogenesis: Carcinogenesis is without exogenic carcinogens. *Med Hypotheses*. (2009) 73(4):531–6. doi: 10.1016/j.mehy.2009.06.004
- Ifikhar A, Islam M, Shepherd S, Jones S, Ellis I. Cancer and stress: Does it make a difference to the patient when these two challenges collide? *Cancers (Basel)*. (2021) 13(2). doi: 10.3390/cancers13020163
- Lissoni A, Agliardi E, Peri A, Marchioni R, Abati S. Oral microbiome and mucosal trauma as risk factors for oral cancer: Beyond alcohol and tobacco. *A literature review. J Biol Regul Homeost Agents*. (2020) 34(6 Suppl. 3):11–8.
- Frustino JL, Sullivan MA, Rigual NR. Bringing light to dental trauma and oral cavity cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* (2015) 141(11):1029. doi: 10.1001/jamaoto.2015.2407
- Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med* (2010) 39(7):513–7. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.00901.x
- Harrison M, Roberts GJ, Morgan PR, Pinkerton R. Oral self-mutilation masquerading as malignancy. *J R Soc Med* (1998) 91(1):40–2. doi: 10.1177/014107689809100116
- Hertel M, Heiland M, Nahles S, von Laffert M, Mura C, Bourne PE, et al. Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2022), 1342–48. doi: 10.1111/jdv.18184
- Hertel M, Schmidt-Westhausen AM, Wendy S, Heiland M, Nahles S, Preissner R, et al. Onset of oral lichenoid lesions and oral lichen planus following COVID-19 vaccination: A retrospective analysis of about 300,000 vaccinated patients. *Vaccines (Basel)*. (2022) 10(3). doi: 10.3390/vaccines10030480
- Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* (2006) 12(8):939–44. doi: 10.1038/nm1447
- Wang Y, Gao Y, Yuan L, Zhang J, Wang R. Psychological needs and associated factors among perioperative patients with oral cancer. *Oral Oncol* (2021) 123:105615. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105615

## **Lebenslauf**

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

## **Komplette Publikationsliste**

„The Risk of oral squamous cell carcinoma in patients with and without somatoform disorders including bruxism: A retrospective evaluation of 309,278 individuals“

Marlene Heym, Max Heiland, Robert Preißner, Christopher Huebel, Susanne Nahles, Andrea Maria Schmidt- Westhausen, Saskia Preißner, Moritz Hertel

Frontiers in Oncology. DOI: 10.3389/fonc.2022.1090492

IF: 5.738

## **Danksagung**

Abschließend danke ich allen beteiligten Personen für die Verwirklichung des Papers und der Dissertation. Mein besonderer Dank geht an Prof. Dr. Saskia Preißner für ihr unglaubliches Engagement, ihre Unterstützung und Kreativität.

Meinen Eltern, meinem Bruder, meinem Freund und meinen Freund\*innen danke ich besonders für ihre Unterstützung, Geduld und guten Zuspruch.