

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

DISSERTATION

**Risikofaktoren der Entwicklung der Osteoradionekrose des Kiefers  
im Rahmen der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen  
im Kopf- und Halsbereich**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Jaber Hossamo**

aus Damaskus – Syrien

Datum der Promotion: 27.02.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>10</b>
1.1. Epidemiologie von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs.....	10
1.2. Histologie.....	11
1.3. Klassifikation von PECA im Kopf- und Halsbereich.....	11
1.3.1. Klinische TNM-Klassifikation.....	11
1.3.2. Pathologische Klassifikation.....	13
1.3.3. Differenzierung und histopathologisches Grading.....	13
1.3.4. Klassifikation des Residualtumors.....	13
1.4. Therapie der Plattenepithelkarzinome.....	13
1.4.1. Chirurgische Therapie.....	13
1.4.2. Chemotherapie.....	14
1.4.3. Radiotherapie.....	14
1.5. Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	16
1.5.1. Mukositis.....	16
1.5.2. Xerostomie.....	16
1.5.3. Geschmackssinn.....	17
1.6. Späte Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	18
1.6.1. „Strahlenkaries“.....	18
1.6.2. Parodontale Erkrankungen.....	19
1.6.3. Trismus.....	19
1.6.4. Osteoradionekrose (ORN).....	19
1.7. Ziel der Studie.....	44
<b>2.METHODEN.....</b>	<b>47</b>
2.1. Patienten.....	47
2.2. Fragebogen.....	47
2.3. Variablen der Studie.....	48
2.4. Gesamtstrahlendosis in den Kieferabschnitten und Kiefernekrosetellen.....	51
2.4.1. Analyse der Dosis- Volumen-Histogramme (DVH).....	51
2.4.2. Konturierung des Kieferknochens und Errechnung der Gesamtstrahlendosis.....	53
2.5. Analyse subjektiver und objektiver Befunde bei Patienten mit Osteoradionekrose....	55

<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>57</b>
3.1. Allgemeine Einflussfaktoren.....	57
3.2. Inzidenz der Osteoradionekrose.....	58
3.3. Allgemeine Erkrankungen und ORN.....	59
3.4. Patientengewohnheiten bei ED.....	60
3.4.1. Rauchen bei ED.....	60
3.4.2. Alkohol bei ED.....	61
3.5. Tumorabhängige Faktoren.....	62
3.5.1. Tumorlokalisation.....	62
3.5.2. Tumorabstand zum Unterkieferknochen.....	68
3.5.3. Tumorstaging.....	68
3.6. Chirurgische Therapie des Primärtumors.....	73
3.6.1. Resektion des Primärtumors.....	73
3.6.2. Knochenosteotomie im Rahmen der Tumorresektion.....	73
3.6.3. Neck Dissection.....	76
3.7. Strahlentherapie.....	77
3.7.1. Strahlentherapieform.....	77
3.7.2. Strahlenfraktionierung.....	77
3.7.3. Gesamtstrahlendosis.....	78
3.7.4. Strahlentechnik.....	80
3.7.5. Chemotherapie.....	80
3.8. Mundhygiene, Zahnstatus und Zahnsanierung vor Bestrahlung.....	81
3.9. Dentoalveoläre Chirurgie nach Strahlentherapie.....	83
3.10. Prä- und postoperative Antibiose bei der dentoalveolären Chirurgie nach Strahlentherapie.....	86
3.11. Nikotin- und Alkoholkonsum nach Abschluss der Strahlentherapie.....	87
3.11.1. Nikotinkonsum.....	87
3.11.2. Alkoholkonsum.....	87
3.12. Prothetische Versorgung und Druckstellen im Kieferbereich nach Strahlentherapie.....	88
3.13. Spontane Osteoradionekrose.....	91
3.14. Zeitpunkt der Entstehung der Osteoradionekrose.....	93
3.15. Dosis-Volumen-Histogramm und die Gesamtstrahlendosis der Kieferabschnitte.....	95
3.16. Analyse subjektiver und objektiver Befunde bei Patienten mit ORN.....	98
3.16.1. Lokalisation der Osteoradionekrose.....	98
3.16.2. Klassifikation der Osteoradionekrose.....	100

3.16.3. Schmerzen bei Patienten mit ORN.....	101
3.16.4. Schluckbeschwerden bei Patienten mit ORN.....	102
3.16.5. Kaufunktion bei Patienten mit ORN.....	103
3.16.6. Mundöffnung bei Patienten mit ORN.....	103
3.17. Therapie der ORN und Rekonstruktionsmaßnahmen.....	105
<b>4.DISKUSSION.....</b>	<b>108</b>
4.1. Einführung.....	108
4.2. Inzidenz der Osteoradionekrose.....	108
4.3. Zeitpunkt der Entstehung einer Osteoradionekrose.....	109
4.4. Allgemeine Faktoren.....	110
4.4.1. Geschlecht der Patienten.....	110
4.4.2. Begleiterkrankungen.....	110
4.5. Tumorabhängige Faktoren.....	111
4.5.1. Tumorlokalisation.....	111
4.5.2. Tumorstaging und Osteoradionekrose.....	112
4.6. Tumorchirurgie und ORN-Inzidenz.....	113
4.7. Strahlentherapie und ORN-Inzidenz der Osteoradionekrose.....	115
4.7.1. Strahlendosis und ORN.....	115
4.7.2. Fraktionierung der Strahlentherapie.....	116
4.7.3. Strahlentherapietechniken und Chemotherapie.....	117
4.7.4. Dosis-Volumen-Histogramm und Strahlendosis in den ORN-Regionen.....	118
4.8. Mundhygiene, Zahnextraktion und Sanierung vor Bestrahlung.....	120
4.9. Zahnextraktionen und dentoalveoläre Chirurgie nach Abschluss der Strahlentherapie .....	122
4.10. Prothetische Versorgung nach Abschluss der Strahlentherapie und Prothesendruckstellen als prädisponierende Faktoren der ORN.....	124
4.11. Rauchen und Alkoholkonsum.....	126
4.12. Spontane Osteoradionekrose .....	127
4.13. Lokalisation der Osteoradionekrose.....	128
4.14. Klinik und Symptome bei Osteoradionekrose .....	129
4.15. Behandlung der Osteoradionekrose.....	130
<b>5.ANHANG.....</b>	<b>132</b>

<b>6.LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>145</b>
<b>7.EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>160</b>
<b>8.LEBENSLAUF.....</b>	<b>161</b>

## **Zusammenfassung**

Die Osteoradionekrose (ORN) des Kiefers stellt eine der gravierendsten Komplikationen nach Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich dar. In dieser Arbeit wurden die Daten von 150 Patienten analysiert, die im Rahmen der Behandlung eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich eine primäre oder adjuvante Radio(chemo)therapie erhielten.

Die Inzidenz der ORN lag bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Jahren bei 24 % (n=36), wobei über 85 % der ORN sich in den ersten 2 Jahren entwickelten und 98 % der ORNsich im Unterkiefer manifestierten.

Die ORN zeigte sich in dieser Untersuchung häufiger bei Männern, wobei Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Knochenstoffwechselstörungen zu einer Erhöhung der ORN-Inzidenz führten. Interessanterweise ergab sich bei chronischem Alkoholkonsum nach Strahlentherapie eine gesteigerte Inzidenz, wobei das postoperativ Rauchverhalten in unserer Analyse keine Rolle spielte.

Das ORN-Risiko steigt, je geringer der Abstand des Tumor zum Unterkiefer ist, die höchste Inzidenz zeigte sich bei Tumoren im Bereich des Mundboden und des Alveolarkamm des Unterkiefers. Analysen von Dosis-Volumen-Histogrammen weisen hierbei die höchste absolute Strahlenbelastung im Unterkiefer nach: die Gesamtstrahlendosis im Befallenen Bereichen betrug durchschnittlich 66,4 Gy, wobei Dosen über 64 Gy mit einem steigendem Risiko assoziiert waren. Ebenso zeigte die Fraktionierung der Bestrahlung einen Einfluss auf die Entstehung der ORN: bei normaler Fraktionierung zeigte sich eine höhere Inzidenz als nach hyperfraktioniert-akzelerierter Strahlentherapie.

Eine vorangegangene chirurgische Intervention zeigt ein klares Risiko für die Entstehung der ORN, insbesondere wenn eine marginale (kontinuitätserhaltende) Unterkieferteilresektion durchgeführt wird. Ferner erhöht aber auch die Ausräumung der zervikalen Lymphknoten (Neck dissection) das ORN-Risiko signifikant.

Die höchste Inzidenz der ORN konnte demnach bei der Durchführung einer adjuvante Strahlentherapie gegenüber der Rezidivbestrahlung und der primären RT/RCT ermittelt werden.

Eine bedeutende Maßnahme zur Prävention der ORN ist die Gebissanierung vor Beginn der Strahlentherapie: die höchste ORN-Inzidenz findet sich bei Patienten ohne vorherige Sanierung. Dies erklärt sich auch dadurch, dass oralchirurgische Eingriffe nach der Strahlentherapie, insbesondere Eingriffe mit Knochenfreilegung, die ORN-Inzidenz signifikant erhöhen. Unseren Ergebnissen zufolge fließt in das Risiko, eine ORN zu entwickeln, auch die fachliche Expertise ein, so dass chirurgische Eingriffe im ehemaligen Bestrahlungsfeld von erfahrenen Zahnärzten bzw. Fachärzten erfolgen sollte und auf einen dichten Schleimhautverschluß geachtet werden sollte.

Zuletzt zeigt die Form der prothetischen Versorgung nach Therapie einen signifikanten Einfluss – schleimhautgetragener Zahnersatz war gegenüber implantatgetragenen deutlich häufiger mit der Entstehung einer ORN assoziiert, wobei das Auftreten von Druckstellen unter der Prothese das Risiko noch weiter erhöht.

## **Abstract**

The Osteoradionecrosis (ORN) of the jaws is one of the most serious complications after radiotherapy of the head and neck area. In this study, the data from 150 patients were analyzed in the framework of the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck area, a primary or adjuvant Radio(chemo)therapie received .

After follow-up for 6 Years, the incidence of ORN was 24 % (n = 36), over 85 % of ORN developed in the first 2 years, over 98% were in the mandible.

The ORN was more common in men, Co-morbidities such as diabetes mellitus and metabolic bone disorders increased the incidence of ORN. Alcohol consumption after radiotherapy increased the risk of ORN, the postoperative smoking behavior played no role in this cohort.

The smaller the distance of the tumor to the jaw was, the higher the ORN risk was, the highest incidence was in tumors of the mouth's floor and the mandibular alveolar ridge. Analysis of dose-volume histograms showed that, the highest absolute exposure in the mandible was, the total radiation dose in the damaged areas was on average 66.4 Gy, doses more than 64Gy were associated with a rising risk. Similarly, the fractionation of the irradiation was related to the emergence of ORN, normal fractionation was associated with a higher incidence compared to hyperfractionated accelerated radiotherapy.

A previous surgical intervention carried a clear risk for the development of ORN, particularly when a marginal mandibular resection is performed. Also, the removal of the cervical lymph nodes increased the risk of ORN- significantly.

The highest incidence of ORN could therefore be determined in the implementation of adjuvant radiotherapy compared to the radiation of recurrence tumor and of the primary RT / RCT.

An important measure for the prevention of ORN is the dental therapy before the start of radiotherapy, the highest incidence of ORN is found in patients without prior dental therapy. This can be explained by the fact that, the ORN incidence increased significantly, when the oral surgical procedures are performed after radiotherapy.



We found that flows in the risk of developing ORN, the professional expertise, so that surgical procedures after irradiation should be carried out by experienced dentists or specialists.

Regarding the shape of the prosthetic dentures after radiotherapy, it was shown significantly that the mucosa-supported dentures was more often associated with the incidence of ORN compared with implant-supported dentures, the pressure sores under the dentures increased the risk of ORN.

# 1. Einleitung

## Klinische Grundlagen

### 1.1. Epidemiologie von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs

Weltweit sind Karzinome des Kopf- und Halsbereichs die achthäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen. Im Jahr 2000 waren rund 320 000 Todesfälle auf Karzinome des Kopf- und Halsbereichs zurückzuführen, bei gleichzeitig rund 481 100 Neuerkrankungen (Shibuya et al., 2002).

80–90 % der malignen Neoplasien der Mundhöhle, des Oropharynx und des Pharynx sind Plattenepithelkarzinome (PECA), und ihre Inzidenz wird epidemiologischen Schätzungen zufolge auf 220 000 Fälle bei Männern (5 % aller Tumorerkrankungen) und 90 000 bei Frauen (2 % aller Tumorerkrankungen) jährlich geschätzt (Parkin et al., 1990).

Die Inzidenz des oralen Karzinoms variiert weltweit: In den USA macht das Mundhöhlenkarzinom etwa 2–4 %, in einigen asiatischen Ländern dagegen bis zu 50 % der Malignome aus (Parkin et al., 2005). In den Industrienationen ist die Inzidenz von PECA im Zeitraum 1997–2002 zwar altersbedingt leicht gefallen, der Durchschnitt ist jedoch mit 18,8 pro 100 000 Männer und mit 7,2 pro 100 000 Frauen noch relativ hoch (Jemal et al., 2006). In Deutschland fallen die Zahlen mit einer jährlichen Inzidenz bei Männern von 10,4 und von 1,5 Fällen bei Frauen pro 100 000 günstiger aus, dies entspricht bei Männern etwa 5 %, bei Frauen ca. 1 % aller Malignome.

Die weltweite 5-Jahres-Überlebensrate der PECA liegt unter 50 %, wobei die Prognose für Frauen besser als für Männer ist (Parkin et al., 2005). Die ungünstige 5-Jahres-Überlebensrate hat sich seit 30 Jahren nicht verbessert (Edwards et al., 2005; Kastenbauer et al., 1999). Die Prognose des einzelnen Patienten korreliert vor allem mit dem Krankheitsstadium bei Erstdiagnose.

Kopf- und Halskarzinome werden als eine Gruppe von Tumoren zusammengefasst, die im oberen Aerodigestivtrakt, einschließlich Lippen, Mundhöhle, Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Rachen und Kehlkopfs entstehen können. Bei über 90 % der Kopf-Hals-Karzinome handelt es sich um Plattenepithelkarzinome die dem Epithel der betroffenen Region entstammen (Papasprou et al., 2011).

Als primäre Risikofaktoren für Kopf- und Hals-Tumoren gelten Rauchen und Alkoholkonsum (Jemal et al., 2011). Nach neueren Daten ist insbesondere für

Oropharynxtumore das HPV-Virus von steigender Bedeutung. Männer sind fast 3- bis 4-mal häufiger als Frauen betroffen (Ferlay et al., 2010).

## **1.2. Histologie**

Unter dem Begriff Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs werden maligne Tumoren im oberen Aerodigestivtrakt zusammengefasst. Betroffen können die Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Nasopharynx sowie der Larynx sein. Unabhängig von der anatomischen Lokalisation der Malignome ist ihnen allen die Histologie, ein epithelialer Ursprung gemeinsam (Massano et al., 2006).

## **1.3. Klassifikation von PECA im Kopf- und Halsbereich**

Wie die meisten Tumoren werden auch Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich nach der TNM-Klassifikation (UICC, 2009) klassifiziert.

### **1.3.1. Klinische TNM-Klassifikation**

Die „T“-Klassifikation gibt den Primärtumor an, seine Größe und Invasivität im umliegenden Gewebe, wogegen „N“ eine Lymphknoteninfiltration und „M“ das Vorhandensein von Metastasen beschreibt (Tab. 1.1).

**Tabelle 1.1:** TNM-Klassifikation: Primärtumor (T), regionäre Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen.

<b>Primärtumor (T)</b>	
<b>Tx</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
<b>T2</b>	mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
<b>T3</b>	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
<b>T4</b>	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen.
<b>T4a</b>	Resektabel
<b>T4b</b>	nicht resektabel
<b>Lymphknoten (N)</b>	
<b>N0</b>	keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
<b>N2a</b>	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größer Ausdehnung
<b>N2b</b>	Metastase in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
<b>N2c</b>	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
<b>N3</b>	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten $\geq 6$ cm
<b>Fernmetastasen (M)</b>	
<b>M0</b>	keine Fernmetastase
<b>M1</b>	Fernmetastasen nachweisbar

**Tabelle 1.2:** Tumorstadium nach Union for International Cancer Control (UICC).

<b>UICC-Stadium</b>	<b>TNM-Stadium</b>		
1	T1	N0	M0
2	T2	N0	M0
3	T1/2	N1	M0
	T3	N0, N1	
4a	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	
4b	T4b	alle N	M0
	alle T	N3	
4c	alle T	alle N	M1

### **1.3.2. Pathologische Klassifikation**

Das Präfix „p“ (pathologisch) vor der Tumorkategorie bedeutet, dass die Klassifikation aufgrund einer histologischen Untersuchung eines Operationspräparates vorgenommen wurde, diese ist zuverlässiger als die klinische „c“ oder radiologische „r“ Bestimmung und kann von diesen abweichen.

### **1.3.3. Differenzierung und histopathologisches Grading**

Die Einteilung nach dem Grading kann nur histologisch vorgenommen werden. Sie gibt die Differenzierung der Tumorzellen an und reicht von „G1“ (gut differenziertes bösartiges Gewebe, hohe Übereinstimmung mit Ursprungsgewebe) bis „G4“ (nicht differenziertes bösartiges Gewebe [undifferenziert bzw. anaplastisch], der Tumor kann bestimmten Ausgangsgewebe nicht zugeordnet werden).

### **1.3.4. Klassifikation des Residualtumors**

Gelingt es, den Tumor operativ im Gesunden (= „in sano“) zu entfernen, spricht man von einer R0-Resektion. Ist dies nicht möglich und es verbleiben *mikroskopisch* sichtbare Tumorreste, handelt es sich um eine R1-, bei *makroskopisch* sichtbaren Tumorresten um eine R2-Resektion.

## **1.4. Therapie der Plattenepithelkarzinome**

Die Behandlung der Plattenepithelkarzinome (Deutsche Gesellschaft für Zahn-Mund-Kieferheilkunde, 2002) richtet sich nach der im Rahmen des Stagings ermittelten Ausdehnung, daher ist eine exakte Diagnose essenziell. Viele Neubildungen der Mundhöhle werden chirurgisch behandelt. Je nach Art, Lokalisation, Größe und Metastasierung des Tumors werden Chirurgie, Strahlentherapie oder Chemotherapie allein oder in Kombination eingesetzt (Reuther et al., 2006).

### **1.4.1. Chirurgische Therapie**

Im Rahmen der chirurgischen Therapie sollte ein Sicherheitsabstand von 0,5–1 cm bei der Resektion des Primarius angestrebt werden. Bei vorausgehender (= neoadjuvanter) Bestrahlung oder Chemotherapie erfolgt die Resektion in den prätherapeutisch festgelegten

Grenzen. Im Rahmen der Resektion werden in gleicher Sitzung die primären Lymphabflußgebiete im Sinne einer Neck Dissection (ND) mitbehandelt. Bei klinisch unauffälligen LK im erfolgt eine elektive ND mit Ausräumung der entsprechenden Level des Lymphabflußgebietes, für Tumore der Mundhöhle und des angrenzenden Oropharynx typischerweise der Level 1–3. Bei präoperativ suspektem Befund oder positivem intraoperativen Befund erfolgt die Ausräumung der Level 1–5. Die radikale Neck Dissection mit Resektion von Muskulatur (M. sternocleidomastoideus), Nerven (N. accessorius) oder Gefäßen (V. jugularis interna) kann bei Lymphknotendurchbruch oder Infiltration der genannten Strukturen indiziert sein.

Die Rekonstruktion erfolgt meist primär durch Lokal- oder Fernlappen sowie heutzutage durch mikrovaskuläre anastomosierte Transplantate (z.B. fasziokutane, myokutane, osseomyokutane, ossäre und Muskellappen sowie Nervenrekonstruktion). Die knöcherne Rekonstruktion kann primär auch durch Einsatz von Titanrekonstruktionsplatten vorgenommen und/oder auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

#### **1.4.2. Chemotherapie**

Plattenepithelkarzinome der Kopf- und Halsregion, die aufgrund ihrer lokoregionären Ausdehnung nicht sinnvoll operabel sind, werden primär hochdosiert bestrahlt. Heutzutage ist die sequenzielle oder simultane Gabe von radiosensibilisierenden Substanzen wie Zytostatika oder Antikörper gegen Rezeptoren des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) als Standard anzusehen.

Eine simultane Chemotherapieapplikation (mit den bevorzugten Substanzen Cisplatin, Carboplatin, Mitomycin, Taxane und 5-Fluorouracil) erbringt zwar signifikant höhere Raten an lokoregionärer Tumorfreiheit und Überleben im Vergleich zur alleinigen konventionellen fraktionierten Radiotherapie, führt jedoch zu höheren therapieassoziierten Akutmorbiditäten. Die Durchführung einer alleinigen Chemotherapie hat bis heute nur einen palliativen Charakter und ist bei fehlenden Therapieoptionen nach Chirurgie und Strahltherapie oder im metastasierten Stadium indiziert.

#### **1.4.3. Radiotherapie**

Prinzipiell wird die Radiotherapie entweder als alleinige Behandlungsmethode (mit oder ohne simultane Chemotherapie) oder als zusätzliche Maßnahme vor oder nach der Operation (d.h. neoadjuvant bzw. adjuvant) eingesetzt. Die interstitielle Brachytherapie ist geeignet für

eine lokale Dosiserhöhung (Boost) nach großvolumiger perkutaner Radiotherapie oder als alleinige Maßnahme für lokalisierte Radiotherapie eines kleinen umschriebenen Primärtumors oder Lokalrezidivs.

Eine postoperative Radiochemotherapie ist nach den interdisziplinären deutschen Leitlinien indiziert nach R1- und R2-Resektionen sowie bei Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärem Wachstum (ECS), wenn eine Nachresektion nicht möglich ist. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien pT 3/4, pN2/3 sollte eine adjuvante RT/ RCT erwogen werden.

Die konventionelle adjuvante RT/RCT erfolgt üblicherweise in täglichen Fraktionen mit je 1,8–2 Gy über 5 Tage die Woche bis zu einer Gesamtdosis von 56-68 Gy.

Ist der Tumor aufgrund seiner lokoregionären Ausdehnung funktionell nicht mehr sinnvoll operabel, so ist eine definitive alleinige Radiotherapie (z.B. hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie [HART]) oder simultane Radiochemotherapie mit einer Gesamtdosis um die 72 Gy indiziert.

Bei reduziertem oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten ist eine palliative Strahlentherapie, typischerweise in reduzierter Gesamtdosis in höheren Einzeldosen zu erwägen.

Lokale und regionäre Rezidive bei nicht vorbestrahlten Patienten werden wie Tumoren im Rahmen einer Primärtherapie bestrahlt (Radiochemotherapie). Lokoregionäre Rezidive bei vorausgegangener Radiotherapie können operiert oder unter bestimmten Voraussetzungen (Art, Dosis und Zeintintervall der vorausgegangenen Radiotherapie) erneut bestrahlt werden.

Die Strahlentherapie soll Tumorzellen selektiv zerstören und normales Gewebe möglichst schonen. In der Praxis ist eine solche Idealwirkung aber erfahrungsgemäß nicht realisierbar und es muss stets mit unerwünschten Nebenwirkungen im gesunden benachbarten Gewebe ausgegangen werden.

Was die Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich zusätzlich erschwert, ist die Komplexität dieser Region mit unterschiedlich strahlensensiblen Strukturen, wie Schleimhäuten, subkutanem Bindegewebe, Muskulatur, Speicheldrüsen, Zähnen, Paradont, Knochen und Knorpel. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Strahlensensibilität hinsichtlich ihrer Akut- und Langzeitnebenwirkungen werden die Strukturen verschieden gewichtet. Bereits Anfang des vergangenen Jahrhunderts wiesen Regaud (1922) und Del Regato (1939) auf einen Zusammenhang zwischen Bestrahlung und unterschiedlichen Veränderungen in der Kopf- und Halsregion mit nachfolgenden Weich- und Hartgewebsreaktionen hin.

## **1.5. Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

### **1.5.1. Mukositis**

Die häufigste akute Nebenwirkung der Strahlentherapie des Kopf- und Halsbereich ist die Mukositis.

Die mit der Mukositis oft einhergehenden Schmerzen können so stark sein, dass der Patient weder feste noch flüssige Nahrungsmittel schlucken kann. Auch die Mund- und Zahnpflege kann sehr schmerzhaft sein und dazu führen, dass der Patient die Zahnpflege scheut und die Mundhygiene schlechter wird.

Histologisch betrachtet ist die Ursache der Mukositis ein strahleninduzierter Zellzerfall im Stratum basale. Da die Reifung der Basalzellen 2 Wochen dauert, ist genau dies die Latenzzeit zwischen dem Beginn der Radiotherapie und dem Auftreten sichtbarer Schleimhautveränderungen (Cooper et al., 1995).

Nach Beginn der Strahlentherapie entwickeln sich in der Regel innerhalb von ca. 12 Tagen ein Erythem und einige Tage später kleine weiße Flecken auf der geröteten Mundschleimhaut, die in der 3. Woche fluktuieren (Singh et al., 1996). Während des kurzen Zeitraums einer Hochdosisphase können Mundschleimhautulzera mit dicken Pseudomembranen aus Fibrin zu Tage treten.

Wie ausgeprägt der klinische Befund ist, hängt von verschiedenen Größen ab, insbesondere von der Einzel- und der Gesamtdosis der Strahlentherapie und von der Größe des bestrahlten Areal. Aber auch andere Faktoren wirken sich auf den Schweregrad der strahlungsinduzierten Mukositis aus, wie Rauchen (Rugg et al., 1990), Kollagenosen (Fleck et al., 1989) oder Immunsuppression z. B. aufgrund von HIV (Rodriguez et al., 1989).

Herrmann et al. (1994) berichten, dass in 85 % der Fälle in ihrer Studie die Unterbrechung der Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich auf eine schwere Mukositis zurückzuführen war.

Nach Abschluss der Strahlentherapie heilt die Mundschleimhaut nach 2–3 Wochen ab, was der Maturationszeit des Stratum basale entspricht. Nur selten kommt es zu einer Langzeitschädigung und Bildung chronischer Ulzera und Exposition des darunterliegenden Knochens (Cooper et al., 1995; Parulekar et al., 1998).

### **1.5.2. Xerostomie**

Die häufigste langfristige Nebenwirkung der Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich ist die Xerostomie. Die Schädigung des Speicheldrüsenparenchyms hängt von der Dosis und der



Fraktionierung der Strahlentherapie ab. Morphologisch zeigt sich initial eine strahleninduzierte Schädigung der serösen Drüsenzellen. Nach Schwellung und Vakualisierung der Azinuszellen kommt es in ihnen zur Zytoplasmadegranulation, zur Auflösung von Endoplasmamembranen, zur Entstehung von Zytolysosomen und schließlich zur Apoptose der Azinuszellen mit konsekutivem fibrotischen Gewebeumbau. Im Speichelgangsystem findet sich eine akute seröse Entzündung und Schwellung der Gängepithelzellen, die ebenfalls in Zellapoptose und Gewebefibrosierung mündet.

Die Ursache für die abnehmende Vaskularisation des Drüsenparenchyms liegt in einer verstärkten strahleninduzierten Fibrosierung und resultierendem Verschluss von Gefäßen und in dem apoptotischen Zelluntergang von vaskulären Endothelzellen.

Mira et al. (1981) wiesen darauf hin, dass bereits 24 Stunden nach Applikation der ersten Einzeldosis die Speichelflussmenge reduziert ist, und Dreizen et al. (1976), Eneroth et al., (1972) und Franzén et al. (1992) beschreiben einen Rückgang des stimulierten Speichels von bis zu 50 % nach der 1. Woche nach Beginn der Strahlentherapie. Im Laufe der Behandlung nimmt – abhängig von der Gesamtstrahlendosis und dem Bestrahlungsfeld – der Speichelfluss stetig ab. Bei Ende einer konventionellen Strahlentherapie nach 6–8 Wochen beträgt die Speichelflussrate etwa 20 % der Normalwerte. Der Speichel wird deutlich visköser und weist einen niedrigeren pH-Wert auf, wogegen der Gehalt von Natrium, Chlorid, Calcium, Magnesium und Proteinen erhöht, dagegen der von Bikarbonat und IgA vermindert ist (Franzén et al., 1992; Marks et al., 1981).

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf die Speicheldrüsen können über Monate bis Jahre persistieren, sind aber teilweise reversibel und ebenfalls von der Gesamtstrahlendosis und der Ausdehnung des Strahlenfelds abhängig.

### **1.5.3. Geschmackssinn**

Patienten, die im Kopf- und Halsbereich strahlentherapeutisch behandelt werden, leiden am meisten an Veränderungen, Störungen (Hypogeusie, Dysgeusie) oder sogar vollständigem Verlust des Geschmackssinns (Ageusie) (Conger, 1973; Silverman et al., 1983). Diese Nebenwirkung wird durch die direkte Schädigung und Zerstörung der Geschmacksknospen mit oder ohne ihre innervierenden Nervenfasern verursacht (Conger et al., 1969). Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, dass es bei einer Dosis von 20 Gy zu einer Zerstörung von 20–30 % der Geschmacksknospen kommt (Mossman, 1986). Nach Abschluss der Strahlentherapie regenerieren sich die Geschmacksknospen innerhalb von 4 Monaten;

häufig allerdings bleibt ein veränderter Geschmackssinn. Die Rolle der strahleninduzierten Xerostomie in der Pathogenese der langfristigen Geschmacksveränderung ist nachweisbar, da der Speichel durch Umspülung von Geschmacksknospen eine wichtige Vermittlungsfunktion in der Geschmacksempfindung hat (Singh, 1996).

## **1.6. Späte Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

### **1.6.1. „Strahlenkaries“**

Nach Beginn der Strahlentherapie entwickelt sich bei Patienten (die gesunde Zähne ohne Kariesaktivität haben) eine besondere Form von Zahnkaries, die sogenannte Strahlenkaries. Diese Form von Karies befindet sich typischerweise in den zervikalen Abschnitten entlang des Gingivarands.

Die Strahlenkaries entwickelt sich infolge von zwei Strahlenwirkungen:

- Die *indirekte Wirkung* der Strahlentherapie in der Entwicklung der Strahlenkaries ist, wenn Speicheldrüsen im Strahlenfeld liegen, auf Speichelmangel (Frank et al., 1965) und veränderte chemische Konsistenz des Speichels zurückzuführen (Cowman et al., 1983; Dreizen et al., 1976; Mossman et al., 1982; Shannon et al., 1977). Die Schädigung der Speicheldrüsen führt zu Veränderungen der oralen Mikroflora und des pH-Werts des Speichels. Dies wiederum hat eine Besiedelung von kariogenen Bakterien zur Folge (Brown et al., 1975). Zusätzlich erschwert die Xerostomie die physiologische Reinigung und die Mundpflege, die wegen der strahleninduzierten Mukositis ohnehin schon schmerzhaft und schwierig durchzuführen ist (Filippi und Geiger, 1992).
- Die *direkte Wirkung* der Strahlung zeigt sich häufig an der Schmelz-Dentin-Grenze des Zahns, wo es durch die Strahlenenergie zur Degeneration der Odontoblastenfortsätze und zur Obliteration der Dentinkanäle kommt (Görtz et al., 1997). Der reduzierte Stoffwechsel wirkt sich auf die Nutritionalage der Dentinzellen und deren Fortsätze aus, besonders an der Grenzlinie zwischen Schmelz und Dentin, und zeigt sich in einer Zerstörung und Verlust des Schmelzes, insbesondere im Bereich des Zahnhalses (Anneroth et al., 1985).

Zusätzlich ist nach Bestrahlung des Schmelzes seine Säureresistenz stark herabgesetzt. Durch mikromorphometrische Studien konnten Görtz et al. (1998) signifikante Unterschiede im Demineralisationsverhalten des bestrahlten Zahnschmelzes nachweisen. Der reduzierte Gesundheitszustand und die mangelnde Kooperationsbereitschaft des Patienten spielen bei der Kariogenese eine weitere unterstützende Rolle, vor allem da ein

Großteil der Betroffenen Raucher und Alkoholiker bzw. Patienten mit vernachlässigter Mundhygiene sind (Wagner et al., 1986).

### **1.6.2. Parodontale Erkrankungen**

Die Strahlentherapie führt üblicherweise zu Parodontveränderungen: In der initialen Bestrahlungsphase zeigen sie sich als gingivale Ulzera und Blutungen, zum Ende der Radiatio aufgrund der verminderten physiologischen Selbstreinigung und Xerostomie sowie häufigen Parodontinfektionen bei herabgesetzter Vaskularisation und verminderter Remodellierungsaktivität als vermehrte Plaqueakkumulation.

Die aktive strahleninduzierte Parodontitis kann im Einzelfall zu einer Osteoradionekrose führen, da das Parodont eine mögliche Eintrittspforte für Infektionen des darunterliegenden Knochens sein kann (Murray et al., 1980).

### **1.6.3. Trismus**

Die Strahlentherapie führt im betroffenen Weichgewebe zu einer progredienten Endarteriitis und einer reduzierten Gewebvaskularisation, mit nachfolgender Narbenbildung und Fibrose der Kaumuskulatur. Diese Komplikation zeigt sich klinisch in Form des Trismus.

Ein Trismus kann sich 3–6 Monate nach einer Strahlentherapie entwickeln (Ichimura und Tanaka, 1993).

Diese Komplikation ist bei Patienten mit Nasopharynxkarzinom relativ häufiger als bei den anderen Tumoren, da die Kiefergelenke und die Kaumuskulatur, besonders die Mm. pterygoideus mediales, fast immer im Strahlenfeld liegen (Sack, 1996). Bei höheren Dosen kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme der Mundöffnung (Goldstein et al., 1999)

### **1.6.4. Osteoradionekrose (ORN)**

Die Osteoradionekrose gehört zu den späten Nebenwirkungen der Strahlentherapie und ist die schwerste Form der Strahlentherapiekomplikationen, die zu schwersten Einschränkungen der Lebensqualität unserer Patienten führen und in Einzelfällen sogar letal verlaufen kann (Marx et al., 1983).

#### **1.6.4.1. Terminologie und Definition der Osteoradionekrose**

In der Vergangenheit existierten verschiedene klinische Definitionen der ORN, so dass sich die Interpretation epidemiologischen Studien schwierig gestaltet. Erstmals stellte Regaud im Jahre

1922 den Zusammenhang zwischen ORN und Bestrahlung her, und 1926 beschrieb Ewing die ORN unter dem Begriff „Bestrahlungsosteitis“.

Meyer (1970) hat die ORN als eine besondere Art der Osteomyelitis eingestuft. In einer der ersten Definitionen der ORN hob Titterington (1971) die Beziehung zwischen ORN und Osteomyelitis hervor und verwendete den Begriff „Osteomyelitis des bestrahlten Knochens“. In seiner grundlegenden Arbeit über die Pathophysiologie der ORN definierte Marx (1983) die ORN als „Exposition des beschädigten Knochens, größer als 1 cm, der im Bestrahlungsfeld liegt und keine Tendenz oder Hinweise für eine spontane Heilung für mindestens 6 Monate zeigt“. Er unterstrich, dass es sich bei der ORN nicht um eine interstitielle Infektion, sondern nur um eine oberflächliche Kontamination handele. Die ORN kann am treffendsten definiert werden als „eine langsam (oder schlecht bzw. nicht) heilende, strahleninduzierte ischämische Nekrose des Knochens und der verbundenen Weichteile“. Diese Nekrose kann unterschiedliche Ausmaße einnehmen und isoliert, in Abwesenheit von lokalen Primärtumoren, Rezidiven oder Metastasen, entstehen (Wong et al., 1997).

Der Mehrheit der Autoren zufolge liegt eine ORN vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Bestrahlung der betroffenen Stelle
2. Fehlen von Rezidiven auf der betroffenen Seite
3. Mukosale Degradation oder fehlende Ausheilung an der Knochenexpositionstelle
4. Durch Hypoxie und Hypovaskularisation abgestorbener Knochen
5. Fakultatives Auftreten von Cellulitis, Fistelbildung oder pathologischen Frakturen im Bereich der ORN (Wong et al., 1997).

#### **1.6.4.2. Zeitpunkt der Entwicklung der Osteoradionekrose**

Der Zeitabstand zwischen Strahlentherapie und Beginn der ORN kann sehr variabel sein. In den meisten Fällen tritt die ORN allerdings zwischen 4 Monate und 3 Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie auf (Clayman, 1997; Gowgiel, 1960; Marx, 1983; Thorn et al., 2000).

Epstein et al. (1987) zeigen, dass in Fällen mit chirurgischen Eingriffen am Alveolarfortsatz der Zeitpunkt der Manifestation der ORN durchschnittlich 4,5 Monate betrug, während sich eine spontane ORN in 50 % der Fälle innerhalb von 6 Monaten entwickelte. In Einzelfällen kann eine ORN jedoch auch noch nach 13 Jahren eintreten (Chrcanovic et al., 2010). Berger und Symington (1990) berichten über zwei sehr späte Fällen der ORN: über einen Patienten, der 45 Jahre nach interstitieller Strahlentherapie mit Radiumimplantaten eine ORN

entwickelte, und über einen anderen Patienten mit ORN 38 Jahre nach einer perkutanen Strahlentherapie.

#### 1.6.4.3. Häufigkeit der Inzidenz der Osteoradionekrose

Die ORN-Inzidenz wird in der Literatur unterschiedlich beziffert. Die genaue Inzidenz und Prävalenz der Osteoradionekrose als Folge der Strahlentherapie von Kopf- und Halstumoren ist nicht bekannt. In den meist retrospektiven Studien findet sich eine ORN-Inzidenz von 2–22 %. Diese große Streuung liegt möglicherweise an der Modalität der Strahlentherapietechnik. In Tabelle 1.3 ist die in verschiedenen Studien angegebene ORN-Inzidenz dargestellt.

**Tabelle 1.3:** Inzidenz der Osteoradionekrose bei Patienten mit Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich.

Studie	Patienten (n)	Gesamtdosis (Gy)	Osteoradionekrose
Beumer et al., 1972	278	50–70	10 (4 %)
Bedwinek et al., 1976	381	60–75	54 (14 %)
Kutzner et al., 1978	628	62–80	17 (2,7 %)
Murray et al., 1980	397	40–80	77 (19 %)
Morrish et al., 1981	100	50–75	22 (22 %)
Coffin et al., 1983	2853	60–70	22 (0,8 %)
Kumar et al., 1992	1140	60–70	14 (1,2 %)
Reuther et al., 2003	830	40–90	68 (8,2 %)

#### 1.6.4.4. Lokalisation der Osteoradionekrose

Die hohe Anfälligkeit des Unterkiefers für das Auftreten einer ORN ist durch die im Vergleich zum Oberkiefer kompaktere Knochenstruktur und geringere Durchblutung bedingt (Mainous et al., 1975; Morrish et al., 1981).

Mit der höchsten ORN-Inzidenz gehen Mundhöhlenkarzinome einher, insbesondere Zungenkarzinome, Karzinome im Retromolarbereich und Mundbodenkarzinome.

Als mögliche Ursachen für dieses hohe ORN-Risiko bei Bestrahlung des Mundhöhlenkarzinoms werden die direkte Beteiligung des Unterkieferknochens im Strahlenfeld und die radikalen chirurgischen Ansätze der Tumorresektion gesehen. Bei diesen operativen Verfahren, die den Kieferknochen traumatisieren, handelt es sich meist um Unterkieferosteotomien, Spangen- und Kastenresektionen sowie die Mandibulektomie (Curi

et al., 1997). Bei anderen Subtypen des Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich, wie z.B. den Speicheldrüsen-, Nasopharynx- und Hypopharynxkarzinomen, ist keine Osteotomie oder Mandibulektomie indiziert und somit ist die Inzidenz der ORN deutlich seltener.

Die invasive operative Resektion des Mundhöhlenkarzinoms beinhaltet meist die Entfernung der Arterie alveolaris inferior als der wichtigsten Blutversorgung des Unterkiefers. Dies kann möglicherweise das ORN-Risiko erhöhen (Bedwinek et al., 1976; Granström et al., 1992a; Mainous et al., 1975; Murray et al., 1980).

#### **1.6.4.5. Pathophysiologie der Osteoradionekrose**

Der pathophysiologische Prozess, der der Osteoradionekrose zugrunde liegt, ist seit deren Erstbeschreibung im Jahre 1920 (Regaud) ein umstrittenes Thema mit zahlreichen Theorien. Die frühen experimentellen Untersuchungen zur ORN dokumentieren bakterielle Kontaminationen in dem betroffenen Gewebe, ebenso wie auch mikroskopische Gewebsveränderungen mit u. a. Verdickung von Arterien- und Arteriolenwänden, Untergang von Osteozyten und Osteoblasten und Füllung von Hohlräumen mit Entzündungszellen (Gowgiel, 1960).

Meyer setzte in seiner Theorie zur Entstehung der ORN die Trias: Strahlung, Trauma und Infektion voraus (Meyer, 1970), wobei das Trauma als Eintrittspforte für die Mundflora zum darunterliegenden bestrahlten Knochen diene.

Auch andere Autoren befürworteten die Hypothese, dass sich eine ORN als sekundäre Infektion und sogar als strahleninduzierte Osteomyelitis nach Verletzung und Traumatisierung von devitalisierten Knochen entwickeln kann (Titterington, 1971).

Meyers Infektionstheorie galt in den 1970er Jahren als allgemein anerkannt und begründete den perioperativen Einsatz von Antibiotika im Rahmen chirurgischer Eingriffe der ORN. Im Jahre 1983 stellte Marx jedoch diese Theorie in Frage und gab zu bedenken, dass eine ORN auch ohne vorangegangenes Trauma oder Infektionen entstehen könne. Mikrobiologisch und histologisch konnte er an bestrahlten nekrotischen Knochen bakterielle Infiltrate zwar an den Oberflächen, nicht dagegen in den tieferliegenden Bereichen nachweisen. In der Bakterienkultur zeigte sich ein weites Spektrum der Mundflora: Streptokokken, Candida und gramnegative Organismen. Im Gegensatz zur Osteomyelitis und zu infizierten Knochentransplantaten, wo die Vielfalt der nachgewiesenen Organismen größer ist (u. a. Bacteroides- und Eikenella-Spezies sowie Staphylococcus aureus), befand sich diese Flora normalerweise an der Oberfläche einer von ORN betroffenen Region.

In den histologischen Analysen von Marx zeigten sich apoptotische Endothelzellen, hyalinisierte und thrombosierte Gefäße sowie Periostfibrosen, ferner eine Osteoblasto- und eine Osteozytopenie mit einer Fibrose des Knochenmarks, Fibrose der Submukosa mit deutlich verminderter Zellstruktur und Bindegewebsvaskularisation. Marx schlussfolgerte, dass Mikroorganismen und Traumata in der Pathophysiologie der ORN des Kiefers eine untergeordnete Rolle spielen.

Die durch Hypovaskularisation und Hypozellularität bedingte Hypoxie der betroffenen Gewebe lässt sich in bestrahltem wie nicht bestrahltem Gewebe nachweisen (Stevens et al., 1981). Die Theorie von Marx lässt sich daher zusammenfassen:

*„Eine Bestrahlung kann zur Bildung von hypoxisch-hypovaskularisierten Gewebe mit nachfolgendem Zellzerfall und Gewebeabbau (Kollagensynthese und Zelllyse überschreiten Zellreplikation) und einer chronisch nicht heilenden Wunde (ORN) führen.“*

Diese Theorie bildete den Grundstein für die Nutzung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) in der Behandlung der ORN.

Die aktuelle Theorie zur Entstehung der ORN besagt, dass die ORN eine Folge einer strahlungsinduzierten Wechselwirkungen zwischen entstandenen Sauerstoffspezies, endothelialer Dysfunktion, Entzündung, mikrovaskulären Thrombosen, Fibrose, Remodellierungen und schließlich Knochen- und Gewebenekrosen ist (Delanian et al., 2004).

Es lassen sich hier drei Phasen beobachten (Vozenin-Brotons et al., 2003):

1. **Initiale präfibrotische Phase:** Es findet sich eine akutes Entzündungsgeschehen, von dem überwiegend Endothelzellen betroffen sind.
2. **Konstitutive organisatorische Phase:** Es setzt eine abnorme Fibroblastenaktivität ein mit Desorganisation der Extrazellulärmatrix.
3. **Späte fibrotische Phase:** Der Remodellierungsversuch des Gewebes ergibt fragiles Ersatzgewebe, das einem hohen Risiko für spätere reaktive Entzündungen durch Lokaltraumata unterliegt.

Interessanterweise formulierte Marx ähnliche Erkenntnisse, allerdings war er davon ausgegangen, dass die treibende Kraft der ORN die hartnäckige Gewebhypoxie ist (Lyons et al., 2008). Die Theorie der strahleninduzierten Fibrose besagt, dass der Schlüssel einer Progression der ORN die Aktivierung und Dysregulation von Fibroblasten ist und in Gewebeatrophie mündet. Bei der Schädigung von Endothelzellen sind zwei Vorgänge zu

unterscheiden: Zum einen werden sie durch Bestrahlung direkt geschädigt, zum anderen induziert Strahlung reaktive Sauerstoffspezies (freie Radikale) im Gewebe, die die Endothelzellen indirekt zerstören. Die beschädigten Endothelzellen produzieren chemotaxische Zytokine, die eine akute Entzündungsreaktion und die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies durch Phagozyten auslösen (Delanian et al., 1994). Ferner resultiert der Endothelschaden in vaskulären Thrombosen und Mikrogefäßnekrosen und infolgedessen in lokaler Ischämie und Gewebeverlust.

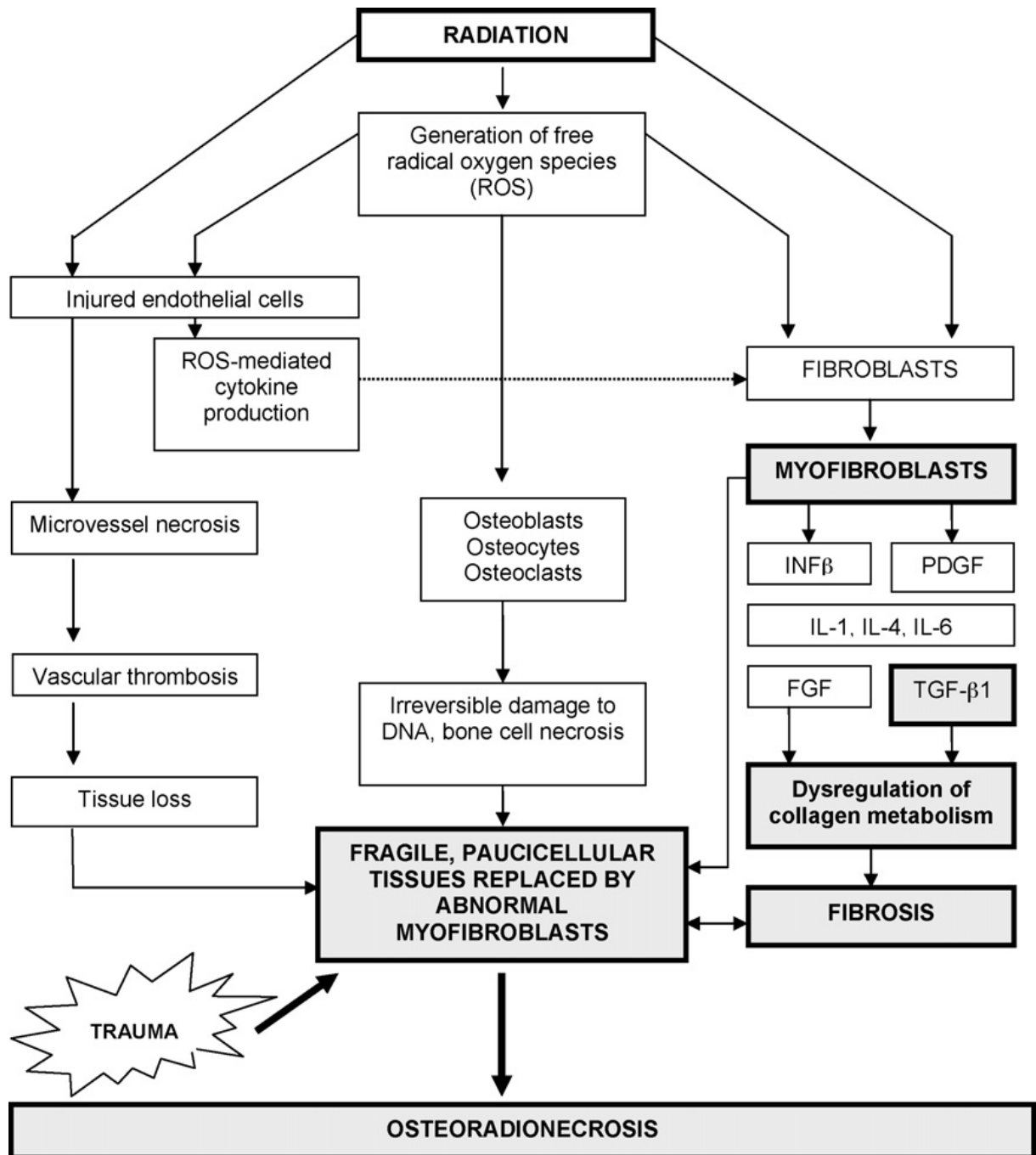
Da auch die natürliche Endothelbarriere aufgehoben ist, ist das Gewebe verschiedenen Zytokinen zugänglich, die dort eine Transformation von Fibroblasten zu Myofibroblasten bewirken.

Die reaktiven Sauerstoffspezies induzieren ebenfalls die Freisetzung von Zytokinen wie z. B. Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Blutplättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), Fibroblasten-Wachstumsfaktor  $\beta$  (FGF $\beta$ ), Interleukin (IL) 1, 4, und 6, transformierender Wachstumsfaktor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) und Bindegewebe-Wachstumsfaktor CGGF. Das Ergebnis der Freisetzung dieser Faktoren ist die unregulierte fibroblastische Aktivität von überwiegend Myofibroblasten (Dambrain, 1993).

Die Myofibroblasten zeichnen sich durch ihre ungewöhnlich hohe Proliferationsrate aus, die Sekretion abnormer Produkte der Extrazellulärmatrix und setzen das Degradationspotenzial dieses Gewebes herab.

Die Dysbalance zwischen Synthese und Degradation in dem bestrahlten Knochen ist besonders dramatisch. Die Kombination aus Bestrahlung, Osteoblastenverlust und exzessiver Myofibroblastenproliferation führt zur Reduktion der Knochenmatrix und deren Ersatz durch Bindegewebe (Abb. 1.1).





**Abbildung 1.1:** Pathogenese der strahleninduzierten Fibrose (Lyons et al., 2008).

#### 1.6.4.7. Diagnose der Osteoradionekrose

Die Diagnose der ORN beruht hauptsächlich auf den klinischen Befunden von Schleimhautulzera und der Exposition nekrotischen Knochens. Typische Symptome sind Schmerzen, Missempfindungen, Foetor ex ore, Dysgeusie und Speiserestimpaktion im Bereich der ORN. Obwohl die wichtigsten Merkmale einer ORN, d. h. die Exposition von

devitälem Knochen sowie Schleimhaut- oder Hautulzera, deutlich zu erkennen sind, kann die ORN im Frühstadium auch asymptomatisch sein (Lyons et al., 2008).

Marx und Johnson (1997) zeigten, dass folgende diagnostische Zeichen mit dem Grad der strahleninduzierten Gewebeschädigung korrelieren:

- Gewebeinduration
- Mukosateleangiektasien
- nachlassendes Wachstum der Gesichtsbehaarung
- Hautatrophie
- Rhagaden und Verhornung
- Xerostomie
- Geschmacksverlust



**Abbildung 1.2:** Knochenexposition als typischer Befund einer Osteoradionekrose.



**Abbildung 1.3:** Kutane Fistel als Folge einer infizierten Osteoradionekrose.

#### **1.6.4.8. Untersuchungsmethoden bei Osteoradionekrose**

Die Diagnostik der ORN umfasst diverse Untersuchungstechniken, z.B. konventionelle Röntgendiagnostik, Computertomographie (CT), digitale Volumetomographie (DVT), Magnetresonanztomographie (MRT), Doppler-Ultraschall, aber auch nuklearmedizinische Verfahren und Nahinfrarotspektroskopie.

Die ideale Untersuchungsmethode sollte nach Hutchinson (1996) Folgendes ermöglichen:

- Quantitative und qualitative Erfassung der Schwere und des Ausmaßes der ORN
- Monitoring des Behandlungsverlaufs
- Prognostische Einschätzung bei Risikopatienten
- Vergleich der Behandlungsschemata
- Vorhersage des Knochenschadens im Rahmen der Chirurgie ist unerlässlich.

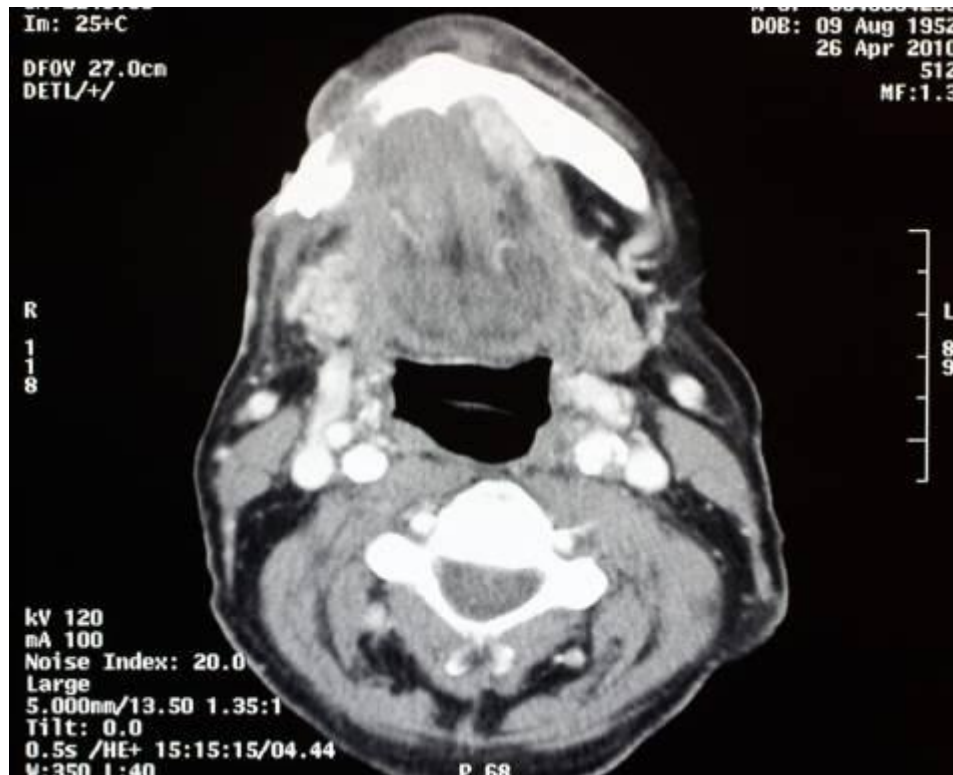
Das radiologische Erscheinungsbild der ORN ist eine gemischte radio-opake strahlendurchlässige Läsion, wobei die strahlendurchlässigen Bereiche die Knochenzerstörung darstellen. Das Orthopantomogramm, auch als Panoramaschichtaufnahme (PSA) bekannt, ist die häufigste Röntgenaufnahme, die für die Diagnostik einer ORN verwendet wird. Voraussetzung für den radiologischen Nachweis sind allerdings eine deutliche Änderung des Mineralgehalts und eine ausgeprägte

Knochenbeteiligung, wie sie oft erst im Spätstadium einer ORN gefunden werden (Epstein et al., 1992).

Ardran (1951) stellte fest, dass 30 % des Mineralgehalts eines Knochens fehlen müssten, damit der radiologische Befund einer ORN diagnostiziert werden kann. Somit zeigen konventionelle Röntgenaufnahmen das tatsächliche Ausmaß des geschädigten Knochens nicht zuverlässig während des gesamten Erkrankungsverlaufs an (Epstein et al., 1992).

CT-Aufnahmen zeigen die ORN als Radioluzenz im Sinne einer kortikalen Destruktion und eines Verlusts von Spongiosatrabekeln, insbesondere im Unterkieferkörper, im molaren und prämolaren Bereich, manchmal auch bis hin in den Retromolar- oder den Kieferwinkelbereich (Hermans et al., 1996) (Abb. 1.4).

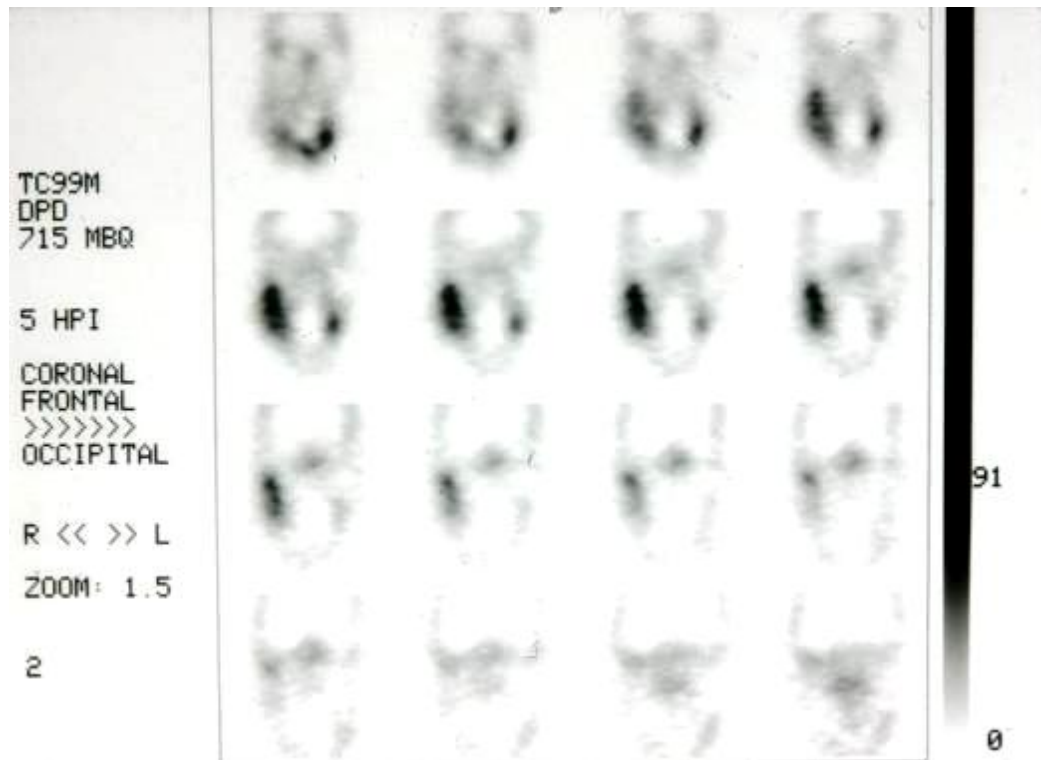
Für die CT gelten hinsichtlich der Diagnostik der ORN des Ober- oder Unterkiefers jedoch ähnliche Einschränkungen wie für herkömmliche Röntgenaufnahmen (Hutchinson, 1996). Zudem ist die Unterscheidung zwischen einem Tumorrezidiv und einer ORN schwierig, da auf CT-Aufnahmen sich beide ähnlich darstellen können (Hermans et al., 1996). Deshalb muss man bei der Diagnostik der ORN den Verlauf der Tumorerkrankung und die Lokalisation des Malignoms berücksichtigen.



**Abbildung 1.4:** Knochendefekt im Bereich des rechten Unterkiefers als Folge einer infizierten Osteoradionekrose.

Die Magnetresonanztomographie wird bei Patienten mit ORN auch zur Beurteilung der fibrösen Struktur des Knochenmarks eingesetzt (Fujita et al., 1991). Dagegen ermöglicht es die Positronenemissionstomographie (PET), manchmal die ORN von einem Tumorrezidiv zu unterscheiden (Minn et al., 1993). Die PET stellt Gewebeareale dar, die einen erhöhten Glukosestoffwechsel aufweisen. Sie wird gegenwärtig vorwiegend zur Darstellung von Malignomen und deren Absidlugen eingesetzt. Über den Wert der PET-Untersuchung zur Charakterisierung von Entzündungsprozessen im Knochen lässt sich noch kein Urteil fällen, da über diesen Einsatz zu wenige Erfahrungen vorliegen (Schwenzer et al., 2009).

In der Skelettszintigraphie mit Technetium-Methyldiphosphonat ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) hingegen können pathophysiologische Veränderungen des Knochens früher als in der konventionellen Röntgendiagnostik identifiziert werden, weil ihr Prinzip auf der Aufnahme des Tracers abhängt und somit Änderungen der Osteoblastenaktivität und der Durchblutung anzeigt (Alexander et al., 1976). Die Szintigraphie mit Gallium-67-Citrat ist geeignet, Veränderungen im Gewebe vor, während und nach der Strahlentherapie zu kontrollieren (Abb. 1.5): Hierbei wird  $^{67}\text{Ga}$ -Citrat von Knochen, Leber und Dickdarm aufgenommen, darüber hinaus aber auch von Tumoren und entzündlichen Läsionen (Weiner, 1990).



**Abbildung 1.5:** Darstellung der ORN mittels der  $^{99m}\text{Tc}$ -Skelettszintigraphie.

Allerdings scheint es, dass Gallium-Scans in der ORN-Diagnostik nicht ausreichend sensitiv sind, da die ORN nicht unbedingt mit der Entzündung im Knochen korreliert. So ist die Galliumaufnahme für die ORN zwar experimentell interessant, allerdings in der klinischen Diagnostik nicht von diagnostischem Wert. Die Galliumszintigraphie bei ORN sollte stets in Zusammenschau mit dem klinischen Befund bewertet werden. So können z.B. wiederholt positive Gallium-Scans nach konservativer Behandlung die Indikation zur operativen Versorgung nahelegen (Epstein et al., 1992).

Eine anerkannte nicht invasive Untersuchungsmethode ist die Nahinfrarotspektroskopie. Sie wird vorwiegend verwendet, um die zerebrale Sauerstoffsättigung des Gewebes und ischämische Veränderungen bei Neugeborenen zu überwachen (Matcher et al., 1994). Als Untersuchungsverfahren in der ORN-Diagnostik weist sie auf die Regionen mit Sauerstoffmangel und die Lokalisation der ORN hin. Auch dieses Verfahren untermauert die Annahme, dass bei der ORN hypovaskularisiertes, hypoxisches Gewebe mit vermindertem Stoffwechsel sowie reduzierter Sauerstoffaufnahme vorliegt (Hutchinson et al., 1990).

#### **1.6.4.9. Klassifikation der Osteoradionekrose**

Es wurden von verschiedenen Autoren bereits zahlreiche Versuche unternommen, eine allgemein gültige Klassifikation der Kiefernekrose zu definieren. Diese Klassifikationen schlossen Aspekte wie mögliche Komplikationen (z.B. Mundschleimhautulzeration, Knochenexposition, Auftreten pathologischer Frakturen), Krankheitsverlauf, klinische Prognose und Ansprechen der Osteoradionekrose auf das Behandlungsverfahren ein.

Coffin et al. (1983) untersuchte 2853 Patienten mit bestrahltem Tumor im Kopf- und Halsbereich und differenzierte zwei Formen der ORN:

*Minorförmige ORN:* Diese Form wurde als eine Reihe kleiner Sequester definiert, die nach einem Zeitraum von Wochen bis Monaten spontan zurückgehen. Diese kleinen Sequester können zwar klinisch diagnostiziert werden, sind allerdings nicht radiologisch sichtbar.

*Majorförmige ORN:* Mit dieser Form ist eine Nekrose großen Ausmaßes genannt, so dass das Risiko einer pathologischen Fraktur stark erhöht ist. Diese Form der Nekrose ist radiologisch sichtbar.

Morton und Simpson (1986) teilten die ORN in „Minor“- , „Moderat“- und „Major“-ORN ein. Die minorförmige ORN wurde als Ulzeration mit freiliegendem Knochen definiert, die sich durch das Vorhandensein von scharfen Knochenkanten oder spitzen Knochen (z. B. nach Zahnextraktion) entwickelt hat. Bei dieser Form besteht die Möglichkeit einer Spontanheilung. Der moderaten Form der ORN liegt exponierter Knochen mit wenigen

kleinflächigen Sequesteranteilen zugrunde, die mit konservativen Therapieverfahren in einem Zeitraum von 6–12 Monaten ausheilen können. Die Majorform besteht aus großen Nekrosearealen mit breitflächigen freiliegenden Knochenbereichen mit demarkierten großen Sequestern. Hierbei ist das Risiko einer pathologischen Unterkieferfraktur und einer Fistelbildung stark erhöht.

Die ORN kann rasch fortschreiten und eine Minor- in eine Majorform oft in kurzer Zeit (< 1 Jahr) überschlagen. Häufig können konservative Behandlungsverfahren indiziert sein.

Clayman et al. (1997) verwendeten eine ORN-Klassifikation, die mit dem Zustand der darüberliegenden Schleimhaut und Gingiva zusammenhängt. Sie verwendeten den Begriff „Typ-1-ORN“ für den Fall, in dem sich die Osteolyse unter intakter Gingiva befindet, und „Typ-2-ORN“ für die aggressive Form der ORN, die auch als strahleninduzierte Osteomyelitis bezeichnet wird und bei der ein Verlust der Mundschleimhaut und Gingiva mit freiliegendem Knochen vorliegt. In dieser Konstellation kann sich durch sekundäre Kontamination mit Speichel das klinische Bild verschlechtern. Während Typ 1 einer ORN durch konservative Maßnahmen kontrolliert werden kann, ist dies bei einer Typ-2-ORN in der Regel nicht ausreichend.

Als weiteres Klassifikationssystem wurde das Scoring-System nach Marx genutzt. Dieses stützt sich auf die Notwendigkeit einer hyperbaren Sauerstofftherapie und die konsekutive Reaktion auf diese Behandlungsmethode.

Hutchinson (1996) hat Kriterien für eine objektive quantitative Klassifikation der ORN vorgeschlagen, die Folgendes ermöglichen soll:

- Quantitatives und qualitatives Erfassen des Schweregrads und Ausmaßes der Nekrose
- Monitoring (Kontrolle des Therapieansprechens)
- Möglichkeit der Prognose, besonders bei Risikopatienten
- Identifikation von Risikofaktoren
- Vergleich der Behandlungsschemata
- Vorhersagen des Ausmaßes der Knochenschäden hinsichtlich einer Operationsplanung

Das neueste Scoring-System für die Strahlentherapie umfasst spät auftretende Nebenwirkungen im gesunden Gewebe (LENT/SOMA [the Late Effects of Normal Tissue/Somatic Objective Management Analysis]) (Jereczek-Fossa et al., 2002).

Dieses Scoring ermöglicht eine detaillierte prospektive Bewertung der subjektiven und objektiven strahleninduzierten Unterkiefer-Spättoxizitäten sowie der Behandlungsmöglichkeit (Tab. 1.4).

**Tabelle 1.4:** Mandibulärmorbidität als Langzeitfolge nach Bestrahlung gemäß LENT/SOMA-Skala.

<b>Radiogene Mandibula-Spätmorbidität (LENT/SOMA-Skala)</b>				
	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
<b>Subjektiv</b>				
Schmerzen	gelegentlich, minimal	intermittierend, erträglich	persistierend, intensiv	brennend, qualvoll
Kaufunktion	Schwierigkeiten mit Vollkost	Schwierigkeiten mit Weichkost		
Nutzung der Prothese		Prothesenlockerung	Unmöglichkeit der Nutzung des Zahnersatz	
Trismus	festgestellt, aber nicht messbar	verhindert normales Essen	Schwierigkeiten beim Essen	inadäquate orale Aufnahme
<b>Objektiv</b>				
Freiliegende Knochen	≤ 1 cm	≤ 2 cm	> 2 cm oder begrenzte Sequestrierung	pathologische Fraktur
Trismus	> 2 cm	1–2 cm	0,5–1 cm	0,5–1 cm
<b>Management</b>				
Freiliegende Knochen		Antibiose, konservativ	Debridement, HBO	Resektion
Trismus und Kaufunktionsstörung		leichte Kost	flüssige Nahrung, Antibiotika, Muskelrelaxans Medikamente	PEG, Gastrostomie

#### 1.6.4.9. Risiko- und prädisponierende Faktoren

Der Fokus in der Sichtung der verfügbaren Literatur zum Krankheitsbild der ORN lag auf folgenden variablen Faktoren: Gesamtstrahlung, Strahlendosis, Photonenenergie, Brachytherapie, Feldgröße, Fraktionierung, Parodontitis, Kieferosteotomie vor der Bestrahlung im Rahmen der Tumorchirurgie, schlechte Mundhygiene, Alkohol- und Tabakkonsum, Zahnextraktionen, Tumorgröße, -lokalisierung und -staging, Nähe des Tumors zum Knochen, Zahnlosigkeit (Jereczek-Fossa et al., 2002; Kluth et al., 1998; Morrish et al., 1981; Reuther et al., 2003).



#### **1.6.4.9.1. Bestrahlungsfaktoren**

Es gibt eine eindeutige Korrelation zwischen der effektiven Strahlendosis im Gewebe und dem Risiko einer ORN (Beumer et al., 1978, 1984; Marx und Johanson 1987; Morrish et al., 1981; Murray et al., 1980).

Es besteht unter zahlreichen Autoren Übereinstimmung über folgende prädisponierende Faktoren als Auslöser einer ORN: hohe Gesamtstrahlendosis (GD, kurze Therapien mit hohen Dosen pro Fraktion, Photonenenergie [4 oder 6 Megaphoton, Mega- oder Orthovoltage], große Strahlenfelder und die Lieferung der Strahlentherapie über ein einziges homolaterales Feld [Hutchinson et al., 1996]).

Gowgiel zeigte 1960 in seinen Tierexperimenten an Affen eine direkte Beziehung zwischen dem Zeitpunkt des Eintritts der Nekrose und der Dosierung der Bestrahlung: je höher die Strahlendosis war, desto früher manifestierte sich die ORN und desto gravierender waren die Veränderungen in der histologischen Aufarbeitung. Die von ihm beobachteten Nekrosen entstanden stets erst in den interdentalen Papillen der unteren Molaren, die in der Mitte des Bestrahlungsfelds lagen.

Seit Einführung des höheren Energiephotons in der Strahlentherapie (Mitte bis Ende der 1960er Jahre) ist die Häufigkeit der ORN auf 6,28 % zurückgegangen (Reher, 1999). Meyer (1970) stellte fest, dass nach dem Orthovoltageverfahren bei 5 % seiner Patienten eine ORN auftrat und nach Einsatz von Supravoltageenergie (Kobalt 60) bei nur 1–1,5 % der Patienten. Obwohl eine interstitielle Brachytherapie sicherer ist als eine perkutane Strahlentherapie, geht sie allerdings mit einer hohen Inzidenz einer ORN einher, insbesondere wenn der Tumor unmittelbar am Knochen liegt.

Mittlerweile ist der Einsatz schneller Neutronen als Ursache hauptsächlich schwerer und schwer behandelbarer Osteoradionekrosen und Weichteilnekrosen bekannt. Während Protononen ihre Energie mit zunehmender Gewebetiefe verlieren, geben schnelle Neutronen ihre Energie an die Hautoberfläche ab, was vor allem bei Hauttumoren therapeutisch genutzt wird (MacDougall et al., 1990).

Obwohl aus der Gesamtstrahlendosis nicht zwangsläufig auf den individuellen nachfolgenden klinischen Verlauf geschlossen werden kann, ist bei einer Strahlendosis unter 60 Gy und einer Applikation von Standardfraktionen das ORN-Risiko moderat (Wong et al., 1997).

Andere Autoren berichten über eine erhöhte ORN-Inzidenz bei Patienten, die Strahlendosen über 65–75 Gy erhalten (Bedwinek et al., 1976; Beumer et al., 1979, 1983; Goldwasser et al., 2007; Morrish et al., 1981; Oh et al., 2004; Tong et al., 1999).

Selten ist es zu sehen, dass die ORN nach einer Strahlendosis (Gesamtdosis) unter 50 Gy eintritt (Curi und Dib, 1997; Johnson, 1997). Fälle von ORN entwickeln sich normalerweise bei Patienten mit Dosen über 64 Gy (Morrish et al., 1981; Thorn et al., 2000). Goldwasser et al. haben in ihrer Untersuchung festgestellt, dass Patienten, die einer Strahlendosis über 66 Gy ausgesetzt werden, ein um fast 11-fach erhöhtes ORN-Risiko haben.

Da jedoch einige Patienten Dosen deutlich unter 66 Gy erhalten und trotzdem eine ORN entwickeln, scheint es, dass mit der Strahlendosis allein sich das Risiko für eine ORN nicht zuverlässig beziffern lässt.

Es wird angenommen, dass die ORN weniger häufig auftritt nach hyperfraktionierter Strahlentherapie bei 72–80 Gy als nach mäßig beschleunigter fraktionierter Strahlentherapie bei gleicher Gy-Zahl (Lyon et al., 2008).

Jüngeren Berichten zufolge steigt die Inzidenz der ORN-Inzidenz, wenn die Strahlentherapie von einer Chemotherapie begleitet wird (Hehr et al., 2006).

Dagegen kann die Inzidenz der ORN durch den Einsatz einer „intensitätsmodulierten Strahlentherapie“ (IMRT) gesenkt werden (Studer et al., 2006). Diese Technik reduziert das Risiko der Akut- und Spättoxizitäten akuten der Strahlentherapie durch:

- partielle Aussparung der großen Speicheldrüsen aus dem Strahlentherapiefeld bei der Mehrheit der Patienten,
- Reduktion des Volumens des Kieferknochens, das hohen Dosen ausgesetzt wird,
- Reduktion der Gingivaareale, die kritischen Dosen ausgesetzt werden und
- Reduktion der Dosis an Zähnen bzw. Zahnhälsen (Studer et al., 2006; Glanzmann et al., 2007).

Dagegen konnten Kluth et al. (1988) keine Korrelation zwischen der Strahlendosis und der Inzidenz der ORN finden. In ihrer Fall-Kontroll-Studie verglichen sie eine ORN-Gruppe mit einer Kontrollgruppe und ermittelten, dass 5 % der ORN-Patienten tatsächlich eine Gesamtdosis von 60 Gy oder weniger bekommen hatten.

Die sogenannte kontinuierliche hyperfraktioniert-beschleunigte Strahlentherapie ist eine relativ neue Form in der Strahlentherapie, die erstmals 1990 in einer multizentrisch-prospektiven randomisierten Studie Anwendung fand und die mittels niedrigen Dosen pro

Fraktion die Inzidenz von radiogenen Veränderungen im normalen Gewebe deutlich reduzieren konnte (Pigott et al., 1993).

Jereczek-Fossa et al. (2003) untersuchten in ihrer Analyse auf den Unterkiefer applizierte Strahlendosen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Oropharynx, die im Rahmen der Behandlung bestrahlt wurden. Die Patienten wurden für eine bifraktionierte Strahlentherapie mit IMRT-Technik geplant. Es konnte nachgewiesen werden, dass hohe Strahlendosen im retromolaren Bereich, im aufsteigenden Ast und im Molarbereich des Unterkiefers appliziert wurden, wobei die Dosen in diesen Arealen höher sein konnten als die Referenzwerte der International Committee of Radiation Units (ICRU) (74,4 Gy in der bifraktionierten Strahlentherapie). Niedrige Gesamtdosen wurden in den Kondylen und der Symphysis mentalis beschrieben.

Viele andere Präventivmaßnahmen, die im Rahmen einer Strahlentherapie ergriffen werden, können das Risiko einer ORN minimieren, u. a. die Verwendung multipler Strahlenfelder, die Reduktion der Gesamtstrahlendosis, kleine Fraktionsvolumina und Einsatz von Techniken, bei denen Unter- und Oberkiefer im Strahlenfeld geschont werden können (z. B. IMRT).

#### **1.6.4.9.2. Tumorgröße und Tumorlokalisierung**

Die Lokalisation des Primärtumors kann die Entwicklung einer ORN beeinflussen (Bedwinek et al., 1976; Epstein et al., 1987; Murray et al., 1980; Van Merkesteyn et al., 1995).

Curi und Dib (1997) fanden eine positive Korrelation zwischen der Tumorseite und der Inzidenz einer ORN: Sie wiesen nach, dass Mundhöhlenkarzinome (insbesondere Zungenkarzinome, Tumoren im Retromolarbereich und Mundbodenkarzinome) die stärkste Anfälligkeit für eine ORN haben.

Die möglichen Ursachen der hohen ORN-Inzidenz bei Patienten mit Mundbodenkarzinomen sind die direkte Beteiligung des Unterkieferknochens im Bestrahlungsfeld und die invasiv-radikalen chirurgischen Ansätze zur Tumorsektion wie Unterkieferosteotomie, Spangen- oder Kastenresektion sowie Mandibulektomie. Diese Ansätze traumatisieren die Knochen und das darüberliegende Periost stark (Curi und Dib, 1997).

Bei anderen Lokalisationen der Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich (z. B. Speicheldrüsen-, Nasopharynx- und Pharynxkarzinome) ist keine Osteotomie indiziert. Die notwendigen invasiv-chirurgischen Maßnahmen der Mundhöhlenkarzinome beinhalten meist die Entfernung der Alveolararterie, die die wichtigste Blutversorgung des Kiefers darstellt, wodurch

möglicherweise das Risiko einer ORN deutlich erhöhen sein kann (Granström et al., 1992a). Diese These wird von mehreren Autoren vertreten (Bedwinek et al., 1976; Murray et al., 1980). Einige Studien ergaben, dass die Inzidenz der ORN mit der Größe des Tumors zunimmt (Bedwinek et al., 1976; Curi und Dib, 1997; Rankow und Weissman, 1971). Andere Autoren fanden hier wiederum keinen Zusammenhang (Curi et al., 1997; Murray et al., 1980; Reuther et al., 2003).

Die Unterschiede zwischen dem Unter- und dem Oberkiefer hinsichtlich Blutversorgung und anatomischer Struktur können die prädisponierte Lokalisation der ORN im Unterkiefer erklären (Beumer et al., 1984).

Falls sich eine ORN im Oberkiefer entwickelt, nimmt sie in der Regel einen milderen Verlauf als eine Unterkiefer-ORN (Eggert et al., 1985). Im Unterkiefer ist die bukkale Kortikalis in den prämolaren, molaren und retromolaren Regionen aufgrund ihres kompakten Aufbaus und ihrer geringen Blutversorgung als die am stärksten von einer strahlungsinduzierten Nekrose gefährdete Region anzusehen (Bras et al., 1990; Buchbinder et al., 2006). Wegen der geringen Vaskularisation und der stärkeren Knochenmineralisation ist an diesen Arealen von einer erhöhten Strahlenabsorption auszugehen (Buchbinder et al., 2006).

Andere Studien bezeichneten den Molarbereich des Unterkiefers als die am häufigsten betroffene Region (Beumer et al., 1984; Thorn et al., 2000), während andere den Symphysenbereich als häufigste ORN-Lokalisation mit einer Häufigkeit von 37 % aller ORN-Patienten bezifferten (Ounsey et al., 1993).

Das Vorhandensein von Zähnen und ihre anatomischen Charakteristika können die Unterschiede in der ORN-Inzidenz des Ober- und des Unterkiefers nicht erklären (Thorn et al., 2000).

#### **1.6.4.9.3. ORN-Inzidenz und Tumorgroße**

Die ORN wurde mit fortgeschrittenen Tumoren und Tumoren mit Invasion der benachbarten Knochen in Beziehung gebracht (Beumer et al., 1983; Kluth et al., 1988; Morrish et al., 1981; Murray et al., 1980; Reuther et al., 2003).

Curi und Dib zeigten in ihrer Studie (1997), dass kein Unterschied in der ORN-Häufigkeit zu finden ist, wenn die Tumorgroße zwischen T1 und T3 liegt, allerdings steigt die ORN-Inzidenz, wenn der Tumor den angrenzenden Knochen infiltriert. Bezogen auf T4-Tumoren schrieben Curi und Dib, dass eine ORN unter zwei Behandlungsbedingungen entstehen kann:

1. Bei Patienten mit inoperablen T4-Tumoren (T4b), die primär bestrahlt werden müssen, hier ORN z. B. durch die Tumornekrose
2. Bei Patienten mit operablem Tumor durch ungenügende Wundheilung nach der chirurgischen Intervention des Primärtumors und vor Beginn der adjuvanten Strahlentherapie

Zwar konnten die beiden Autoren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Lymphknoten-Stagings (N1, N2 oder N3) beobachten, allerdings eine signifikant hohe ORN-Inzidenz beim Halslymphknoten-Staging N0. In der Langzeit-Verlaufskontrolle hatten Patienten ohne zervikale Metastasen tatsächlich eine bessere Prognose hinsichtlich der Tumorerkrankung, aber ein höheres Risiko hinsichtlich der Entwicklung einer ORN (Curi und Dib, 1997).

#### **1.6.4.9.4. Tumorresektion**

Jeder chirurgische Eingriff, der innerhalb einer bestrahlten Region durchgeführt wird, erhöht das Risiko des Patienten, eine ORN zu entwickeln. Folgende prädisponierende Faktoren beeinflussen das Risiko einer ORN nach Tumorresektion:

1. Verlust der periostalen Blutversorgung nach einer marginalen Resektion
2. Unzureichende Gewebedeckung des Defekts nach Exstirpation eines Primärtumors oder eines Tumorrezidivs
3. Unsachgemäße Fixierung einer Osteotomie, was zu einer Non-Union führen kann

Celik et al. (2002) haben in ihrer retrospektiven Analyse gezeigt, dass Patienten, bei denen eine mandibuläre Osteotomie (Mandibulotomie) oder eine marginale Mandibulektomie durchgeführt wurde, eine ORN eher als Patienten nach segmentaler Mandibulektomie erlitten. Dies ist wahrscheinlich damit zu begründen, dass Patienten mit einer Kontinuitätsresektion eine Rekonstruktion mittels mikrochirurgisch anastomosierten oder gestielten Lappen bekommen haben und somit, dass das Ersatzgewebe aufgrund der sofortigen Sicherung der Durchblutung einer ORN besser vorbeugen kann.

#### **1.6.4.9.5. Trauma**

Das Trauma wurde seit vielen Jahren als beachtlicher prädisponierender Faktor in der Pathogenese der ORN gesehen und spielte als integraler Bestandteil der Trias Strahlung, Trauma und Infektion eine Rolle (Watson et al., 1938; Wong et al., 1997). Heutzutage wird das Trauma nicht mehr als für die ORN pathogenetisch entscheidend angesehen, da die

Osteoradionekrose auch spontan auftreten kann (Marx, 1983). Es ist jedoch zweifelsohne nach wie vor einer der wichtigsten Risikofaktoren für eine ORN.

Das Trauma kann im Bereich der Mundschleimhaut sowie des Kiefers eine ORN auslösen. Es können u. a. lokale Traumata durch Prothesen, chirurgische Eingriffe, Zahnextraktionen und größere Operationen im Rahmen der Tumorsektion sein (Chrcanovic et al., 2010).

Die Zahnprothese kann die ohnehin schon durch die Bestrahlung kompromitierte Mundschleimhaut irritieren und Ulzerationen verursachen und zur Exposition des Knochens und schließlich zu einer ORN führen (Daly et al., 1972).

Nach der Zahnextraktion sollten mit der Anfertigung und Eingliederung einen neuen Zahnersatzes mindestens 9 Monate gewartet werden, um einen ungestörten Knochenumbau zu ermöglichen (Beumer et al., 1979). Jansma et al. (1992) empfehlen dem Patienten, während des Zeitraums der Strahlentherapie den Zahnersatz nur zu Mahlzeiten zu tragen.

#### **1.6.4.9.6. Zahnextraktion**

Die parodontal geschädigten und nicht erhaltungswürdigen Zähne können aufgrund der niedrigen vaskulären Durchgängigkeit des Knochens und mangelnden Reparaturmechanismen im bestrahlten Ober- und Unterkiefer zu Infektionen der Knochen und zum weiteren Fortschreiten der ORN führen (Oh et al., 2004).

Nach Bestrahlung kommt es auch in den Speicheldrüsen zu Parenchymveränderungen und schließlich zu einer Abnahme der Speichelproduktion, die einem fortschreitenden Attachmentverlust, starkem Kariesbefall sowie bakteriellen oder mykotischen Infektionen den Weg ebnen kann. Bei diesen Patienten beobachtet man häufig eine Fibrose der Kaumuskulatur, die zu Trismus und ungenügender Mundpflege führen kann (Chavez und Adkinson, 2001).

Einige Autoren bewerten die Entfernung der kariösen Zähne, insbesondere in der Zeit nach Bestrahlung, als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung der ORN (Beumer et al., 1984; Epstein et al., 1987; Marx und Johnson, 1987; Morrish et al., 1981; Murray et al., 1980; Thorn et al., 2000; Van Merkesteyn et al., 1995). Bemerkenswerterweise haben nur wenige Studien in dieser Hinsicht ein erhöhtes Risiko für die ORN-Entwicklung nachweisen können, wenn Extraktionen vor der Bestrahlung durchgeführt wurden (Bedwinek et al., 1976; Sulaiman et al., 2003). Andere Autoren zeigten in diesem Zusammenhang ähnliche Ergebnisse, wenn Zahnextraktionen vor und nach der Strahlentherapie stattfanden (Epstein et al., 1987; Reuther et al., 2003).

Wenn eine Extraktion vor der Strahlentherapie vorgesehen war, wurde der geplante Zeitraum zwischen Zahnentfernung und Beginn der Strahlentherapie kritisch diskutiert. Marx und Johnson (1987) und Epstein et al. (1987) empfahlen einen Abstand von 3 Wochen vor Beginn der Strahlentherapie, da experimentelle nachgewiesen werden konnte, dass die vollständige Ausheilung der Extraktionalveolen so lange dauert (Hupp, 1993). Allerdings verzögert dieser Zeitraum manchmal die eigentliche Tumorbehandlung. Die Extraktionsheilungszeit sollte nicht unnötig verlängert werden, um die Prognose der onkologischen Therapie nicht zu verschlechtern (Beumer et al., 1983; Epstein et al., 1987; Marx, 1983; Maxymiw et al., 1991; Reuther et al., 2003; Tong et al., 1999).

Einige Autoren schlugen einen Zeitraum von 2 Wochen vor Beginn der Strahlentherapie als akzeptabel vor, da dieser Zeitraum unter anderem zur Erstellung eines Therapieplans genutzt werden kann (Beumer et al., 1979; Coffin, 1983, Maxymiw et al., 1991; Hutchinson, 1996).

Die höchste ORN-Inzidenz wurde beschrieben, wenn die Extraktion unmittelbar nach der Strahlentherapie durchgeführt wurde (Epstein et al., 1987).

#### **1.6.4.9.7. Kariöse Zähne und parodontale Erkrankungen**

Es liegt eine bekannte Assoziation zwischen kariösen und parodontal geschädigten Zähnen und der ORN-Inzidenz vor (Epstein et al., 2001, Schiødt und Hermund, 2002). Die Bestrahlung wirkt sich direkt auf die Nachbarstrukturen der Zähne aus: das Zahnfleisch, das Desmodont und den Knochen (Silverman und Chierici, 1965). Die Fasern des Zahndesmodonts hyalinisieren und verlieren ihre räumliche Organisation. Es kommt zur Reduktion der Anzahl und des Durchmessers der Blutgefäße sowie der Zellmenge, einschließlich Osteoblasten und Zementoblasten (Rohrer et al., 1979). Diese Effekte führen zur verstärkten Ablagerung von Plaque und von schädlichen Stoffen aus den darin enthaltenen Mikroorganismen, die zur Manifestation der chronischen Parodontitis mit kontinuierlicher Zerstörung von Knochen und Zähnen führt.

Galler et al. (1992) berichten über drei Fälle, bei denen sich die ORN durch Parodontalerkrankungen entwickelten. Murray et al. (1980) zeigten eine positive Assoziation zwischen Zahnerkrankungen vor Bestrahlung und anschließender Unterkiefernekrose, was zu der Empfehlung führte, die Patienten vor Bestrahlung auf die Beseitigung von Plaques mittels einer richtigen Zahnputztechnik, effektiven Mundspülung und Speichelersatzmittel aufmerksam zu machen.

Die chronischen parodontalen Erkrankungen können nicht nur zu Zahnverlusten führen, sondern auch zu der Entwicklung einer spontanen ORN (Chracanovic et al., 2010).

#### **1.6.4.9.8. Alkohol und Tabak**

Alkohol- und Tabakkonsum wurden in mehreren Studien eindeutig als Risikofaktoren für die Entwicklung der ORN belegt (Katsura et al., 2008; Kluth et al., 1988; Thorn et al., 2000).

Die genaue Pathophysiologie ist allerdings ungeklärt.

Die potenziellen Effekte des Alkohol- und Nikotinkonsums können durch andere Faktoren (z. B. schlechte Mundhygiene) vermutlich verstärkt werden.

Die vasokonstriktorisches Effekte der Nekrose kann bei Rauchern die Hypovaskularisation der Mundschleimhaut nach Strahlentherapie fördern (Katsura et al., 2008).

Marx (1994) gab an, dass 83 % der ORN-Patienten ihren früheren Konsum fortsetzen. Ähnliche Resultate haben Thorn et al. (2000) beschrieben im Rahmen: In ihrer Untersuchung rauchten 89 % der ORN-Patienten weiter.

#### **1.6.4.10. Spontane Osteoradionekrose**

Obwohl die ORN unter anderem durch ein Trauma induziert werden können, wurde in mehreren Fällen auch eine spontan eingetretene ORN beobachtet. In den 1970er und 1980er Jahren begann man die Rolle des Traumas als auslösender Faktor der ORN zu hinterfragen, da in mehreren Studien Patienten identifiziert worden waren, die von einer ORN betroffen waren, ohne je ein Trauma erlitten zu haben (Bedwinek et al., 1976; Epstein et al., 1987; Marx, 1983).

#### **1.6.5.1. Behandlung der Osteoradionekrose**

Die Behandlung der Osteoradionekrose wird sehr kontrovers diskutiert. Dabei reichen die Behandlungskonzepte von konsequenten konservativen Maßnahmen bis hin zur primären chirurgischen Resektion des bestrahlten nekrotischen Kieferknochens (Thiel, 1989) oder der hyperbaren Sauerstofftherapie (Marx, 1983).

Die Säulen der konservativen Therapie der Osteoradionekrose sind die Antibiose (Coffin, 1983), Verbesserung der Mundhygiene und die lokale Wundsäuberung.

Viele Autoren meinen, dass bis zu 60 % der ORN-Fälle konservativ behandelt werden können (Beumer et al., 1983; Epstein et al., 1987; Morrish et al., 1981; Murray et al., 1980).

Dieses Konzept kann bei der milden Form der ORN angewendet werden.

Marx hat darauf hingewiesen, dass die konservativen Ansätze in den fortgeschrittenen Fällen der Osteoradionekrose keinesfalls ausreichend sind.

Die anpassende Mundhygiene ist essenziell notwendig bei jeder Behandlung der ORN, einschließlich der Verwendung des wässrigen alkoholfreien Chlorhexidin (Scally et al.,



1996) und künstlichem Speichel oder salinhaltiger Mundspülung. Essensrückstände sollen mit einer Mundspülung entfernt werden. Kleine Sequester werden mit Spülung oder ganz vorsichtig manuell entfernt, da jeder chirurgische Eingriff potenziell eine Erweiterung der Nekrose verursachen kann (Chrocanovic et al., 2010).

Eine antibiotische Therapie kann allerdings nur einen Erfolg erzielen, wenn die Antibiose in das Zielgewebe verabreicht werden kann. Da der bestrahlte Knochen minderdurchblutet ist, ist hier eine ausreichende lokale Antibiotikakonzentration nicht gewährleistet, daher gilt eine alleinige antibiotische Therapie der Kiefernekrose nicht als Mittel der Wahl (Schwenzer und Ehrenfeld, 2000).

#### **1.6.5.2. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO)**

Die häufigste konservative Therapie der ORN, die in mehreren Studien publiziert wurde, ist die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO). Sie wurde als Beatmung des Patienten mit Sauerstoff in einem Raum mit einem Luftdruck von 1,5–2 Atmosphären definiert.

Dem Patienten wird der Sauerstoff durch eine Maske oder durch eine endotracheale Kanüle verabreicht.

Verschiedene Autoren haben behauptet, dass die HBO-Therapie eine signifikante Rolle bei verschiedenen chronisch-pathologischen Fällen inklusive der ORN und der radiogen induzierten Schleimhautnekrose spielt.

Der bestrahlte Knochen weist eine über 70–90 % niedrigere Sauerstoffsättigung auf als das unbestrahlte Gewebe.

Nach Grime et al. (2001) wird die ORN als chronische Wunde bewertet, die durch eine Kontamination mit aeroben und anaeroben Organismen zur Infektion des nekrotischen Knochens führt (infizierte Osteoradionekrose).

Der Effekt der HBO bei der Behandlung der ORN kann wie folgt erklärt werden:

- Erhöhung der Sauerstoffsättigung im Gewebe durch einen angiogenen Effekt (Manson et al., 1980),
- bakteriostatischer und bakterizider Effekt im Fall der kontrollierten Infektion (Mader, 1987)
- Stimulation der Bildung von Fibroblasten und Produktion der Kollagenmatrix (Marx, 1983)
- antiödematöser Effekt durch Vasokonstriktion (Nylander et al., 1985)

Einige Autoren haben die erfolgreichen Ergebnisse des Einsatzes der HBO-Therapie bei der Osteoradionekrose, bei chronischen Wundheilungsstörungen und bei der chronischen

Osteomyelitis beschrieben (Epstein et al., 1987; Marx, 1983; Monsey et al., 1993; van Merkesteyn et al., 1995).

Als Kontraindikationen für eine Behandlung mit HBO gelten nach Jamil et al. (2000):

- aktive Tumoren
- hohes Rezidivrisiko nach Bestrahlung
- hereditäre Sphärozytose
- akute virale Infektionen
- chronisch-obstruktive Pneumopathien
- chronische Sinusitis
- Infektionen des oberen Respirationstrakts
- Epilepsie
- Patienten mit einer Geschichte für Pneumothorax oder Ohrchirurgie (Sculy et al., 1996)
- Klaustrophobie

Als absolute Kontraindikation für die HBO-Therapie gilt eine Optikusneuritis (Jamil et al., 2000). Seltene Nebenwirkungen der HBO-Therapie sind: die transitorische Myopie, Krampfanfälle und das pulmonale Barotrauma. Sehr selten führt die HBO-Therapie zu einer Embolusbildung (Chrovanovic, 2010).

Therapieprotokoll der HBO:

Das Therapieprotokoll wurde mit befeuchtetem, reinem Sauerstoff und einem Druck von 2–2,5 Atmosphären durchgeführt. Es enthält 20–30 Sitzungen vor der geplanten chirurgischen Therapie und 10 Sitzungen nach Zahnextraktion.

Jede Sitzung dauert 90–120 Minuten pro Tag (Chavez et al., 2001; Marx et al., 1985; Reuther et al., 2003; Sulaiman et al., 2003; Thorn et al., 2000).

Allerdings reicht die HBO-Therapie alleine zur Behandlung der ORN nicht aus, da sie die Läsionen nicht behandeln oder den nekrotischen Knochen beseitigen kann (Marx, 1983).

### **1.6.5.3. Chirurgische Therapie der ORN**

Das chirurgische Verfahren ist die häufigste Therapieoption bei der ORN. Normalerweise wird sie begleitend von Antibiose, antiseptischer Mundspülung und hyperbarer Sauerstofftherapie durchgeführt (Chrovanovic, 2010).

Die Indikation der chirurgischen Therapie und Rekonstruktionen ist das Vorliegen großer intraoralen Mundschleimhautulzera und/oder oro-kutane Fisteln, Schmerzen und Pusdrainage

(Zarem et al., 1983) sowie radiologisch nachweisbare Osteolysen des Unterkieferrandes oder eine pathologische Unterkieferfraktur (Maier et al., 2000).

Die chirurgische Therapie der ORN kann eine intra- und/oder extraorale Dekortikation des Knochens zur Resektion der Nekrose und zur Fistelkontrolle beinhalten, wobei die Blutung als Maßstab für die Vitalität des Knochens angesehen wird.

Rekonstruktionsverfahren sind normalerweise indiziert, wenn die ORN mit einer pathologischen Unterkieferfraktur oder orokutanen Fistel mit radiologisch nachweisbarer Osteolyse in Zusammenhang steht, die in die Tiefe des Unterkiefers reicht, d. h. die Osteolyse erstreckt sich bis zum Unterkieferrand (Marx, 1983). Dieses chirurgische Verfahren soll, wenn möglich, mit der HBO-Therapie kombiniert werden (Jisander et al., 1999).

Das chirurgische Prozedere beginnt mit der sukzessiven Entfernung der kleinen Sequester – wobei das Ausmaß dieses Verfahrens natürlich vom Individualfall abhängt. Danach erfolgen Sequesterotomie, Alveolotomie mit primärem Wundverschluss, der Verschluss orokutaner Fisteln sowie die Deckung der Defekte mit einem lokoregional-gestielten Lappen oder freien mikrochirurgisch anastomosierten Transplantat Lappen. Bei ausgeprägter ORN sind radikalere Resektionsverfahren und eine Hemimandibulektomie oft nicht vermeidbar. Hier kann der Knochen ebenfalls mit einem mikrochirurgisch anastomosierten Transplantat rekonstruiert werden (Fibula- oder Beckenkammtransplantat).

Bei minimal invasiven chirurgischen Maßnahmen erfolgt zunächst ein kleiner, begrenzter Eingriff, z.B. im Sinne einer Sequesterentfernung. Wenn es erforderlich ist, erfolgt auch ein Debridement des oberflächlichen Knochens bis zum blutigen Knochen. Normalerweise ist die Kortikalis des Knochens nicht durchblutet, deshalb sind, nach Hahn und Gorgill, Bohrungen von Löchern durch die Kortikalis empfehlenswert, da diese Methode zur Verbesserung der Durchblutung und zu einer Granulation führen kann.

Bei einem Rezidiv und/oder nicht verheilten kontaminierten Knochen in Zusammenhang mit einer Weichgewebsradionekrose ist das Therapieziel, durch einen vaskularisierten lokoregionalen Lappen, z.B. Temporalislappen oder Fernlappen wie Pectoralis-lappen, die Durchblutung zu verbessern. Diese Lappen sind besonders für den hinteren Anteil der Mundhöhle indiziert, während Nasolabiallappen im vorderen Teil des Kiefers ihre Anwendung finden. Wenn es nicht möglich ist, diese Lappen einzusetzen, kommen frei vaskularisierte mukokutane Transplantate (Radialis-, Fibula) in Frage.

Wenn die ORN weiterhin besteht, kann die Indikation zur Unterkieferresection gegeben sein (Rankow und Weissman, 1971). Wird keine Rekonstruktion durchgeführt, können sich

im weiteren Verlauf ausgeprägte ästhetische und funktionelle Einschränkungen einstellen, die bis zur Notwendigkeit der permanenten Tracheotomie reichen. Allerdings verringern die bestrahlten fibrotischen Weichgewebe die Tendenz zur Gesichtsasymmetrie nach der Unterkieferresection (Morton und Simpson, 1986).

Die Unterkieferrekonstruktion mit Knochentransplantaten hat folgende Ziele: Wiederherstellung der knöchernen Kontinuität, der alveolären Höhe, der Gesichtsform und der Stabilität der Knochenvolumina nach der funktionellen Belastung der Knochentransplantat, sowie Beseitigung von Weichgewebemängeln, so dass Zahnprothesen getragen werden können (Marx, 1983).

Die Entwicklung von mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten haben dabei wesentliche Fortschritte in der Therapie einer fortgeschrittenen ORN gebracht (Curi et al., 2007). Denn nur durch den Einsatz gut durchbluteten Gewebes ist sicherzustellen, dass eine funktionelle Rekonstruktion für den Patienten erzielt werden kann.

Buchbinder et al. (2006) zufolge ist der Ersatz des nekrotischen Knochens durch einen vaskularisierten Knochen-Weichgewebe-Lappen zweifellos die erste Wahl der Behandlung. Dadurch ist nicht nur die Wiederherstellung der Unterkieferkontinuität gegeben, sondern es entsteht auch für die nicht bestrahlten Weichgewebe eine Abdeckung mit einer intakten Blutversorgung.

Das Ausmaß der knöchernen Resektion wird präoperativ anhand der klinischen und radiologischen Daten (OPTG, Szinti, CT, MRT) evaluiert, das endgültige Ausmaß der Resektion wird jedoch intraoperativ bestimmt. Die Durchblutung in der Spender- und Empfängerregion kann durch angiografische Verfahren beurteilt werden. Der Sinn der Angio ist es, präoperativ festzustellen ob: 1- am Hals nach meist stattgehabter Op und RT überhaupt noch Anschlussgefäße vorhanden sind, und 2. ob bei den typischen Risikofaktoren die Gefäße nicht als stark geschädigt atherosklerotisch verändert sind.

Nach entsprechender Rekonstruktion kann dann sogar eine kaufunktionelle Rehabilitation mit osseointegrierten Implantaten erfolgen (Granström et al., 1992).

## **1.7. Ziel der Studie**

Trotz enormer Entwicklungen im Bereich der Strahlentherapie stellt die Osteoradionekrose auch heute noch die schwerste Form der Komplikationen nach Strahlentherapie dar und kann in ausgeprägten Fällen sogar zum Tod führen.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand des eigenen Patientengutes eine statistische Übersicht über die Häufigkeit/Epidemiologie der Osteoradionekrose, prädisponierende Faktoren und Therapiemöglichkeiten der ORN zu identifizieren.

Zu folgenden Fragen wird im Einzelnen Stellung genommen:

1. Inzidenz einer ORN und Abhängigkeit von Geschlecht und Allgemeinzustand der Patienten
2. Einfluss von Lokalisation, Seite, Größe, Staging des Tumors und dessen Abstand zum Knochen auf die Inzidenz einer ORN
3. Rolle der chirurgischen Therapie des Tumors sowie der Neck Dissection in der Entwicklung einer Nekrose in dem bestrahlten Knochen
4. Einfluss der Knochenosteotomie im Rahmen der chirurgischen Therapie des Primärtumors und der Osteotomieform auf die Inzidenz der ORN
5. Bedeutung der Art der Strahlentherapie (primäre Strahlentherapie, adjuvanter und palliativer Einsatz sowie Rezidivtherapie), Gesamtstrahlendosis, Fraktionierung, Strahlenmethode (perkutane vs. interstitielle Radiatio) sowie der Strahlentechnik (3D-CRT und IMRT) in Bezug auf die Entstehung einer ORN
6. Einfluss einer Zahnsanierung vor Radiatio als Präventivmaßnahme zur Vorbeugung einer ORN
7. Bedeutung des Zeitpunkts der Zahnsanierung vor Bestrahlung (Vergleich: Patienten mit und ohne ORN)
8. Höhe der Gesamtstrahlendosis (Ist die absolute Strahlendosis im Bereich der ORN höher als in den anderen Kieferabschnitten? Wo in den Kieferabschnitten befindet sich die höchste absolute Strahlendosis?)
9. Einfluss der dentoalveolären Chirurgie nach Abschluss der Strahlentherapie auf die Inzidenz der ORN
10. Rolle der Fachexpertise des Operateurs in der Prävention der ORN
11. Zusammenhang zwischen prothetischer Versorgung nach Bestrahlung und Art dieser prothetischen Versorgung und der Entwicklung einer ORN
12. Effekt von Alkohol- und Nikotinabusus nach Abschluss der Strahlentherapie auf die Entstehung der ORN

Dieser Arbeit lagen Literaturangaben zur Inzidenz der ORN bei Anwendung einer hohen Strahlendosis (Marx, 1983) und bei odontogenen und paradontalen Erkrankungen (Epstein et al., 1987) zugrunde. Es wurde die Korrelation zwischen operativer Tumorsektion vor

Beginn der Strahlentherapie und der spontanen Inzidenz der ORN, aber auch die Gesamtstrahlendosis bei den spontanen ORN-Fällen ausgewertet.

Zudem wird in dieser Arbeit die besondere Rolle der Gesamtstrahlendosis in den unterschiedlichen Kieferabschnitten und in den Nekrosenstellen hervorgehoben.

## **2.Methoden**

In dieser klinischen retrospektiven longitudinalen Studie wurden Daten von 150 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 2004 bis Ende April 2009 eine Strahlentherapie aufgrund eines Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich erhalten haben. Die Daten der Patienten wurden retrospektiv mithilfe eines Erhebungsbogens dokumentiert. Die Grundlage für die Erhebung der Daten waren Patientenakten und die medizinischen Software-Programme MedVision, SAP und OPDIS sowie die Röntgenbild-Software GE und Marven. Im Rahmen der Diagnosestellung, des Tumorstaging und der Erstellung eines Behandlungsplans wurden bei jedem Patienten routinemäßig folgende diagnostische Verfahren durchgeführt: klinische Untersuchung, OPMG, (Abdomen-)Sonographie, CT Kopf, Hals und Thorax, mit Kontrastmittel oder ohne, ggf. MRT. Schließlich erfolgten eine Probeexzision des Tumors und eine Panendoskopie.

Eine zusätzliche Befragung und Dokumentation der aktuellen Befunde erfolgte im Rahmen der Tumornachsorge der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité, Campus Virchow Klinikum.

Der mittlere Zeitraum der Nachbeobachtung nach Therapieabschluß betrug (range 6–50). In diesem Zeitraum traten bei 24 % (36 von 150 Patienten) Osteoradionekrosen auf.

### **2.1. Patienten**

Bei den Patienten handelte es sich um insgesamt 150 Patienten (117 Männer, 33 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 58 Jahren (30–87 Jahre) mit der Erstdiagnose eines PECA im Kopf- und Halsbereich. Die 36 Patienten mit einer ORN wurden klinisch untersucht und der Nekrosegrad entsprechend *LENT/SOMA* bestimmt. Zusätzlich zur klinischen Untersuchung wurden routinemäßig Panoramaschichtaufnahmen und ggf. eine CT durchgeführt. Damit wurde die genaue Lokalisation und Ausdehnung der ORN ermittelt, und die individuellen Patientenbeschwerden wurden dokumentiert. Schließlich wurde bei allen Patienten bei uns das etablierte Behandlungskonzept zur Therapie von Osteoradionekrose durchgeführt (siehe Anhang).

### **2.2. Fragebogen**

Mithilfe eines retrospektiven Erhebungsbogens wurde die Analyse der Patientenakten und der bildgebenden Diagnostik ermittelt.

Der Fragebogen umfasst u. a. die Anamnese, das Ergebnis der Staginguntersuchung, die chirurgische Therapie, die Strahlentherapie, die Zahnsanierung vor der Bestrahlung, chirurgischen Interventionen in der Mundhöhle nach Abschluss der Strahlentherapie, den Zeitpunkt des Eintritts einer ORN und die individuelle Therapie Osteoradionekrose.

### **2.3. Variablen der Studie**

Folgende Aspekte wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht:

#### **1. Allgemeine Faktoren:**

Hier wurden der Einfluss des Alters, des Geschlechts und des Allgemeinzustand auf die Inzidenz der ORN überprüft. Ferner wurden Allgemeinerkrankungen und insbesondere Erkrankungen mit Auswirkungen auf den Stoffwechsel, Knochenumbau und die Durchblutung des Knochens berücksichtigt.

#### **2. Patientengewohnheiten:**

Alkohol- und Zigarettenkonsum wurden anhand des Fragebogens vor und nach Abschluss der Strahlentherapie aufgenommen. In dieser Studie wird der Einfluss des Rauchens und Alkohols auf die Strahlentherapie und das Auftreten einer Osteoradionekrose ermittelt.

#### **3. Tumorabhängige Faktoren:**

Es wurden die Lokalisation, die Größe und das Staging des Tumors definiert und bei jeden Patienten dokumentiert. Hinsichtlich der Tumorlokalisation wurden folgende Aufteilungen der anatomischen Lage des Primärtumors im Kopf- und Halsbereich berücksichtigt:

*Nasopharynx Tumoren:* Tumoren, die sich in dem hinteren Bereich der Nasenhaupthöhle und oberhalb der Ebene des Gaumensegels befinden

*Mundhöhlentumoren:* Unter diesem Begriff wurden Tumoren im Bereich der Lippen, des Mundbodens, des Zungenrandes (vordere zwei Drittel der Zunge, des Alveolarkamms, des Kieferwinkels und des harten Gaumens zusammengefasst.

*Oropharynx Tumoren:* Hier wurden Tumoren im Bereich der Tonsillen, des Zungenrands und des Gaumenbogens definiert.

*Hypopharynx Tumoren*

*Larynx Tumoren*

Die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus und das Tumorstaging wurden anhand der UICC-/TNM-Klassifikation (2002) erfasst.



### **Chirurgische Behandlung des Primärtumors:**

Bei allen chirurgischen Entfernungen des Primärtumors erfolgte eine detaillierte Dokumentation mit Beschreibung der R-Klassifikation (Residual Tumor after Treatment) und – bei Beteiligung des Kiefers – der Osteotomieform. Es sind folgende Knochenresektionstechniken eingesetzt worden:

*Spangenresektion:* Entfernung der Kortikalis (vestibulär, lingual oder palatinal) mit Erhaltung der kontralateralen Kortikalis und der Kieferbasis

*Kastenresektion:* Hier erfolgte die Entfernung der gesamten Kortikalis mit Erhaltung der Kieferbasis.

Beide o.g. Resektionsformen wurden von Celik et al. (2002) auch als marginale Knochenresektion genannt.

*Kieferteilresektion:* Dieser Begriff umfasst die Kontinuitätsresektion des Kiefers.

Der Einfluss der zervikalen Lymphknotenausräumung wird im Folgenden ebenfalls analysiert.

### **4. Strahlentherapie:**

Es wurden bei allen Patienten Gesamtstrahlendosis, Fraktionstyp, Dosis pro Fraktion, Einsatz interstitieller Strahlentherapie (Brachytherapie) und Strahlentechnik (intensitätsmodulierte Radiotherapie [IMRT] oder 3D-konformale Strahlenbehandlung [3D-CRT]) erfasst. Falls während der Bestrahlung simultan eine Chemotherapie appliziert wurde, wurde dieses Verfahren im Fragebogen ebenfalls dokumentiert.

Die Strahlentherapieeinsätze erfolgten auf der Basis der onkologischen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, die Tumorstadium, Prognose, Lymphknotenstaging, chirurgische Therapie des Tumors und Auftreten von Rezidiven umfassen.

*Adjuvante Strahlentherapie:* Diese Therapie erhalten Patienten mit folgender Diagnose: Tumor wurden nicht in sano reseziert (R1, R2) und eine Nachresektion ist nicht möglich; ferner Patienten mit Tumoren mit positivem Lymphknotenbefund (pN1, pN2, und extrakapsuläre Infiltration).

*Primär kurative Strahlentherapie:* Sie kommt bei Patienten zum Einsatz, die nur primär eine Strahlentherapie erhalten, da eine chirurgische Behandlung aufgrund des Tumorstadiums und des Allgemeinzustands des Patienten nicht indiziert war.

*Strahlentherapie bei Tumorrezidiv:* Hier kommt Strahlentherapie als kuratives Konzept bei Tumorrezidiven zum Einsatz.

*Palliative Strahlentherapie:* Dieses Konzept ist indiziert, wenn bei fortgeschrittenen Tumoren eine Heilung mittels moderner therapeutischer Möglichkeiten nicht zu erwarten ist. Die genannten Regime unterscheiden sich in der Aggressivität des Therapiekonzepts wie beispielsweise der Gesamtstrahlendosis, der Art der Fraktionierung und der Ausdehnung des Bestrahlungsvolumens.

## **5. Zahnsanierung als Präventivmaßnahme vor der Strahlentherapie:**

Mithilfe der Patientenakten, des Röntgenbildarchivs und der Software-Programme OPDIS, MedVision und SAP konnten wir den Zahnstatus und die Sanierungsprozeduren bei jedem Patienten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité, Campus Virchow Klinikum erheben.

Zu Beurteilung der Mundhygiene und des Gebissanierungsbedarf der Patienten vor Beginn der RT wurden die folgenden Kriterien berücksichtigt:

1- Klinischer Zahnstatus und Mundhygienestatus: Zahnsteinansammlung  
Zahnlöckerung, Kariesbefall

2- Radiologische Befunde auf der Panoramaschichtaufnahme (PSA): marginaler Knochenabbau >6 mm, Verlust oder Erweiterung der Lamminadura des Zahnes

Die Erhaltungswürdigkeit der Zähne wurden im Zusammenhang mit der Tiefe der marginalen Knochenabbau bewertet, und hier wurden die Zähne mit Knochenabbau tiefer als 6 mm als nichterhaltungswürdig bewertet und müssen entfernt werden (Bruins et al., 1999; Schiodt et al., 2002).

Anhand des Sanierungsplans wurden die Patienten in folgende Subgruppen eingeteilt:

1. Zahnlose Patienten: Zahnextraktion nicht erforderlich

2. Subtotale Sanierung: Entfernung nicht erhaltungswürdiger Zähne. Gesunde Zähne können für eine spätere prothetische Versorgung nach der Bestrahlung belassen werden.

3. Totalsanierung: Entfernung aller Zähne bei den Patienten mit schlechtem Zahnstatus und primär nicht erhaltungswürdigem Gebiss

4. Bezahnte Patienten, bei denen keine Zahnextraktion erfolgen musste.

## **6. Chirurgische Eingriffe in der Mundhöhle nach Abschluss der Strahlentherapie:**

Jeder chirurgische Eingriff in der Mundhöhle, der nach Abschluss der Strahlentherapie sowie zum Zeitpunkt des Eingriffs erfolgte, wurde im Fragebogen festgehalten. Es wurden hier zwei Arten der chirurgischen Operation differenziert:

- Kleine chirurgische Eingriffe, die vornehmlich das Weichgewebe betrafen und keine mukoperiostalen Lappen erforderten, (z. B. Probeexzisionen).

- Dentoalveolär-chirurgische Eingriffe und Operationen, die einen Mukoperiostlappen erfordern und ggf. Knochenosteotomie. Hierzu gehören Zahnextraktionen, Implantatinsertionen, Entfernung von Osteosynthesematerial.

Zudem wird in dieser Arbeit der Einfluss der chirurgischen Expertise des behandelnden Arztes, der den dentoalveolär-chirurgischen Eingriff sowie die Zahnextraktionen bei dem bestrahlten Patienten nach Abschluss der Strahlentherapie durchgeführt hat, bewertet. Zu diesem Zweck erfolgte eine Unterteilung der behandelnden Ärzte in: Praktizierender Zahnarzt, Fachzahnarzt für Oralchirurgie und Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

#### **7. Prothetische Versorgung nach Abschluss der Strahlentherapie:**

Hier wurden der Zeitpunkt der prothetischen Versorgung, die Prothesenart (schleimhautgetragene oder implantat- und/oder zahngestützte Prothesen) und Druckstellen unter der Prothese dokumentiert.

#### **8. Spontane Osteoradionekrose:**

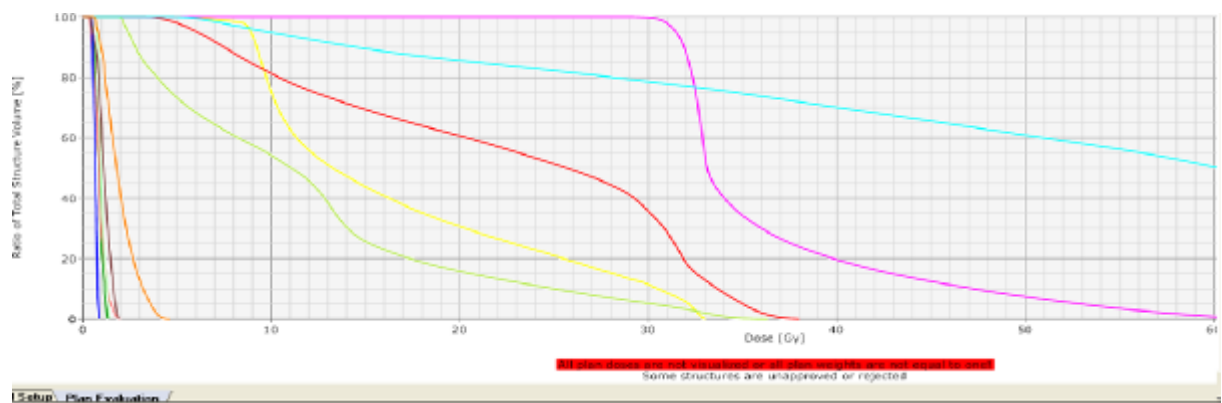
Die ORN-Fälle, die ohne bekanntes Trauma oder chirurgische Intervention sowie Zahnextraktionen oder Zahnprothese nach Abschluss der Strahlentherapie aufgetreten sind, wurden als spontane Fälle der ORN genannt.

## **2.4. Gesamtstrahlendosis in den Kieferabschnitten und Kiefernekrosetellen**

### **2.4.1. Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH)**

Das Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) ist ein Konzept, das bei der Planung der Strahlentherapie zum Einsatz kommt. DVHs wurden durch Goitein und Verhey 1979 eingeführt und von Shipley et al. 1979 publiziert. Der Zweck eines DVH ist es, eine dreidimensionale (3D) Dosis in einem graphischen 2D-Format zusammenzufassen. In der modernen Strahlentherapie werden Verteilungen der 3D-Dosis gewöhnlich in einem automatisierten Behandlungsplan erstellt, das auf einer 3D-Rekonstruktion von CT-Scans basiert. Das „Volumen“, auf das sich die DVH-Analyse bezieht, kann ein Ziel der Strahlentherapie, ein gesundes Organ oder eine willkürliche Struktur in der Nähe sein. DVHs können auf zweierlei Art sichtbar gemacht werden: als differenziale oder als kumulative DVHs. Ein DVH wird erstellt, indem man zuerst die Größe der Dosis-Sortierfächer festlegt. Die Größe der Sortierfächer kann willkürlich sein, z. B. 0–1 Gy, 1,001–2 Gy, 2,001–3 Gy, etc.

In einem Differenzial-DVH zeigt die Stab- oder Spaltenhöhe das Volumen der Struktur und die empfangene Dosis an, die durch das Sortierfach gegeben wird. Sortierfachdosen sind entlang der horizontalen Mittellinie und Strukturvolumen (entweder prozentuales oder absolutes Volumen) auf der vertikalen Mittellinie zu finden. Das Differenzial-DVH nimmt die Form eines typischen Histogramms an. Das kumulative DVH wird zudem mit Sortierfachdosen entlang der horizontalen Mittellinie geplottet. Jedoch stellt die Spaltenhöhe des ersten Sortierfaches (z. B. 0–1 Gy) das Volumen der Struktur größer dar als das Äquivalent dieser Dosis. Die Spaltenhöhe des zweiten Sortierfaches (z. B. 1,001–2 Gy) stellt das Volumen der Struktur größer dar als das Äquivalenz dieser Dosis, usw. Mit sehr feinen (kleinen) Sortierfachgrößen nimmt das kumulative DVH das Aussehen einer glatten Linie im Diagramm an. Die Linie neigt sich zunehmend und führt von einem hohen Punkt der y-Achse zu einem hohen Punkt der x-Achse. Für eine Struktur, die eine sehr homogene Dosis empfängt, zum Beispiel 100 % des Volumens, das genau 10 Gy empfängt, erscheint das kumulative DVH als horizontale Linie an der Oberseite des Diagramms.



**Abbildung 2.1:** Dosis-Volumen-Histogramm.

## 2.4.2. Konturierung des Kieferknochens und Errechnung der Gesamtstrahlendosis

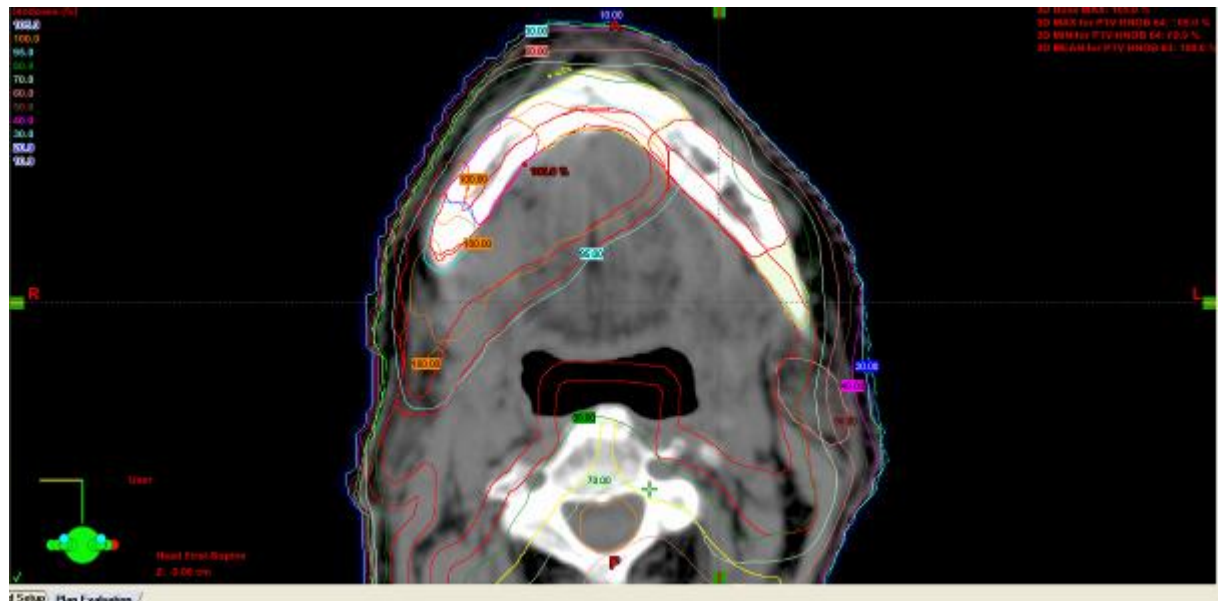
### Planungs-CT-System

Die Konturierung des Kieferknochens wurde mit Unterstützung der Strahlenklinik Charité, Campus Virchow Klinikum mithilfe der Software „Varian Behandlungsplanungs-System“ (Eclipse<sup>®</sup>, Version 7.3.10, Varian Medical System, Hansen Way, Paolo Alto, CA, USA) von dem Doktoranden selbst durchgeführt.

Bei 16 Patienten, bei denen die Strahlentherapie mittels IMRT-Technik erfolgt war, wurden die Kieferknochen konturiert und in folgende Kieferabschnitte unterteilt:

Kondylus, Ramus, Kieferwinkel oder Retromolarbereich, Molarbereich sowie der Mentalbereich. Der Oberkieferknochen wurde konturiert und in „links“ und „rechts“ unterteilt.

Die Konturierung der Knochenvolumina erfolgte in drei Dimensionen. Die Planungs-CT wurde in 2-mm-Schichtdicke durchgeführt (Abb. 2.2).

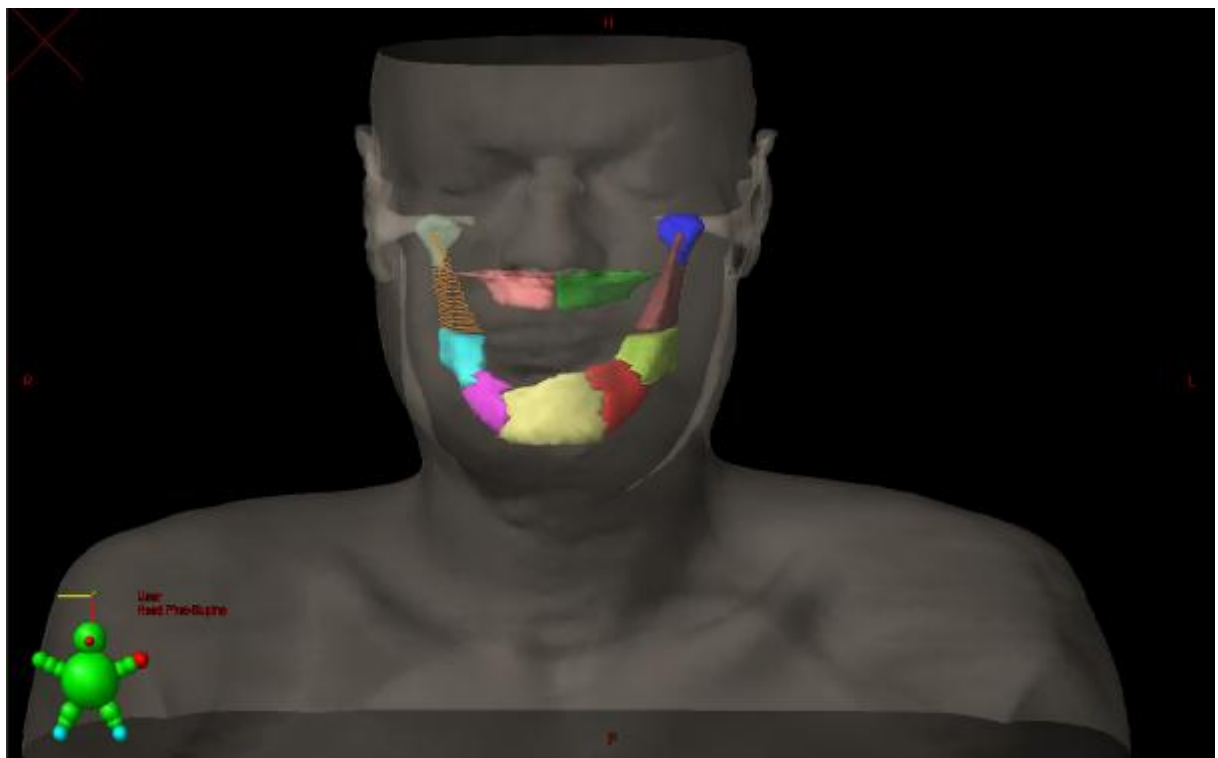


**Abbildung 2.2:** Konturierung des Kieferknochens und der wichtigen Strukturen.

Diese Konturierung wurde unter folgenden anatomischen und radiotherapeutischen Aspekten vorgenommen (Jereczek-Fossa et al., 2003):

1. Kondylen: passen auf dem CT zu Nasopharynxtumoren
2. Aufsteigender Unterkieferast: passt zu Tumoren im Bereich des Oropharynx, Nasopharynx, Gaumens
3. Retromolarregion und Kieferwinkel: passen zu Tumoren im Naso-, Oro-, Hypopharynx und Mundhöhlentumoren (Zungenrand-, Kieferwinkeltumoren)
4. Molarbereich: Dieser Bereich passt anatomisch und therapeutisch zu Mundhöhlen-, Zungengrund- und Hypopharynxtumoren.
5. Mentalisbereich: passt zu Lippen- und Mundhöhlentumoren (Alveolarfortsatz-, Mundboden-, Zungenrandtumoren) (Abb. 2.3).

In diesen konturierten Kieferabschnitten und ORN-Stellen wurde die absolute Strahlungs-dosis mithilfe des Programms Varian Clinac<sup>®</sup> berechnet.



**Abbildung 2.3:** 3D-Ausschnitt nach Konturierung des Kieferknochens.

## 2.5. Analyse subjektiver und objektiver Befunde bei Patienten mit Osteoradionekrose

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Befunde analysiert:

- *die Lokalisation der ORN:* Um die Lokalisation von Osteoradionekrosen zu bestimmen, wurde hier dieselben Kieferabschnitte, die den DVHs zugrunde lagen, benutzt, um die Strahlendosis im Nekrosenbereich mithilfe der Software Varian Clinac<sup>®</sup> zu bewerten.
- *die Einstufung der ORN nach Größe (nach LENT/SOMA):*
  - Grad 1: Knochenexposition  $\leq 1$  cm
  - Grad 2: Knochenexposition  $\leq 2$  cm
  - Grad 3: Knochenexposition  $> 2$  cm
  - Grad 4: pathologische Kieferfraktur als Komplikation einer ORNDie Größe der ORN wurde in Zusammenhang mit dem klinischen Bild und den radiologischen Befunden der ORN auf dem OPG und CT-Aufnahmen gemessen.
- *das Ausmaß von Schmerzen bei Vorliegen einer ORN (nach LENT/SOMA):*
  - Grad 1: gelegentliche Schmerzen und minimaler Intensität
  - Grad 2: intermittierende Schmerzen
  - Grad 3: persistierende und intensive Schmerzen
  - Grad 4: qualvolle Schmerzen
- *Beteiligung der Haut, Schleimhautdefekte und Fisteln*
- *der Therapie der Osteoradionekrose, wie:* konservative Behandlung (Verbesserung der Mundhygiene, Mundspülung und Antibiose) oder chirurgische Therapie (Sequestrotomie, Kieferteilresektion und Rekonstruktion mit mikrovaskulären Transplantaten)

Für die statistische Auswertung haben wir das Statistik-Programm SPSS 15.0 (2006) für Windows (LEAD Technologies) und Microsoft Excel 2003 Home Edition verwendet.

Für alle Variablen wurden die Mediane und Durchschnittswerte errechnet und für die Analyse der folgenden Osteoradionekrose-abhängigen Faktoren der Chi-Quadrat-Test durchgeführt: Geschlecht der Patienten, Nikotin- und Alkoholkonsum, Tumorlokalisation, Seite der ORN-Lokalisation, Tumorgröße, Tumorstadium, chirurgische Therapie des Tumors, Knochenosteotomie, Form der Osteotomie, Halslymphknotenausräumung, Form der Strahlentherapie, Strahlentherapietechnik, Fraktionierung, Mundhygienestatus vor Radiatio, Zahnsanierung und Zahnextraktionen vor Radiatio sowie Zahnextraktionen und

dentoalveoläre Chirurgie nach Strahlentherapie sowie prothetische Versorgung und Prothesendruckstellen.

Der Signifikanzlevel wurde mit einem p-Wert von  $\leq 0,05$  definiert. Variablen mit einer Häufigkeit  $< 5$  wurden mittels Fischer-Exakt-Test untersucht, wobei auch hier ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  definiert wurde.

Für die graphische Darstellung wurden Tabellendiagramme (Excel 2003) und für die Darstellung der DVH-Ergebnisse Boxplots gewählt.

Die statistische Analyse wurde mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin von dem Doktoranden selbst durchgeführt.



## 3. Ergebnisse

### 3.1. Allgemeine Einflussfaktoren

In dieser Arbeit wurden 540 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich über 6 Jahre (2004 bis Ende 2009) an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Charité Universitätsklinikum Berlin, Campus Virchow Klinikum, untersucht. Von diesen 540 Patienten erhielten 150 Patienten eine Strahlentherapie. Diese 33 Frauen und 117 Männer waren bei Erstdiagnose des Tumors durchschnittlich 58 Jahre alt (Range: 30–87 Jahre) (Abb. 3.1).

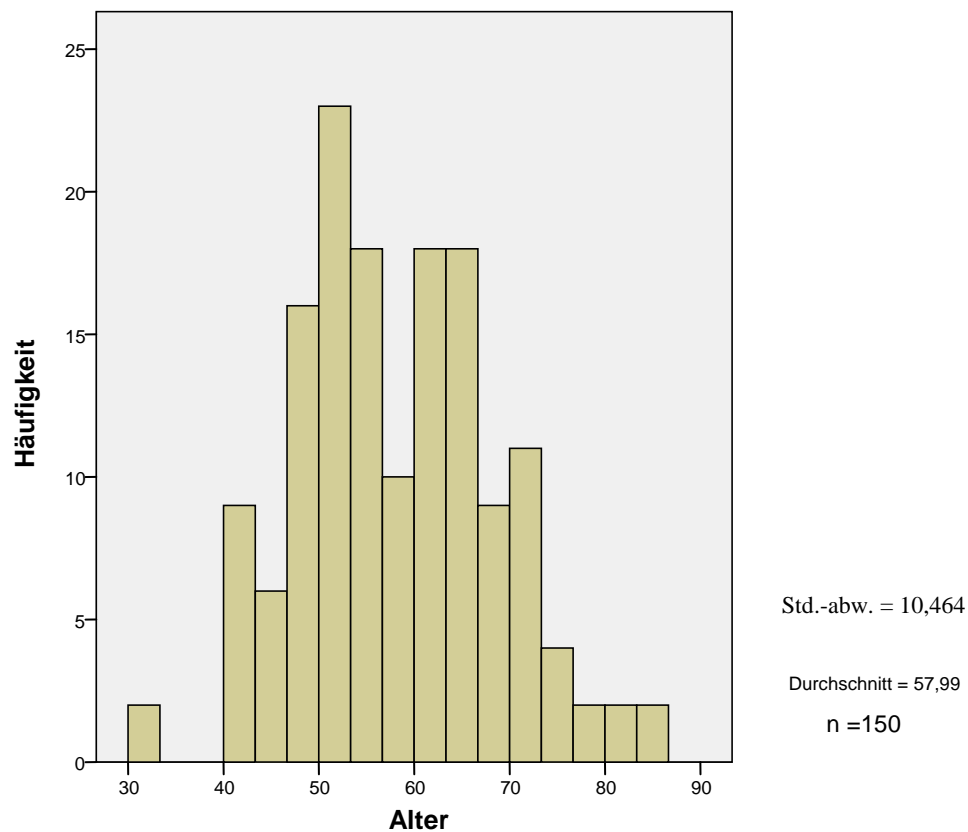


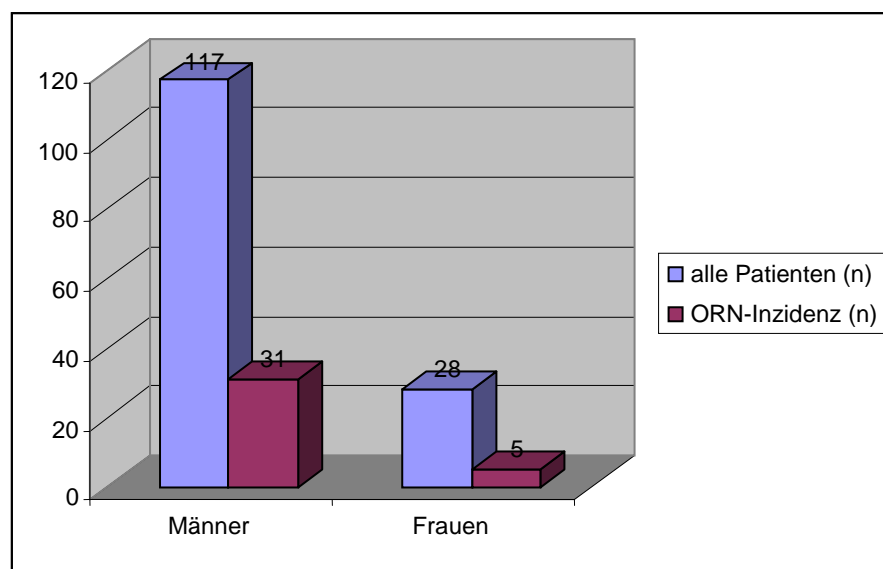
Abbildung 3.1: Streuung der Patienten anhand des Alters.

### 3.2. Inzidenz der Osteoradionekrose

Bei insgesamt 36 (24 %) der 150 bestrahlten Patienten wurden eine Osteoradionekrose diagnostiziert: bei 5 (15,2 %) von 33 Frauen und bei 31 (26,5 %) von 117 Männern. Somit kommt die ORN bei Männern häufiger vor als bei Frauen; der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,178$ ), (Tab. 3.1).

**Tabelle 3.1:** ORN-Inzidenz und Geschlecht.

Geschlecht	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Männer	117	31	26,5 %	0,178
Frauen	33	5	15,2 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	



**Abbildung 3.2:** ORN-Inzidenz und Geschlecht.

### 3.3. Allgemeine Erkrankungen und ORN

97 (64 %) der untersuchten Patienten hatten keine weiteren Allgemeinerkrankungen, während die anderen 53 (36 %) Patienten Begleiterkrankungen angaben. So waren 5 Patienten (3,3 %) Diabetiker, 8 Patienten (5,35 %) litten an chronischen Lebererkrankungen, 23 Patienten (15,3 %) hatten kardiovaskuläre Erkrankungen. Das Vorliegen multipler Allgemeinerkrankungen wurde bei 12 Patienten (8 %) dokumentiert, und 5 Patienten (3,3 %) hatten Knochenstoffwechselstörungen.

Bei der Analyse der Korrelation zwischen Allgemeinerkrankungen und ORN betrug die ORN-Inzidenz 18 % bei den Patienten, die keine Begleiterkrankungen aufwiesen, und 34 % in der Patientensubgruppe mit Begleiterkrankungen ( $p = 0,035$ ).

Demnach beträgt die ORN-Inzidenz bei Diabetikern 60 %, bei Patienten mit Lebererkrankungen 37,5 %, bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen 26 %, bei Patienten mit Knochenstoffwechselstörungen 40 % und bei Patienten mit multiplen Erkrankungen 33,3 %. Obwohl die Subgruppen der Patienten mit Diabetes und der Patienten mit Knochenstoffwechselstörungen klein sind, zeigen sie gegenüber den Subgruppen mit anderen Allgemeinerkrankungen jedoch höhere ORN-Inzidenzen (Tab. 3.2).

**Tabelle 3.2:** ORN-Inzidenz und Allgemeinerkrankungen bei Erstdiagnose der ORN.

Allgemeinerkrankungen	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Keine Erkrankung	97	18	18,6 %	0,035
Allgemeinerkrankungen	53	18	34,0 %	
Gesamt	150	24	24,0 %	
<b>ORN-Inzidenz und Allgemeinerkrankungen</b>				
Diabetes mellitus	5	3	60,0 %	0,038
Lebererkrankung	8	3	37,5 %	
Kardiovaskuläre Erkrankung	23	6	26,1 %	
Knochenstoffwechselstörung	5	2	40,0 %	
Multiple Erkrankungen	12	4	33,3 %	

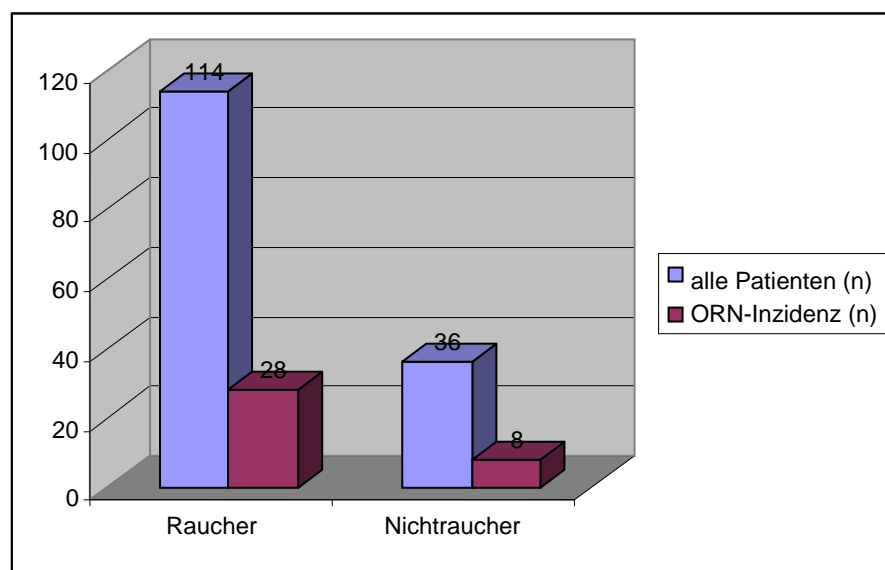
### 3.4. Patientengewohnheiten bei ED

#### 3.4.1. Rauchen bei ED

Bei Erstdiagnose des Tumors konsumierten 114 Patienten (76 %) Nikotin, während 36 (24 %) nicht rauchten. Hinsichtlich des Status des Nikotinkonsums bei Tumorerstdiagnose konnte kein signifikanter Unterschied der ORN-Inzidenz ermittelt werden (Tab. 3.3).

**Tabelle 3.3:** ORN-Inzidenz und Nikotinkonsum bei Tumorerstdiagnose.

Nikotinkonsum	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Raucher	114	28	24,6 %	0,775
Nichtraucher	36	8	22,2 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	



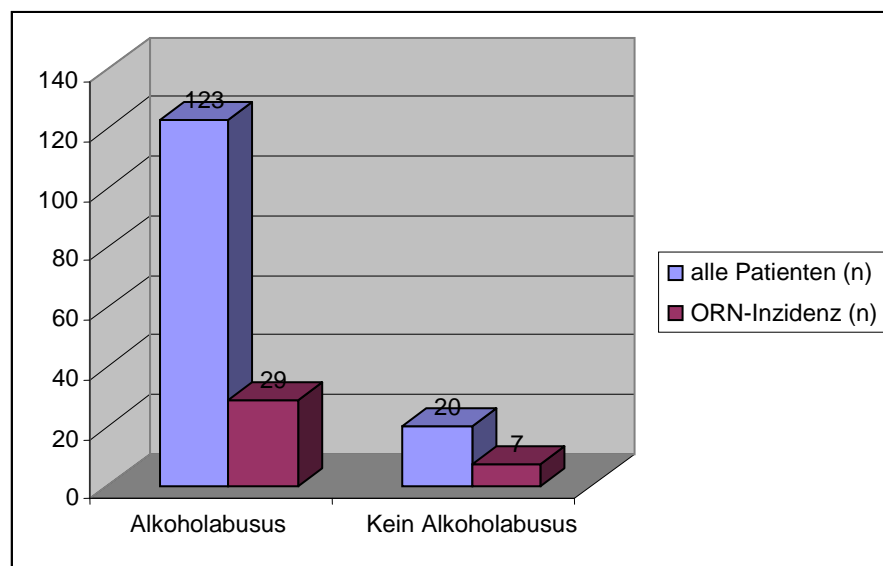
**Abbildung 3.3:** ORN-Inzidenz und Nikotinkonsum bei Tumorerstdiagnose.

### 3.4.2. Alkohol bei ED

Alkoholkonsum bei Erstdiagnose des Tumors wurde bei 123 Patienten (82 %) registriert. Diese Variable hatte für die ORN-Inzidenz jedoch keine statistische Signifikanz (Tab. 3.4).

**Tabelle 3.4:** ORN-Inzidenz und Alkoholkonsum bei Tumorerstdiagnose.

Alkoholkonsum	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Alkoholabusus	123	29	23,6 %	0,796
Kein Alkoholabusus	27	7	25,9 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	



**Abbildung 3.4:** ORN-Inzidenz und Alkoholkonsum bei Tumorerstdiagnose.

### 3.5. Tumorabhängige Faktoren

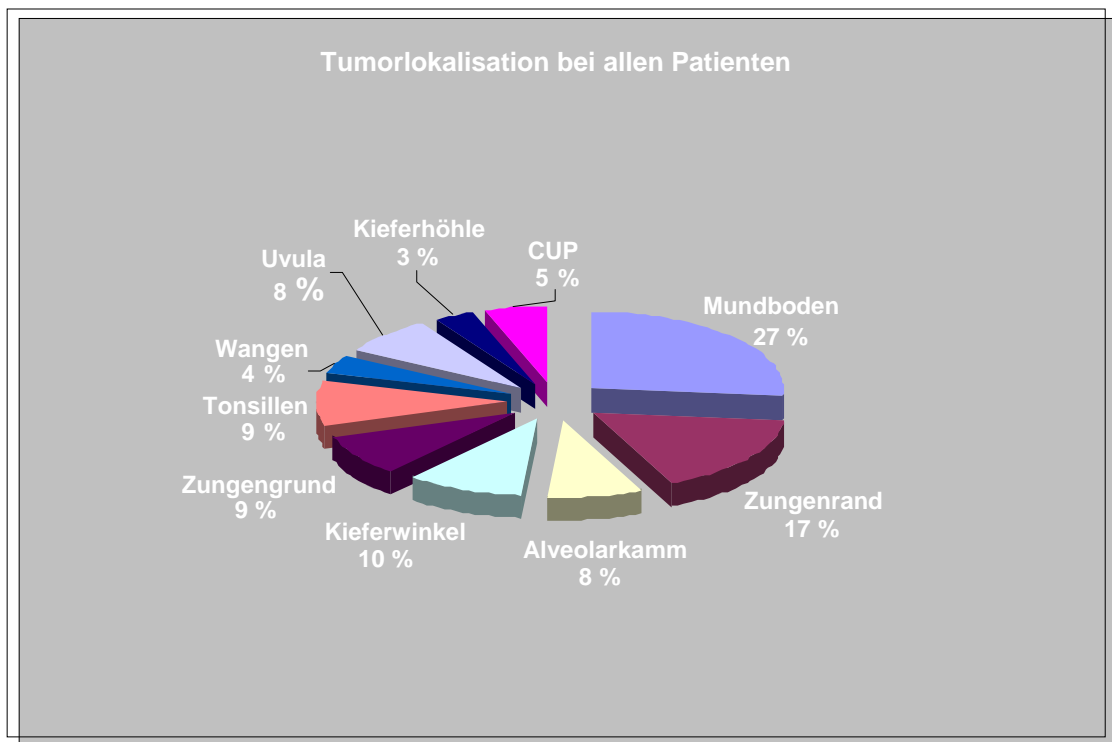
#### 3.5.1. Tumorlokalisation

Der Primärtumor befand sich bei 40 Patienten (26,7 %) im Mundbodenbereich, bei 25 Patienten (16,7 %) im Bereich des Zungenrandes. Bei 12 Patienten (8 %) lag ein Alveolarkammkarzinom des Unterkiefers vor, bei 15 Patienten (10 %) ein Kieferwinkelkarzinom, bei 13 Patienten ein Tumor im Bereich des Zungengrunds und bei 14 Patienten (9,3 %) ein Karzinom der Tonsillenloge.

Bei 6 Patienten wurde ein Tumor im Wangenbereich festgestellt, bei 3 Patienten im Bereich der Kieferhöhle. Bei 8 Patienten (12 %) konnte bei Vorliegen von zervikalen Lymphknotenmetastasen kein Primärherd festgestellt werden (CUP [cancer of unknown primary]) (Tab. 3.5).

**Tabelle 3.5:** Tumorlokalisation bei den untersuchten Patienten.

Tumorlokalisation	Häufigkeit	
	n	%
Mundboden	40	26,7 %
Zungenrand	25	16,7 %
Kieferwinkel	15	10,0 %
Tonsillen	14	9,3 %
Zungengrund	13	8,7 %
Alveolarkamm	12	8,0 %
Oropharynx, Uvula	12	8,0 %
CUP	8	5,3 %
Wange	6	4,0 %
Kieferhöhle	5	3,3 %
Gesamt	150	100 %



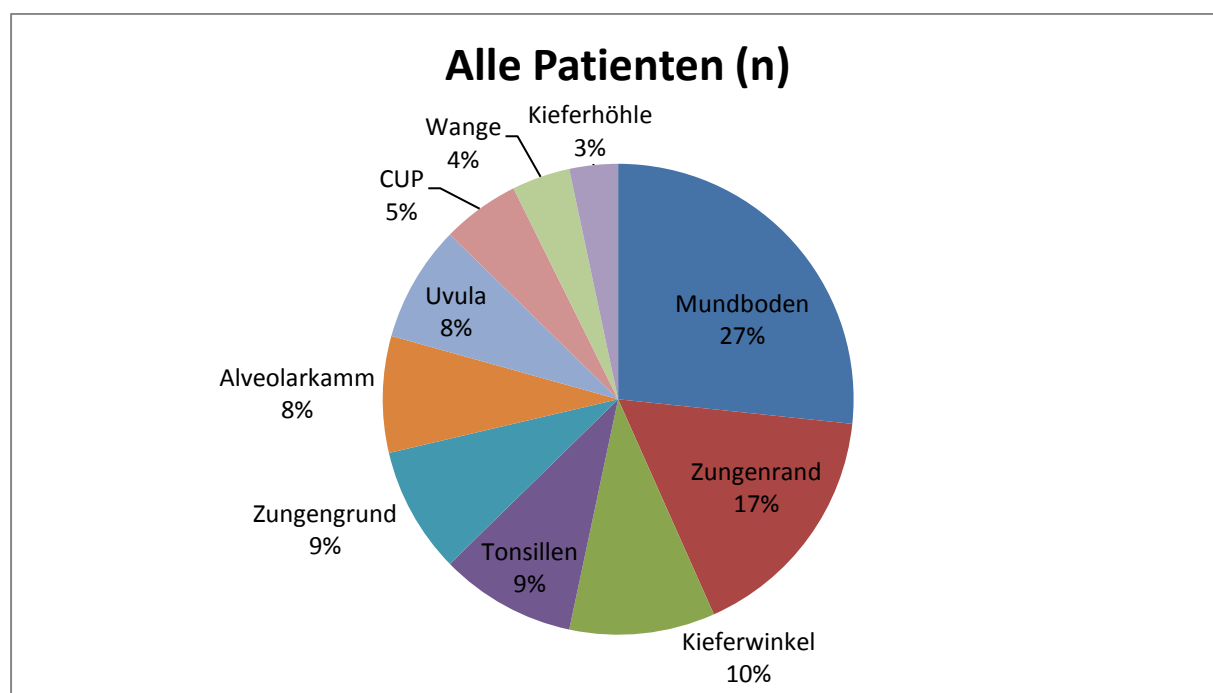
**Abbildung 3.5:** Tumorlokalisation bei den untersuchten Patienten.

In Bezug zur Tumorlokalisation wird die höchste ORN-Inzidenz bei Patienten mit Tumoren im Bereich des Mundbodens, Alveolarfortsatzes des Unterkiefers und im Kieferwinkel verzeichnet (33,3 %). Die nächsthöhere ORN-Inzidenz (28,57 %) zeigt sich bei Patienten mit Tumoren der Tonsillenloge, gefolgt von Patienten mit Tumoren im Bereich des Zungenrandes (24 %).

Die niedrigste ORN-Inzidenz wurde bei Patienten mit Zungengrundkarzinom und Patienten mit CUP-Syndrom mit einer Häufigkeit von 15,4 % bzw. 12,5 % angegeben. Dagegen wurden keine ORN-Fälle bei Patienten mit Kieferhöhlen- und Wangenkarzinomen beobachtet (Tab. 3.6).

**Tabelle 3.6:** ORN-Inzidenz und Tumorlokalisation.

Tumorlokalisation	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz	
		n	%
Mundboden	40	13	33,3 %
Zungenrand	25	5	24,0 %
Kieferwinkel	15	5	33,3 %
Tonsillen	14	4	28,5 %
Zungengrund	13	2	15,4 %
Alveolarkamm	12	4	33,3 %
Uvula	12	2	16,6 %
CUP	8	1	12,5 %
Wange	6	0	0,0 %
Kieferhöhle	5	0	0,0 %



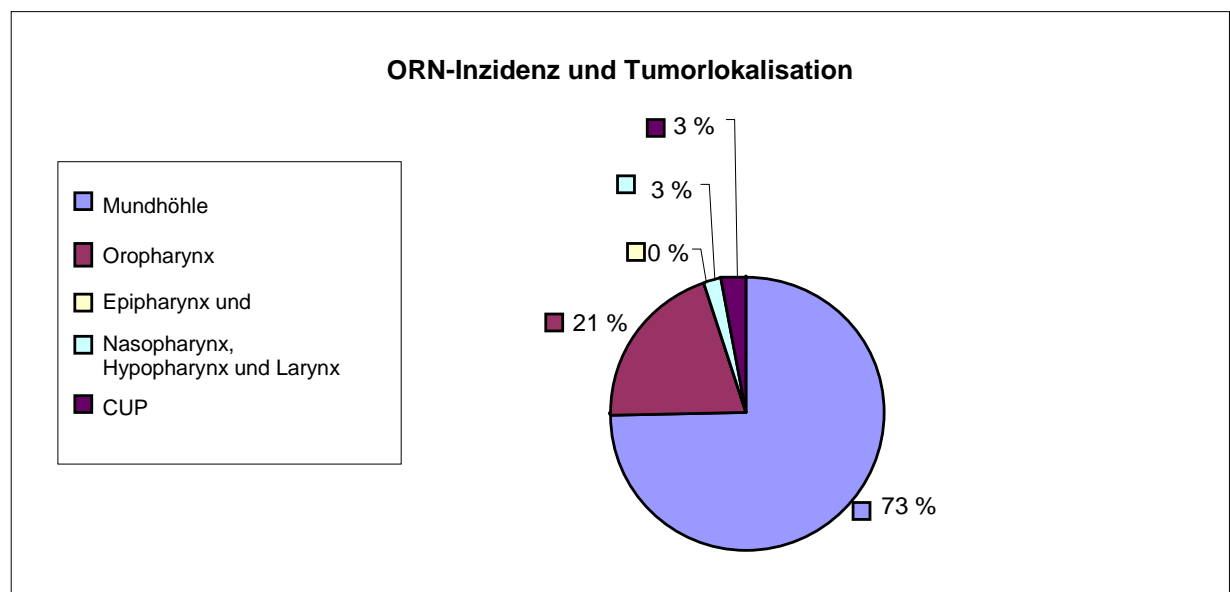
**Abbildung 3.6:** ORN und Tumorlokalisation.



Bei Zusammenfassung der einzelnen Tumorlokalisationen in anatomische Bereiche lässt sich festhalten, dass sich für Tumoren der Mundhöhle die höchste ORN-Inzidenz (27,6 %) ergibt: Von 98 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen entwickelten nach Abschluss der Strahlentherapie 27 Patienten eine ORN, gefolgt von Patienten mit Oropharynxtumoren (20,5 %) und von Patienten mit CUP-Syndrom (12,8 %). Bei Karzinomen im Hypopharynx-, Nasopharynx- und Larynxbereich wurde keine ORN beobachtet (Tab. 3.7).

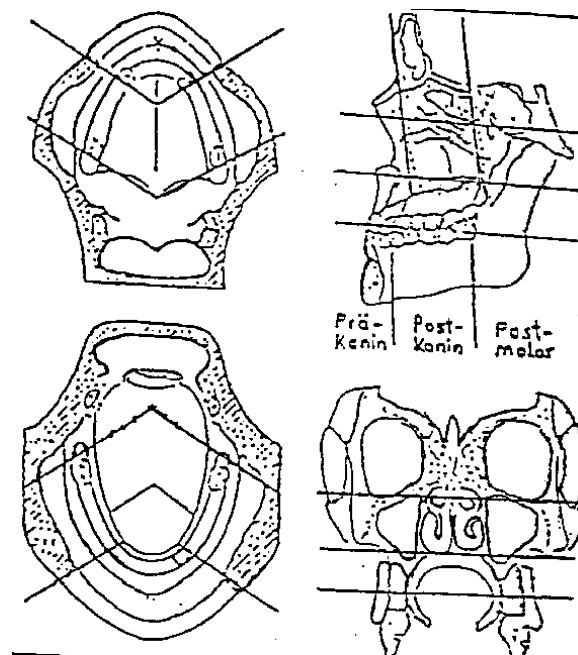
**Tabelle 3.7:** Häufigkeit der ORN für entsprechende Tumorlokalisation .

Tumorlokalisation	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Mundhöhle	98	27	27,6 %	0,519
Oropharynx	39	8	20,5 %	
Nasopharynx	5	0	0,0 %	
Hypopharynx	0	0	0,0 %	
Larynx	0	0	0,0 %	
CUP	8	1	12,5 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	



**Abbildung 3.7:** Anteil der Lokalisation des TM an der Gesamtzahl der ORN.

Bei der Unterteilung der Lokalisation der Tumoren nach Ebenen (Ebene 1: Mundhöhlen-, Oropharynx- und Kieferhöhlenbereich in Ober- und Unterkiefertumoren, wurden Malignome von Mundboden, Zungenrand, Zungengrund, Alveolarkamm des Unterkiefers, Kieferwinkel und Tonsillenloge als Tumoren der Unterkieferebene, Ebene 2: die Malignome im Bereich des Alveolarkamms des Oberkiefers, der Uvula, der Kieferhöhle, des Nasopharynx als Tumoren der Oberkieferebene) konnten bei 117 Patienten Tumoren der Etage 1 (Unterkiefer) und bei 25 Patienten Tumoren der Etage 2 (Oberkieferetage) zugeordnet werden.



**Abbildung 3.8:** Tumoreinteilung in Kieferebenen.( nach Bier, Dösak)

Basierend auf dieser Einstufung war die ORN-Inzidenz bei Patienten mit Tumoren in der Unterkieferetage signifikant höher ( $p = 0,04$ ): Hier entwickelten 33 von 117 Patienten (28,2 %) eine ORN gegenüber nur 2 von 25 Patienten (8 %) mit Etage-2-Tumoren (Tab. 3.8a).

Die Tumorlokalisation lässt sich auch in die Bereiche präcanin, postcanin und postmolar einteilen (Witekind et al., 2002) (Abb. 3.8). Als präcanin bezeichnet man demnach den vorderen Bereich der Mundhöhle, vor dem Eckzahn des Unterkiefers einschließlich des vorderen Drittels der Zunge. Tumoren, die sich dagegen hinter dem Eckzahn im Molarbereich des Unterkiefers sowie in den hinteren zwei Dritteln der Zunge befinden, klassifiziert man als postcanine Tumoren. Die Neoplasien, die sich im retromolaren, oropharyngealen und nasopharyngealen Bereich entwickeln, gelten als postmolare Malignome. Ausgehend von dieser Klassifikation lag die mit 30,8 % höchste ORN-Inzidenz bei Patienten mit präcaninen Tumoren im Vergleich zu Patienten mit postcaninen (21,3 %) und postmolaren (21,9 %) Tumoren (Tab. 3.8b).

**Tabelle 3.8a:** ORN und Tumoretagen.

Tumoretagen	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
<b>Unterkieferetage</b> (Mundboden, Zungenrand, Zungengrund, Alveolarkamm des UK, Kieferwinkel, Tonsillenloge)	117	33	28,2 %	0,04
<b>Oberkieferetage</b> (Alveolarkamm des OK, Uvula, Kieferhöhle, Nasopharynx)	25	2	8,0 %	
Gesamt	142	35	24,6 %	

**Tabelle 3.8b:** ORN-Inzidenz und Tumorlokalisation.

Tumorlokalisation	Alle Patienten (n)	ONR-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Präcanine Lokalisation	39	12	30,8 %	0,514
Postcanine Lokalisation	47	10	21,3 %	
Postmolare Lokalisation	64	14	21,9 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

### 3.5.2. Tumorabstand zum Unterkieferknochen

Legt man der Einteilung der Tumoren den Abstand des Tumors zum Unterkieferknochen zugrunde, können folgende Tumortypen unterschieden werden:

*Knochennahe Tumoren:* Unter diesen Begriff werden Mundboden-, Zungenrand-, Alveolarkamm- und Kieferwinkeltumoren zusammengefasst.

*Knochenferne Tumoren:* Zu ihnen zählen Zungengrund-, Tonsillenlogen-, Wangen-, Uvula-, Kieferhöhlentumoren und das CUP-Syndrom.

Ausgehend von dieser Einteilung wurden bei 92 Patienten (61,3 %) Tumoren mit einem geringen Abstand zum Kieferknochen und bei 58 Patienten (38,7 %) Tumoren mit einem großen Abstand zum Kieferknochen ermittelt.

Basierend auf dem Tumorabstand zum Unterkieferknochen tritt eine ORN bei Patienten mit knochennahen Neoplasien häufiger vor als bei Patienten mit knochenfernen Tumoren; der Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant ( $p = 0,053$ ).

Bei 27 von 92 Patienten (29,3 %) der Gruppe mit einem Tumor mit geringem Abstand zum Kieferknochen entwickelte sich eine ORN, gegenüber 9 von 58 Patienten (15,5 %) mit einem knochenfernen Tumor.

**Tabelle 3.9:** ORN-Inzidenz und Tumor-Unterkiefer-Abstand.

Tumorabstand zum Knochen	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Knochennahe Tumoren	92	27	29,3 %	0,053
Knochenferne Tumoren	58	9	15,5 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

### 3.5.3. Tumorstaging

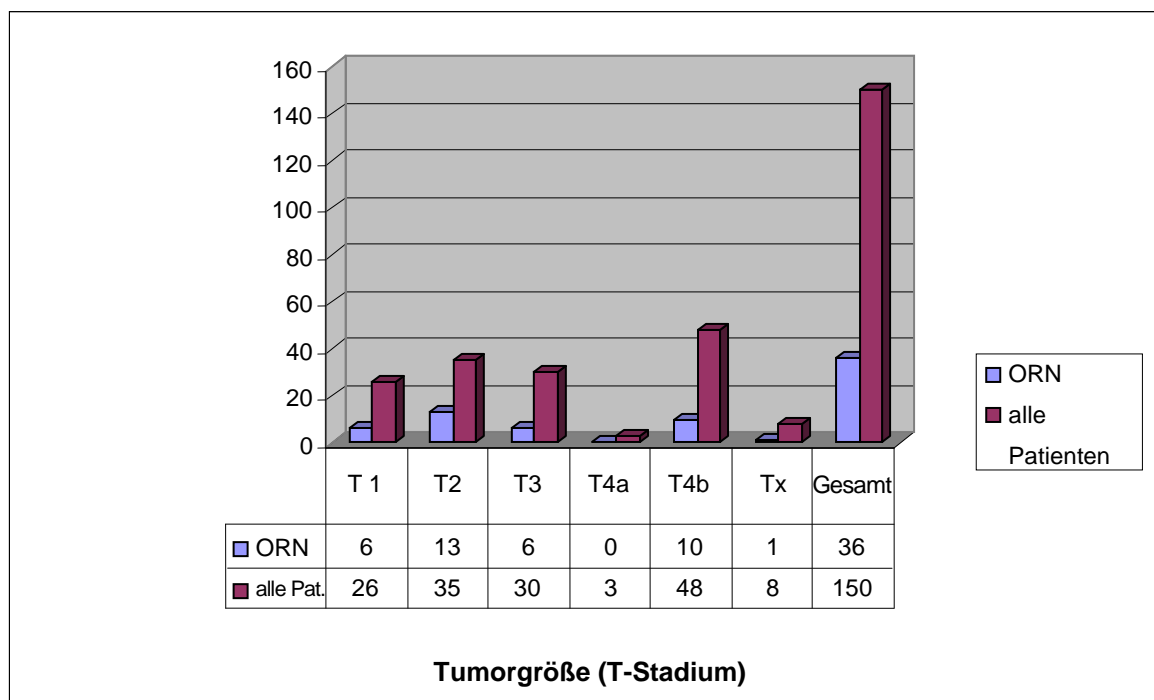
#### 3.5.3.1. Tumorgöße

Bei 26 Patienten wurden Tumoren mit einer Größe von bis zu 2 cm (T1) diagnostiziert, 35 Patienten (23,3 %) hatten 2–4 cm große Tumoren (T2). Eine Tumorgöße von über 4 cm (T3) wurde bei 30 Patienten (20 %) diagnostiziert. Bei 3 Patienten infiltrierte der Tumor zwar Nachbarstrukturen, war aber operabel (T4a), wogegen 48 Patienten (32 %) aufgrund der

Tumorgröße inoperabel waren (T4b). Bei 8 Patienten konnte der Primärtumor nicht identifiziert werden (CUP-Syndrom). Obwohl sich die höchste ORN-Inzidenz bei T2-Tumoren zeigte (37,1 %) ergab sich hinsichtlich Tumorgröße und ORN-Inzidenz keine signifikante Korrelation ( $p = 0,484$ ) (Tab. 3.10).

**Tabelle 3.10:** ORN-Inzidenz und Tumorgröße (T-Stadium).

T-Stadium	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
T1	26	6	23,1 %	0,484
T2	35	13	37,1 %	
T3	30	6	20,0 %	
T4a	3	0	0,0 %	
T4b	48	10	20,8 %	
Tx	8	1	12,5 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	



**Abbildung 3.9:** ORN-Inzidenz und Tumorgröße (T-Stadium).

### 3.5.3.2. N-Stadium

Bei 25 Patienten konnten bei Erstdiagnose keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden (cN0). Bei 28 Patienten ergab das Staging das Tumorstadium cN1. In 16 Fällen lag Tumorstadium cN2a vor, in 43 Fällen Tumorstadium cN2b und 32-mal Stadium cN2c. Stadium cN3 wurde bei 6 Patienten diagnostiziert.

Die ORN-Inzidenz war bei Patienten mit Tumorstadium N1 am größten (42,9 %;  $p = 0,018$ ), gefolgt von Patienten mit Stadium N2a (31,3 %) und Patienten mit Stadium N0 (28,0 %) und N2c (25,0 %). Die niedrigste ORN-Inzidenz wurde bei Patienten beobachtet, bei denen bei Erstdiagnose das Stadium N2b (9,3 %) oder N3 (0,0 %) vorlag (Tab. 3.11).

**Tabelle 3.11:** ORN-Inzidenz und Tumorstadium (Lymphknotenbefall, N-Stadium) bei Tumorerstdiagnose.

Lymphknotenbefall (TNM-Klassifikation)	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
N0	25	7	28,0 %	0,018
N1	28	12	42,9 %	
N2a	16	5	31,3 %	
N2b	43	4	9,3 %	
N2c	32	8	25,0 %	
N3	6	0	0,0 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

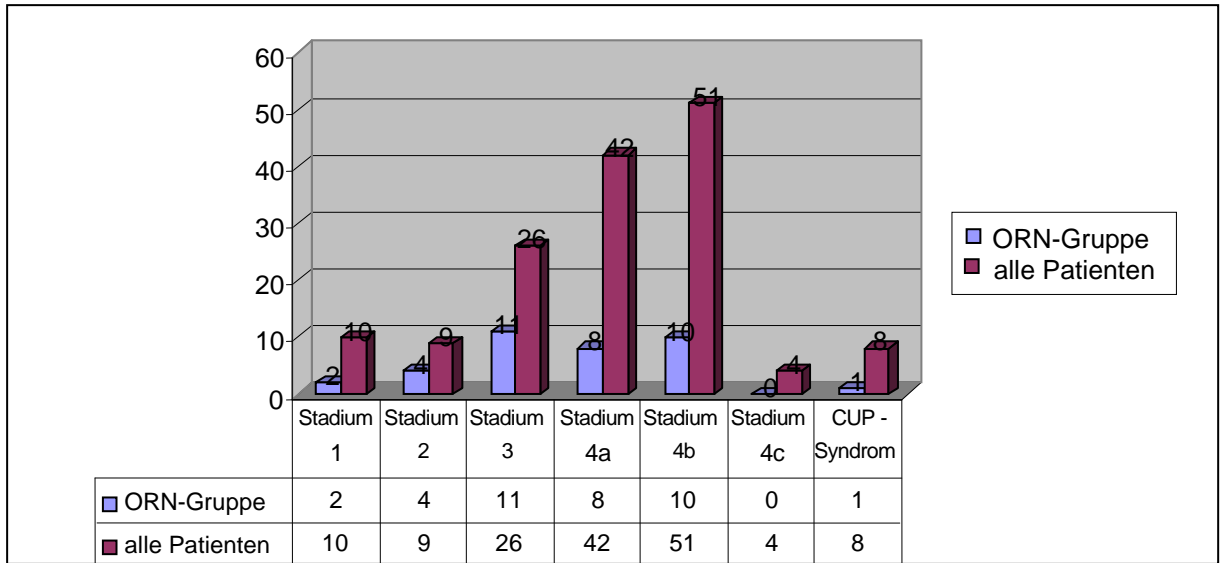
### 3.5.3.3. Tumorstadium

Die TNM-Stadien vor Beginn der definitiven Therapie des Primärtumors sind in Tabelle 5.12 dargestellt. Demnach befanden sich 10 Patienten in Stadium 1, 9 in Stadium 2, 26 in Stadium 3 und 42 in Stadium 4a. Die größte Subgruppe, 51 von 150 (34,0 %), waren Patienten mit Tumorstadium 4b. Bei 4 Patienten lag ein TNM-Stadium 4c vor, 8 Patienten hatten ein CUP-Syndrom.

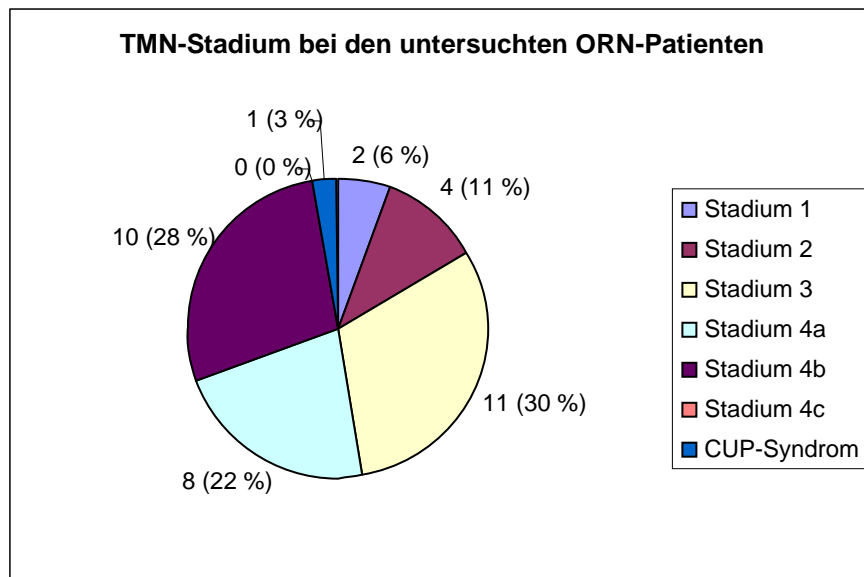
Die höchste ORN-Inzidenz wurde bei Patienten beobachtet, bei denen bei Erstdiagnose ein TNM-Stadium 2 vorlag (44,4 %), sowie bei Patienten mit TNM-Stadium 3 (11 von 26 Patienten; 42,3 %).

**Tabelle 3.12:** ORN-Inzidenz und TNM-Stadium.

TMN-Stadium	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
1	10	2	20,0 %	0,125
2	9	4	44,4 %	
3	26	11	42,3 %	
4a	42	8	19,0 %	
4b	51	10	19,6 %	
4c	4	0	0,0 %	
CUP	8	1	12,5 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	



**Abbildung 3.10:** ORN-Inzidenz und TNM-Stadium.



**Abbildung 3.11:** TNM-Tumorstadium der untersuchten ORN-Patienten.



### 3.6. Chirurgische Therapie des Primärtumors

#### 3.6.1. Resektion des Primärtumors

Die chirurgische Entfernung des Tumors war bei 65 Patienten (43,3 %) möglich, während bei 85 Patienten (55,6 %) aufgrund des Allgemeinzustand, eines fortgeschrittenen Tumorstadiums und des Lymphknotenstatus keine chirurgische Therapie erfolgte.

Bei 30,8 % der Patienten (20 von 65 Patienten), die operativ therapiert wurden, entwickelte sich nach Radiatio eine ORN. Nur 16 von 85 Patienten (18,8 %), die nicht chirurgisch therapiert wurden, erlitten nach Abschluss der primären Radio(chemo)therapie eine ORN (Tab. 3.13). Zwar ist die ORN-Inzidenz bei operierten Patienten höher als bei nicht operierten, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,09$ ).

**Tabelle 3.13:** ORN-Inzidenz und Tumorchirurgie.

Tumorchirurgie	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
RT/RCT	85	16	18,8 %	0,09
S + RT/RCT	65	20	30,8 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

RT: Radiotherapie; RCT: Radiochemotherapie; S: Chirurgie

#### 3.6.2. Knochenosteotomie im Rahmen der Tumorresektion

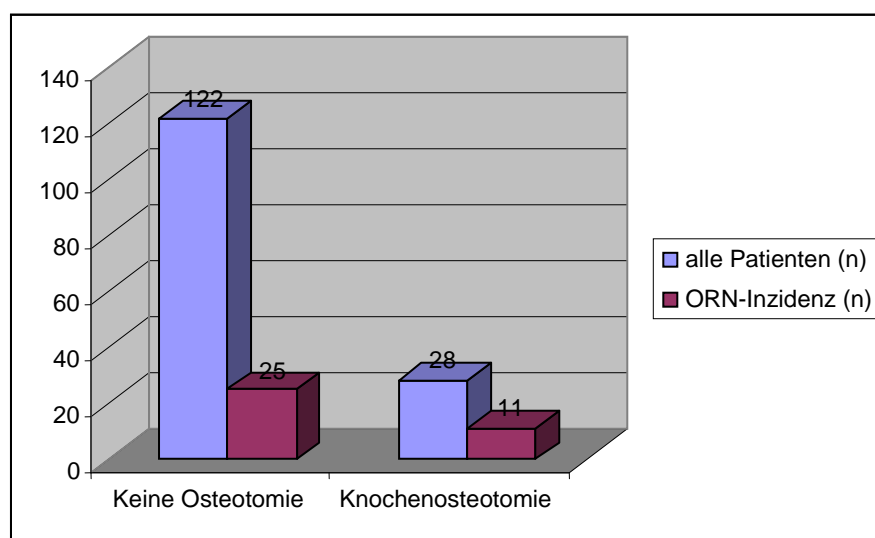
Im Rahmen der Tumorresektion musste bei 28 Patienten der Kieferknochen (25 Fälle im Unterkiefer und 3 Fälle im Oberkiefer) mit in die Resektion eingeschlossen werden. Bei 8 Patienten wurde eine spangenförmige Knochenresektion durchgeführt, bei 10 Patienten war eine kastenförmige Resektion indiziert, und bei 10 Patienten musste eine Unterkieferkontinuitätsresektion durchgeführt werden.

Eine Kiefernekrose nach späterer Radiatio wurde bei 11 von 28 Patienten (39,3 %) mit intraoperativer Knochenresektion im Unterkiefer beobachtet.

Es zeigte sich, dass die ORN-Inzidenz bei Patienten, bei denen während der Tumorentfernung eine Knochenresektion erfolgte, im Vergleich zu Patienten ohne Knochenosteotomie (25 von 122 Patienten, 20,5 %) signifikant höher war ( $p = 0,036$ ; Tab. 3.14).

**Tabelle 3.14:** ORN-Inzidenz und Knochenosteotomie im Rahmen der Tumorresektion.

Knochenosteotomie	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Keine Osteotomie	122	25	20,5 %	0,036
Knochenosteotomie	28	11	39,3 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

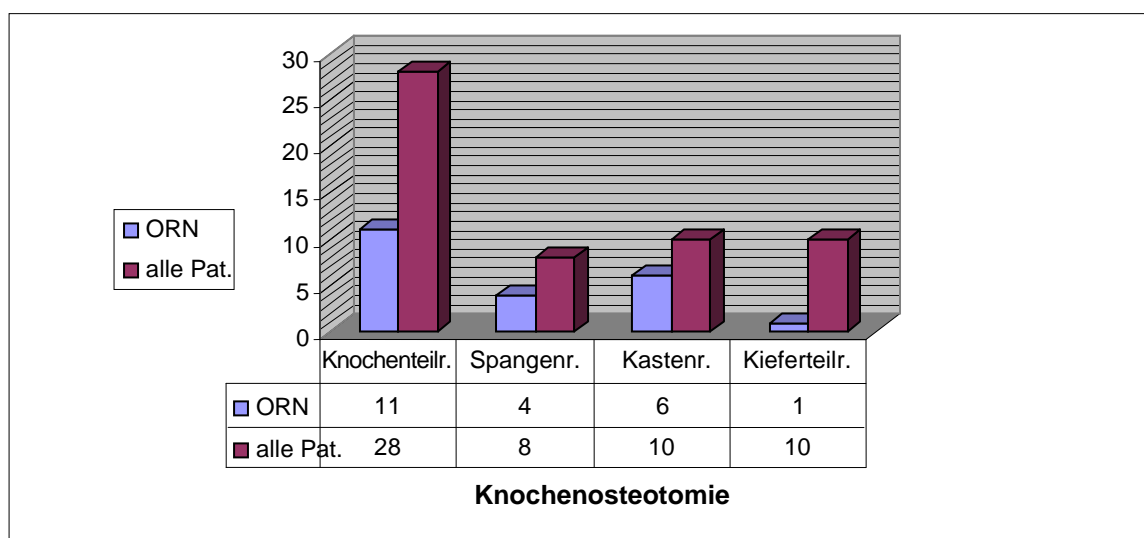


**Abbildung 3.12:** ORN-Inzidenz und Knochenosteotomie im Rahmen der Tumorresektion.

Hinsichtlich der Form der Osteotomie war die ORN-Inzidenz bei Patienten, die eine kastenförmige Resektion oder eine Spangenresektion benötigten, signifikant höher als bei Patienten, bei denen eine Durchtrennung der Kieferkontinuität oder keine Kieferosteotomie indiziert war. Nach Bestrahlung wurde im Follow up bei 6 von 10 Patienten (60,0 %), bei denen eine kastenförmige Kieferosteotomie durchgeführt wurde, und bei 4 von 8 Patienten (50,0 %), die eine spangenförmige Knochenresektion benötigten, eine ORN beobachtet. Nur 1 von 10 Patienten (10,0 %) mit einer segmentalen Kieferosteotomie litt an einer ORN. Somit war die ORN-Inzidenz signifikant höher bei Patienten mit einer marginalen Knochenosteotomie (kasten- und spangenförmige Osteotomie) als bei Patienten mit einer segmentalen Osteotomie (Tab. 3.15).

**Tabelle 3.15:** ORN-Inzidenz und Form der Osteotomie im Rahmen der Tumorresektion.

Form der Osteotomie	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Keine Osteotomie	37	9	24,3 %	0,043
Spangenresektion	8	4	50,0 %	
Kastenresektion	10	6	60,0 %	
Kontinuitätsdurchtrennung des Unterkiefers	10	1	10,0 %	
Gesamt	65	20	30,0 %	



**Abbildung 3.13:** ORN-Inzidenz und Form der Osteotomie im Rahmen der Tumorresektion.

### 3.6.3. Neck Dissection

Eine Ausräumung zervikaler Lymphknoten erfolgte bei 65 Patienten (43,3 %), bei 85 Patienten (56,7 %) war der Tumor nicht sinnvoll operabel eingestuft worden und erhielten eine primäre RT/RCT.

Nach Abschluss der Strahlentherapie entwickelten 32,3 % der Patienten mit adjuvanter und 17,6 % der Patienten mit primärer RT/RCT eine ORN.

Die ORN-Inzidenz war signifikant höher ( $p = 0,037$ ) bei Patienten, bei denen eine Lymphknotenausräumung durchgeführt wurde, gegenüber Patienten ohne diesen Eingriff (Tab. 3.16).

**Tabelle 3.16:** ORN-Inzidenz und Neck Dissection im Rahmen der Tumorresektion.

Neck Dissection	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Keine Neck Dissection	85	15	17,6 %	0,037
Neck Dissection	65	21	32,3 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

Zur Rekonstruktion des Defekts nach Resektion wurden bei 38 Patienten lokale Lappen eingesetzt. Bei 3 Patienten wurde jeweils ein Zungenlappen, bei 17 Patienten ein regional gestielter Lappen (Platysmalappen) sowie bei 2 Patienten ein gestielter Temporalislappen verwendet. Bei 3 Patienten wurde der Resektionsdefekt mikrochirurgisch rekonstruiert (Tab. 3.17).

**Tabelle 3.17:** Rekonstruktions- und Deckungsmethoden nach Tumorresektion.

Rekonstruktionsmaßnahmen nach der TM-Chirurgie	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Keine Chirurgie	87	56,7 %
Lokale Lappendeckung	39	26,0 %
Regional gestielte Platysmalappen	19	12,6 %
Zungenlappen	3	2,0 %
Regional gestielte Temporalislappen (im OK)	2	1,3 %
Mikrochirurgische Rekonstruktionsverfahren	3	2,0 %
Gesamt	150	100 %

## 3.7. Strahlentherapie

### 3.7.1. Strahlentherapieform

Alle Patienten durchliefen eine perkutane Strahlentherapie mit Megavolt-Photonen (6-Mv-Photonen), 4 Patienten wurde zusätzlich eine interstitielle Strahlentherapie appliziert.

Bei 70 Patienten wurde eine primäre, bei 44 Patienten eine adjuvante Strahlentherapie nach Tumorresektion durchgeführt, bei 14 Patienten war die Bestrahlung palliativ intendiert. In 22 Fällen wurden Patienten mit einem Rezidiv nach vorheriger Operation bestrahlt.

Ausgehend von der Indikation der Strahlentherapie war die ORN-Inzidenz tendenziell am höchsten bei Patienten, die eine adjuvante RT/RCT erhielten (36,4 %) gefolgt von Patienten, die wegen eines Rezidivs bestrahlt werden mussten (22,7 %) ( $p = 0,088$ ). Im Follow up erlitten 14 von 70 Patienten (20,0 %) nach primär kurativer RT/RCT eine Osteoradionekrose und nur 1 von 14 palliativ bestrahlten Patienten (7,1 %) (Tab. 3.18).

**Tabelle 3.18:** ORN-Inzidenz und Art der Strahlentherapie.

Art der Strahlentherapie	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Primär kurative Strahlentherapie	70	14	20,0 %	0,088
Adjuvante Strahlentherapie	44	16	36,4 %	
Strahlentherapie aufgrund von Rezidiven	22	5	22,7 %	
Palliative Strahlentherapie	14	1	7,1 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

### 3.7.2. Strahlenfraktionierung

119 Patienten erhielten eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie (2 Gy/Tag, 5 x/Woche). 31 Patienten erhielten eine hyperfraktioniert akzelerierte Strahlentherapie (HART) (2 Gy/Tag bis 30 Gy, danach 2 x 1,4 Gy/Tag bis zur Zieldosis, jeweils 5 Tage/Woche).

Hinsichtlich der Strahlenfraktionierung konnte bei Patienten mit konventioneller Fraktionierung eine geringfügig höhere (24,4 %) ORN-Inzidenz beobachtet werden als bei Patienten mit hyperfraktioniert akzelerierte Strahlentherapie (22,6 %).

**Tabelle 3.19:** ORN-Inzidenz und Strahlenfraktionierung.

Form der Fraktionierung	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Konventionell	119	29	24,4 %	0,835
HART	31	7	22,6 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

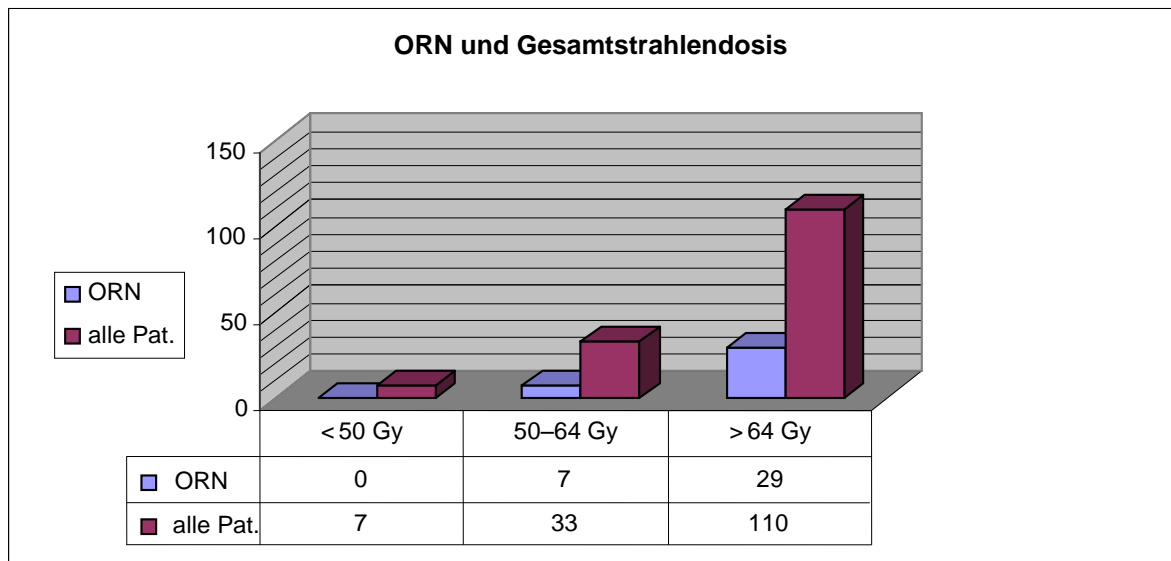
### 3.7.3. Gesamtstrahlendosis

Es erhielten 110 Patienten (73,3 %) eine Gesamtstrahlendosis von  $\geq 64$  Gy und 33 Patienten (22 %) von 50–64 Gy. Nur bei 7 Patienten wurde eine Strahlendosis  $\leq 50$  Gy verabreicht (Abb. 3.14).

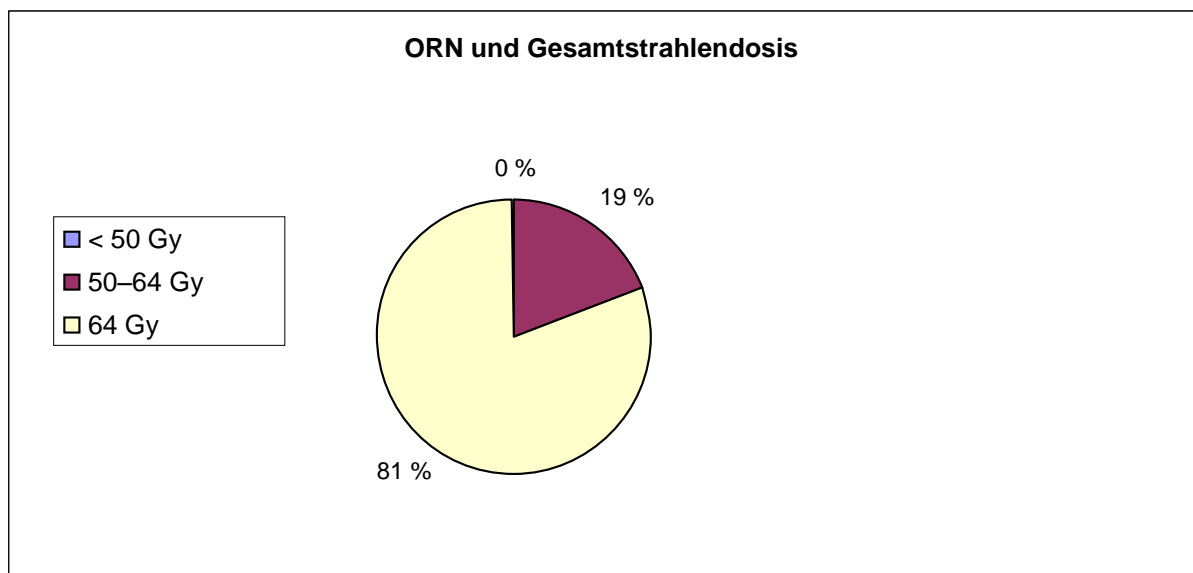
Nach einer Gesamtstrahlendosis von  $\geq 64$  Gy entwickelten 29 von 110 Patienten eine ORN (26,4 %), 7 von 33 Patienten (21,2 %) nach Bestrahlung mit 50–64 Gy, jedoch keiner der Patienten nach einer Strahlendosis  $< 50$  Gy (Tab. 3.20).

**Tabelle 3.20:** ORN-Inzidenz und Gesamtstrahlendosis.

Gesamtstrahlendosis	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz	
		n	%
$\leq 50$ Gy	7	0	0,0 %
50–64 Gy	33	7	21,2 %
$\geq 64$ Gy	110	29	26,4 %
Gesamt	150	36	24,0 %



**Abbildung 3.14:** ORN-Inzidenz und Gesamtstrahlendosis.



**Abbildung 3.15:** ORN-Inzidenz und Gesamtstrahlendosis.

Bei 4 Patienten wurde darüber hinaus eine interstitielle Strahlentherapie durchgeführt. Die Tumoren bei diesen Patienten befanden sich im Mundhöhlenbereich (2 Patienten mit Zungenrandkarzinom, 1 Patient mit Alveolarkammkarzinom des Unterkiefers und 1 Patient mit Mundbodenkarzinom).

Bei 2 dieser 4 Patienten (50,0 %), die eine zusätzliche interstitielle Strahlentherapie bekommen hatten, entwickelte sich eine strahleninduzierte Kiefernekrose. In diesen zwei Fällen lag jeweils ein Tumor im Mundboden- und Alveolarkambereich des Unterkiefers vor.

Bei 3 Patienten wurde eine perkutane, konventionell fraktionierte Bestrahlung mit insgesamt 72 Gy durchgeführt, 1 Patient unterzog sich einer HART-Strahlentherapie mit insgesamt 72 Gy. Diese hohe ORN-Inzidenz bei Patienten, die zusätzlich interstitiell bestrahlt worden waren, lässt sich möglicherweise auf die anatomische Nähe zwischen dem Kieferknochen und den radioaktiven Implantaten zurückführen, zumal die Inzidenz umso höher ist, je geringer der Tumor-Kieferknochen-Abstand ist.

### 3.7.4. Strahlentechnik

Es wurden 72 Patienten mittels 3D-CRT (3D-konformale Radiotherapie)-Technik bestrahlt, 15 von ihnen (20,8 %) erlitten im Follow up eine ORN. 78 Patienten unterzogen sich einem IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie)-Verfahren. In dieser Subgruppe entstand bei 21 Patienten (26,9 %) eine ORN (Tab. 3.21).

**Tabelle 3.21:** ORN-Inzidenz und Art der Strahlentherapie.

Strahlentechnik	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
3D-CRT	72	15	20,8 %	0,383
IMRT	78	21	26,9 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

### 3.7.5. Chemotherapie

Bei 141 Patienten wurde eine Chemotherapie zusätzlich zur Bestrahlung durchgeführt (kombinierte Radiochemotherapie), 9 Patienten wurden nur bestrahlt und erhielten keine Chemotherapie.

Bei 3 von 9 Patienten (33,3 %) der Monoradiotherapie-Gruppe entwickelte sich im weiteren Verlauf eine ORN, im Vergleich zu 33 von 141 Patienten (23,4 %) mit Radiochemotherapie. Der Unterschied hatte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p = 0,499$ ).

**Tabelle 3.22:** ORN-Inzidenz und Art des Therapieregimes.

Therapieregime	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Monoradiotherapie	9	3	33,3 %	0,499
Radiochemotherapie	141	33	23,4 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	



### 3.8. Mundhygiene, Zahnstatus und Zahnsanierung vor Bestrahlung

Bei jedem Patienten wurden Mundhygiene und Zahnstatus im Rahmen des Tumorstaging und vor Beginn der Tumorthherapie klinisch und radiologisch (Orthopantogramm, ggf. Zahnfilm beurteilt, siehe auch Tab. 3.23).

**Tabelle 3.23:** ORN-Inzidenz und Mundhygienestatus vor Bestrahlung.

Mundhygiene/ Zahnstatus Radiatio vor	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Gut	51	9	17,6 %	0,435
Mäßig	46	13	28,3 %	
Schlecht	53	14	26,4 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

Bei 51 Patienten war vor Beginn der Strahlentherapie eine Totalsanierung mit Entfernung aller Zähne indiziert, bei 39 erfolgte eine Subtotalsanierung mit Belassen erhaltungswürdiger Zähne. 30 Patienten waren bei ED zahnlos, und bei 22 Patienten wurde keine Sanierung durchgeführt.

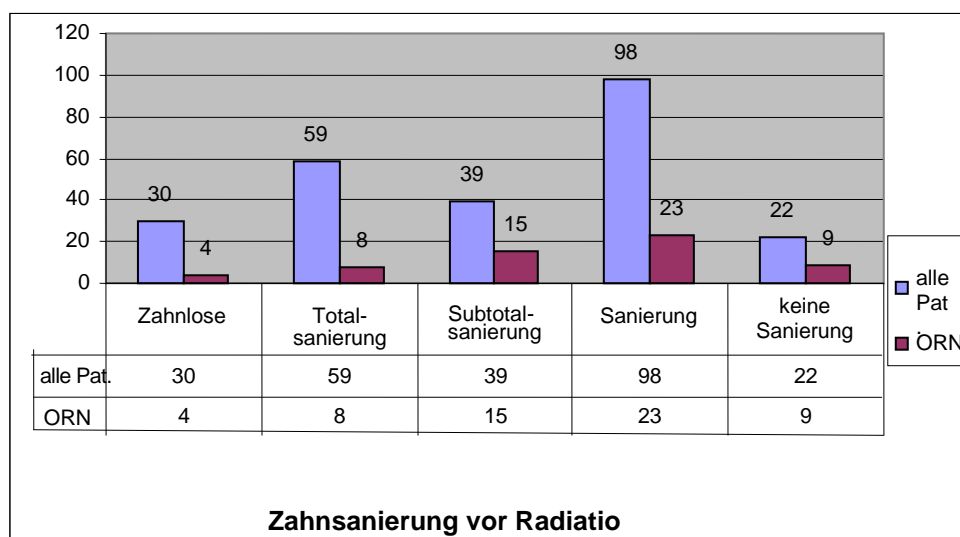
Das Intervall zwischen Zahnsanierung und Beginn der Bestrahlung betrug durchschnittlich 30 Tage (Median: 22 Tage; Range: 7–150 Tage). Die ORN-Inzidenz war am höchsten bei Patienten, bei denen vor Bestrahlung keine Zahnextraktion vorgenommen wurde (9/22 [40,9 %]). Die zweithöchste Rate an ORN zeigten Patienten, bei denen vor RT/RCT eine subtotale Sanierung vorgenommen wurde (15/39 [38,5 %]). Eine niedrige ORN-Inzidenz konnte bei vor Bestrahlung zahnlosen Patienten (13,3 %) und bei Patienten mit stattgehabter Totalsanierung (13,6 %) beobachtet werden (Tab. 3.24).

Während der Strahlentherapie erhielten alle Patienten Prophylaxemaßnahmen gegen akute strahleninduzierte Nebenwirkungen (u.a. eine Suspension aus Dexpanthenol, Ampho-Moronal B und destilliertem Wasser zur Prävention einer Mukositis).

Während der Strahlentherapie trugen 24 Patienten eine Fluoridierungsschiene. Bei 6 von ihnen (25,0 %) entwickelte sich im weiteren Verlauf eine ORN. Im Vergleich zu 37 Patienten, bei denen eine Strahlentherapie ohne Fluoridierungsschiene durchgeführt wurde, bei 18 von ihnen (48,7 %) entwickelte sich im weiteren Verlauf eine ORN ( $p=0,05$ ). (Tab. 3.25).

**Tabelle 3.24:** ORN-Inzidenz und Zahnsanierung vor Radiatio.

Zahnsanierung	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Zahnlose Patienten	30	4	13,3 %	0,004
Totalsanierung	59	8	13,6 %	
Subtotalsanierung	39	15	38,5 %	
Sanierung	98	23	23,5 %	
Guter Zahnstatus, keine Sanierung erforderlich	22	9	40,9 %	
Gesamt	248	59	23,8 %	



**Abbildung 3.16:** ORN-Inzidenz und Zahnsanierung vor Radiatio.

**Tabelle 3.25:** ORN-Inzidenz und Einsatz der Fluoridierungsschiene.

Fluoridierungsschiene	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Ohne Schiene	37	18	48,7 %	0,05
Mit Schiene	24	6	25,0 %	
Gesamt	61	24	39,3 %	

### 3.9. Dentoalveoläre Chirurgie nach Strahlentherapie

Nach Abschluss der Strahlentherapie unterzogen sich 42 Patienten dentoalveolär-chirurgischen mit Periostanhebung und Exposition des darunterliegenden Knochens. In dieser Subgruppe erlitten 20 Patienten (47,6 %) später eine ORN (Tab. 3.26 ( $p = 0,0001$ )). Es ist auch hervorzuheben, dass bei nahezu allen Patienten (18 von 20 [90,0 %]) die Lokalisation der ORN identisch mit dem operierten Areal war (1 Fall ORN im Oberkiefer und 17 ORN-Fälle im Unterkiefer).

Die Art der chirurgischen Verfahren, die im untersuchten Patientengut nach Abschluss der Strahlentherapie durchgeführt wurden, ist in Tabelle 3.27 dargestellt.

Der Zeitraum zwischen Abschluss der Strahlentherapie und dentoalveolär-chirurgischem Eingriff lag bei durchschnittlich 12,9 Monaten, mit einem Median von 11 Monaten und einem Range von 1–48 Monaten, allerdings konnte kein signifikanter Unterschied diesbezüglich zwischen Patienten mit und ohne ORN festgestellt werden. Der Zeitraum zwischen Abschluss der Strahlentherapie und dentoalveolär-chirurgischen Eingriff lag bei Patienten, die an einer Osteoradionekrose erkrankten, bei durchschnittlich 12,5 Monaten gegenüber 11,5 Monaten bei Patienten mit komplikationslosem Verlauf.

Bei Patienten, die nach dentoalveolär-chirurgischer Intervention eine ORN erlitten, lag der durchschnittliche Zeitraum zwischen dem operativen Eingriff und der Manifestation der ORN bei 2,72 Monaten (Median: 2,52 Monate; Range: 1–8 Monate).

**Tabelle 3.26:** ORN-Inzidenz und dentoalveolär-chirurgischer Eingriff nach Strahlentherapie.

Dentoalveolar-chirurgischer Eingriff	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Keine dentoalveolär-chirurgische Maßnahme	108	16	14,8 %	0,0001
Dentoalveolär-chirurgische Maßnahme	42	20	47,6 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

**Tabelle 3.27:** ORN-Inzidenz und Art des dentoalveolären Eingriffs nach Strahlentherapie.

Art des dentoalveolären Eingriffs nach Strahlentherapie	ORN-Inzidenz	
	n	%
Extraktion/Explantation	12	60,0 %
Vestibulumplastik/ Mundbodenplastik	3	15,0 %
Implantation	1	5,0 %
Modellierende Osteotomie	3	15,0 %
Trauma/Frakturen	1	5,0 %
Gesamt	20	100 %

Hinsichtlich der Art des dentoalveolär-chirurgischen Eingriffs war die höchste ORN-Inzidenz bei Patienten nach Trauma und Zahnextraktion zu beobachten. Es haben 12 von 17 Patienten (70,0 %) Nekrosen nach einer Zahnextraktion entwickelt und 1 Patient (100 %) infolge einer Fraktur im Kieferbereich. Bei modellierenden Osteotomien lag die ORN-Inzidenz bei 42,0 %.

Die niedrigsten ORN-Inzidenzen wurden bei Patienten nach Vestibulum- und Mundbodenplastik (27,27 %) sowie bei Patienten mit Implantationen (ebenfalls 16,6 %) ermittelt (Tab. 3.28).

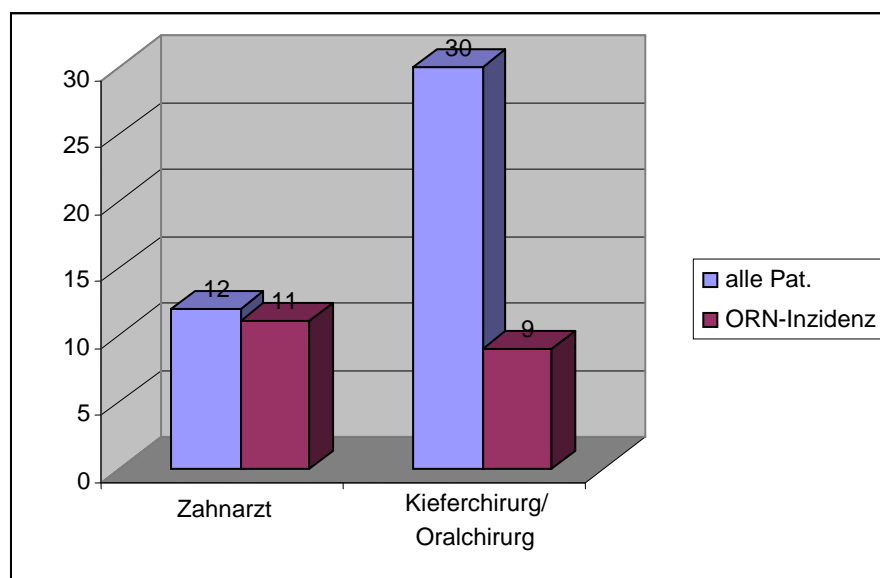
**Tabelle 3.28:** ORN-Inzidenz und Art des dentoalveolären Eingriffs nach Strahlentherapie.

Art des dentoalveolären Eingriffs nach Strahlentherapie	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz	
		n	%
Extraktion/Explantation	17	12	70,0 %
Vestibulumplastik/ Mundbodenplastik	11	3	27,27 %
Implantation	6	1	16,6 %
Modellierende Osteotomie	7	3	42,0 %
Trauma/Fraktur	1	1	100 %
Gesamt	42	20	50,0 %

Die Tatsache, dass ein chirurgischer Eingriff nach Abschluss der Strahlentherapie außerhalb der Klinik durchgeführt wurde, hatte großen Einfluss auf die Manifestation einer ORN (11 von 12 Patienten [91,7 %]) (Tab. 3.29). Wenn der operative Eingriff in der Klinik durchgeführt worden war, zeigten nur 9 von 30 Patienten eine ORN (29,0 %;  $p < 0,05$ ).

**Tabelle 3.29:** ORN-Inzidenz und Qualifikation des behandelnden Arztes.

Qualifikation des behandelnden Arztes	Alle Patienten (n)	Ohne ORN	ORN-Inzidenz		p-Wert
			n	%	
Extern	12	1	11	91,7 %	0,001
Eigene Klinik	30	21	9	29,0 %	
Gesamt	42	22	20	47,6 %	



**Abbildung 3.17:** ORN-Inzidenz und Qualifikation des behandelnden Arztes.

Im Gegensatz zur dentoalveolären-chirurgischen Verfahren, die ein Aufklappen oder Freilegen des Periosts erforderten, wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die Inzidenz der ORN im Rahmen der Mundschleimhaut-Chirurgie beobachtet. Bei 106 Patienten wurden Probeexzisionen entnommen und andere Mundschleimhaut-chirurgische Eingriffe durchgeführt. Von ihnen entwickelten 28 Patienten (26,4 %) eine ORN gegenüber 8 von 44 Patienten (18,4 %), die sich keinen Mundschleimhaut-chirurgischen Verfahren unterzogen hatten ( $p = 0,282$ ) (Tab. 3.30).

**Tabelle 3.30:** ORN-Inzidenz und Mundschleimhaut-Chirurgie.

Mundschleimhaut-Chirurgie	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
PE und Mundschleimhaut-Chirurgie	106	28	26,4 %	0,282
Keine PE und Mundschleimhaut-Chirurgie	44	8	18,4 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

### 3.10. Prä- und postoperative Antibiose bei der dentoalveolären Chirurgie nach Strahlentherapie

Die präoperative systemische antiinfektive Prophylaxie begann 24 Stunden vor der Operation, stationäre Patienten bekamen intravenös Clindamycin (Sobelin) 3 x 600 mg/d, oder Unacid 1,5 g x 3/d (0,5 g Sulbactam und 1 g Ampicillin), und bei ambulanten dentoalveolären Operationen bekamen die Patienten oral Clindamycin 600 mg x 3/d oder Unacid PD oral 375 mg 2 x 2/d (Sultamicillin). Die Gabe von Antibiotika erfolgte bis zum Abschluss der primären Wundheilung (Nahtentfernung ab dem 10. postoperativen Tag).

Die Gabe von Antibiotika peri- und postinterventionell im Rahmen der dentoalveolären Eingriffe hatte keinen signifikanten Effekt auf die Prävention einer ORN: 7 von 13 Patienten (53,8 %), die während des chirurgischen Eingriffs keine Antibiotika erhielten, erlitten eine ORN – im Vergleich zu 13 von 29 Patienten (44,8 %) mit Antibiose ( $p = 0,418$ ).

**Tabelle 3.31:** ORN-Inzidenz und postoperative Antibiose.

Postoperative Antibiose	Alle Patienten (n)	Keine ORN	ORN-Inzidenz		p-Wert
			n	%	
Keine Antibiose	13	6	7	53,8 %	0,418
Antibiose	29	16	13	44,8 %	
Gesamt	42	22	20	47,6 %	

### 3.11. Nikotin- und Alkoholkonsum nach Abschluss der Strahlentherapie

#### 3.11.1. Nikotinkonsum

Bei Ende der Strahlentherapie waren 54 Patienten Nichtraucher. Bei 15 von ihnen (27,8 %) wurden Osteoradionekrosen diagnostiziert gegenüber den Patienten, die nach der Strahlentherapie weiterrauchten (21 von 96 Patienten [21,9 %]) (Tab. 3.32). Dieser Befund ist ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,416$  %).

**Tabelle 3.32:** ORN-Inzidenz und Nikotinkonsum nach Ende der Strahlentherapie.

Nikotinkonsum	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Raucher	96	21	21,9 %	0,775
Nichtraucher	54	15	27,8 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

#### 3.11.2. Alkoholkonsum

Es wurde ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,006$ ) hinsichtlich der ORN-Inzidenz in Bezug auf den Alkoholkonsum nach Abschluss der Strahlentherapie beobachtet: 9 von 18 Patienten (50,0 %), die ihren Alkoholkonsum nach Strahlentherapie fortsetzten, entwickelten im weiteren Verlauf Osteoradionekrosen, im Vergleich zu 27 von 132 Patienten (20,5 %) ohne Alkoholkonsum nach Bestrahlung (Tab. 3.33).

**Tabelle 3.33:** ORN-Inzidenz und Alkoholkonsum nach Ende der Strahlentherapie.

Alkoholkonsum	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Alkoholabusus	18	9	50,0 %	0,006
Kein Alkoholabusus	132	27	20,5 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

### 3.12. Prothetische Versorgung und Druckstellen im Kieferbereich nach Strahlentherapie

Eine prothetische Versorgung nach Abschluss der Strahlentherapie wurde bei 35 von 150 Patienten durchgeführt, mit einem Intervall zwischen Strahlentherapieende und Zeitpunkt der prothetischen Versorgung von durchschnittlich 14,97 Monaten (Median: 12 Monate; Range: 2–46 Monate). Bei 11 Patienten (31,4 %) mit Prothesen entwickelten sich Kiefernekrosen (Tab. 3.34) nach Abschluss der RT.

**Tabelle 3.34:** ORN-Inzidenz und prothetische Versorgung nach Ende der Strahlentherapie.

Prothetische Versorgung nach RT	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Ohne Prothese nach RT	115	25	25,0 %	0,240
Prothese nach RT	35	11	31,4 %	
Gesamt	150	36	24,0 %	

Von den 35 Patienten erhielten 6 Patienten eine Zahn-/Implantat-getragene Prothese und 29 eine rein Schleimhaut-getragene Prothese. In Hinblick auf die Art der prothetischen Versorgung war die ORN-Inzidenz signifikant ( $p = 0,03$ ) höher bei den Patienten, die Mundschleimhaut-getragene Prothesen trugen (34,7 %), als bei Patienten, die Zahn- bzw. Implantat-getragene Prothesen bekamen (16,7 %) (Tab. 3.35).



**Tabelle 3.35:** ORN-Inzidenz und Art der prothetischen Versorgung nach Ende der Strahlentherapie.

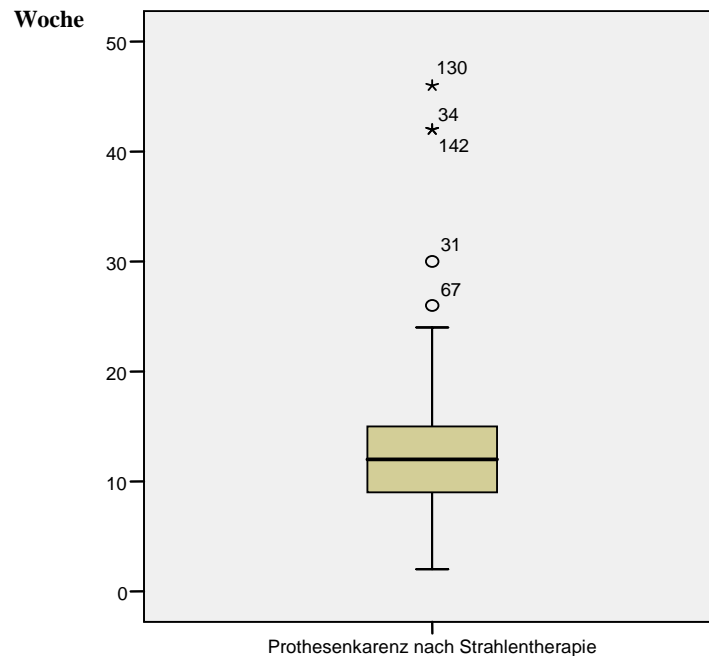
Art der prothetischen Versorgung	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Zahn-/ Implantat- getragene Prothese	6	1	16,7 %	0,03
Schleimhaut- getragene Prothese	29	10	34,5 %	
Gesamt	35	11	31,4 %	

Bei 8 Patienten wurden nach Einsatz der Prothese Druckstellen festgestellt, 7 dieser Patienten (87,5 %) erlitten später eine ORN (Tab. 3.36). Insgesamt 7 der von einer ORN betroffenen 11 Patienten (63,6 %) gaben Druckstellen unter der Prothese an.

Die Lokalisation der Druckstellen bei den ORN-Patienten war auffällig häufiger im Unterkiefer- als im Oberkieferbereich (7 UK, 1 OK).

**Tabelle 3.36:** ORN-Inzidenz und Druckstellen unter der prothetischen Versorgung nach Ende der Strahlentherapie.

Druckstellen unter der Prothese	Alle Patienten (n)	ORN-Inzidenz		p-Wert
		n	%	
Keine Druckstellen	27	4	14,8 %	0,0001
Druckstellen	8	7	87,5 %	
Gesamt	35	11	31,4 %	



**Abbildung 3.18:** Prothesenkarenz nach der Strahlentherapie.

### 3.13. Spontane Osteoradionekrose

Die ORN-Fälle, die sich nach Abschluss der Strahlentherapie ohne ein bekanntes Trauma, chirurgische Intervention, Zahnextraktionen oder prothetische Versorgung entwickelten, wurden als spontane Fälle der ORN definiert (Tab. 3.37).

**Tabelle 3.37:** Inzidenz der spontanen ORN nach Strahlentherapie.

Dentoalveolär-Chirurgie nach Bestrahlung	Alle Patienten (n)	Prothese nach Radiatio (n)	
		nein	Ja
Nein	16	14*	2
Ja	20	11	9
Gesamt	36	25	11

\* Spontane Fälle der Osteoradionekrose ohne bekanntes Trauma oder chirurgische Intervention

Es entwickelten 14 Patienten (38,0 % der Patienten mit ORN, 9,3 % aller in dieser Studie untersuchten Patienten) nach Beendigung der Strahlentherapie Kiefernekrosen ohne bekannte Ursache.

Hinsichtlich der Bestrahlungsmethode fällt auf, dass 7 der 14 Patienten (50,0 %) eine spontane ORN nach adjuvanter Strahlentherapie entwickelten, gegenüber 3 Patienten nach primär kurativer Strahlentherapie und gegenüber 3 Patienten nach Bestrahlung eines Tumorrezidivs (Tab. 3.38).

**Tabelle 3.38:** Spontane ORN und Strahlentherapie.

Spontane Osteoradionekrose	Alle Patienten (n)	Strahlentherapie (n)			
		primär kurativ	adjuvant	nach Rezidiv	Palliativ
Nein	22	11	9	2	0
Ja	14	3	7*	3	1
Gesamt	36	14	16	5	1

\*50 % der spontanen Fälle der ORN wurden nach adjuvanter Strahlentherapie aufgenommen.

Aus Tabelle 3.39 geht die Korrelation zwischen spontaner ORN und chirurgischer Tumorresektion hervor: Von 14 Patienten wurden 10 (71,4 %) chirurgisch behandelt und adjuvant bestrahlt, bei 4 Patienten (28,6 %) erfolgte keine chirurgische Intervention.

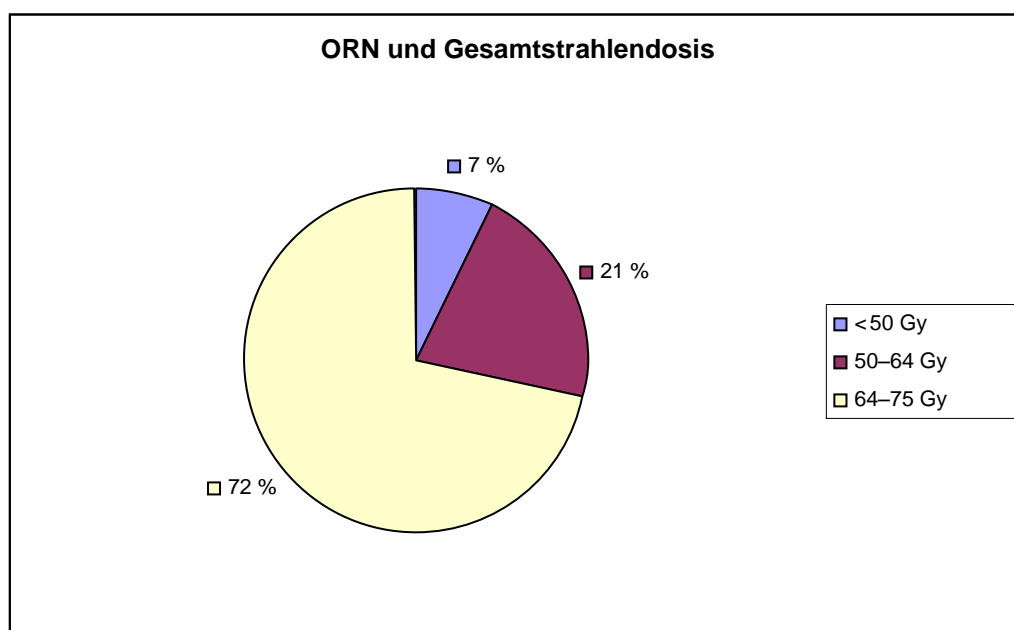
**Tabelle 3.39:** Spontane ORN und Tumorchirurgie.

Spontane Osteoradionekrose	Alle Patienten (n)	Tumorchirurgie (n)	
		keine Chirurgie	radikale Chirurgie
Nein	22	11	11
Ja	14	4	10
Gesamt	36	15	21

Unter dem Gesichtspunkt der Gesamtstrahlendosis erhielten 10 Patienten (71,4 %) mit spontaner ORN eine Strahlendosis von insgesamt >56 Gy, 3 Patienten (21,4 %) eine Strahlendosis zwischen 50 und 56 Gy und 1 Patient (7,0 %) eine Strahlendosis von < 50 Gy (Dieser Patient wurde mit 3 Gy/Tag fraktioniert bestrahlt.) (Tab. 3.40).

**Tabelle 3.40:** Spontane ORN und Gesamtstrahlendosis.

Strahlendosis	Spontane ORN	
	n	%
< 50 Gy	1	7,0 %
50–64 Gy	3	21,4 %
> 64 Gy	10	71,4 %
Gesamt	14	100 %



**Abbildung 3.19:** Spontane ORN und Gesamtstrahlendosis.

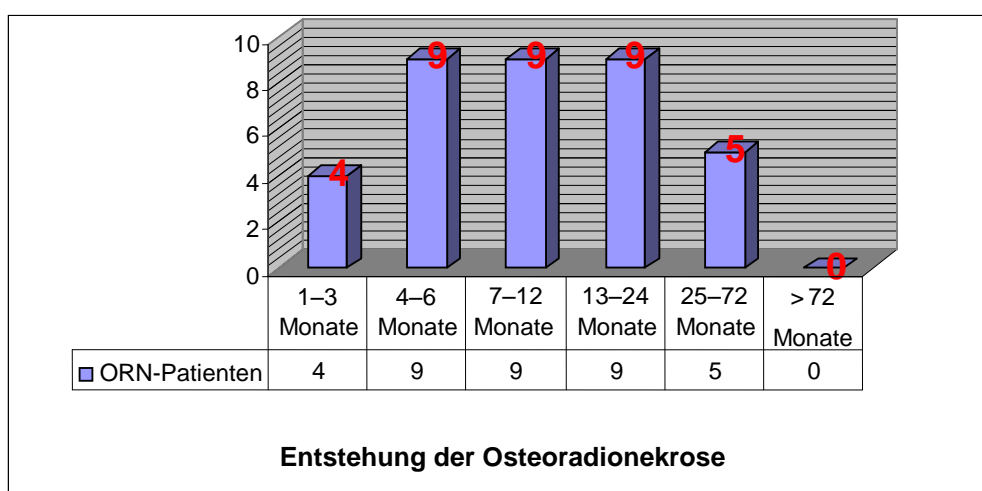
### 3.14. Zeitpunkt der Entstehung der Osteoradionekrose

Die ORN trat in 4 Fällen (10,0 %) in den ersten 3 Monaten nach Abschluss der Strahlentherapie auf, bei 9 Patienten (23,1 %) setzte sie zwischen dem 4. und 6. Monat ein. Bei 9 Patienten (25,6 %) entwickelte sich die ORN zwischen dem 6. und 12. Monat nach Abschluss der Strahlentherapie, ebenfalls 9 Patienten (25,6 %) erlitten im 2. Jahr nach Strahlentherapie eine Kiefernekrose. Weitere 5 Patienten erkrankten spät, zwischen Monat 24 und 72 nach beendeter Strahlentherapie, an einer Kiefernekrose.

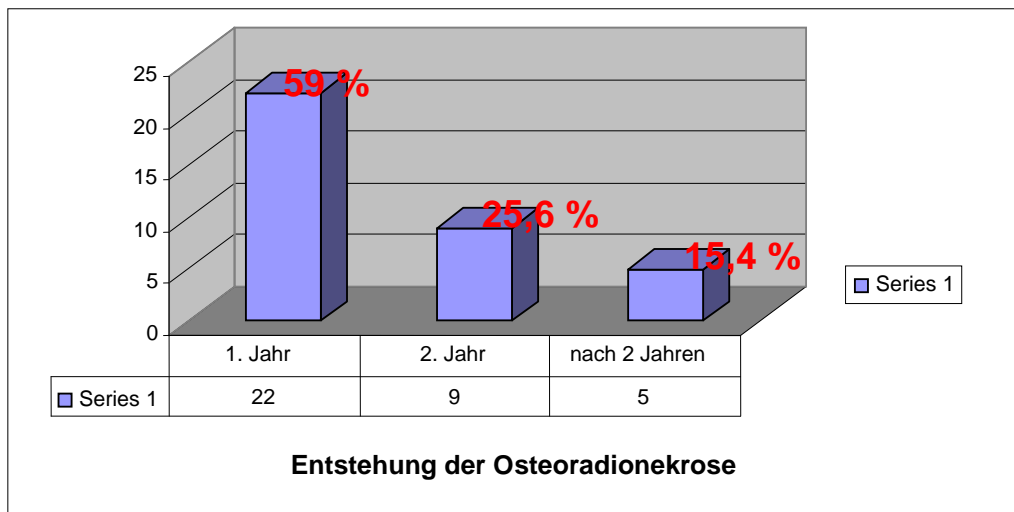
Mehr als die Hälfte der ORN-Fälle (59,0 %) wurde im 1. Jahr nach Abschluss der Strahlentherapie diagnostiziert (Tab. 3.41).

**Tabelle 3.41:** Zeitpunkt der ORN-Entstehung.

Zeitpunkt der ORN-Entstehung	Patienten mit ORN	
	n	%
nach 1–3 Monaten	4	10,0 %
nach 4–6 Monaten	9	23,1 %
nach 7–12 Monaten	9	25,6 %
nach 13–24 Monaten	9	25,6 %
nach 25–72 Monaten	5	15,4 %
nach >72 Monaten	0	0,0 %
<b>im 1. Jahr</b>	<b>22</b>	<b>59,0 %</b>
<b>im 2. Jahr</b>	<b>9</b>	<b>25,6 %</b>
<b>nach 2 Jahren</b>	<b>5</b>	<b>15,4 %</b>



**Abbildung 3.20:** Zeitpunkt der ORN-Entstehung.



**Abbildung 3.21:** Zeitpunkt der ORN-Entstehung (2).

### 3.15. Dosis-Volumen-Histogramm und die Gesamtstrahlendosis der Kieferabschnitte

Über alle untersuchten Patienten ergab sich höchste Strahlenexposition bei Patienten, die mit IMRT-Technik behandelt wurden, lag im Bereich der Molaren, des Kinns und im Retromolarbereich des Unterkiefers. Der Median der absoluten Strahlendosis war im Molarbereich (63,2 Gy), das Range betrug 47,5–74,3 Gy. Im Kinnbereich lag die absolute Strahlendosis bei median 63,4 Gy mit einer Spanne von 30 bis 73,8 Gy. Im Retromolarbereich lag die mediane Absolutstrahlendosis bei 60 Gy (Range: 35,9 – 75 Gy) (Abb. 3.22).

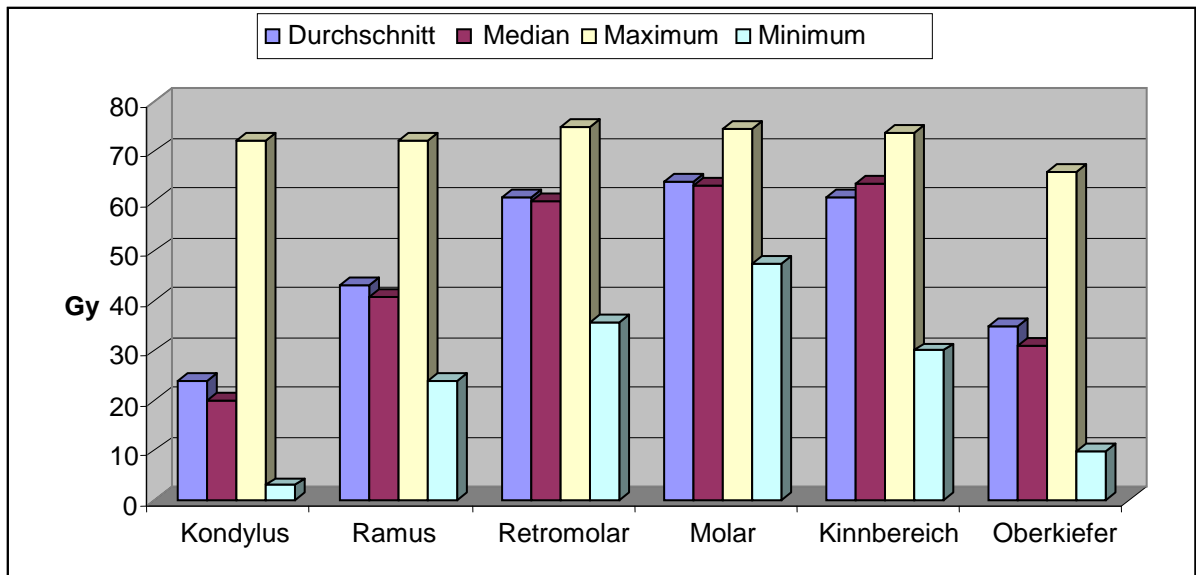
Die niedrigste absolute Strahlendosis im Kieferabschnitt wurde im Ramus-, im Oberkiefer- und im Kondylenbereich beobachtet.

Die mediane Strahlendosis im Ramusbereich lag bei 40,8 Gy (Range: 23,7–72 Gy), während sie im Oberkieferbereich median 31 Gy betrug (Range: 10–65,8 Gy). Am niedrigsten war die Strahlendosis im Bereich der Kondylen des Unterkiefers; hier lag die Strahlendosis bei median 20 Gy und (Range: 3–72 Gy). Dagegen lag sie im Unterkieferramus bei median 40,8 Gy und (Range: 23,8–72,1 Gy).

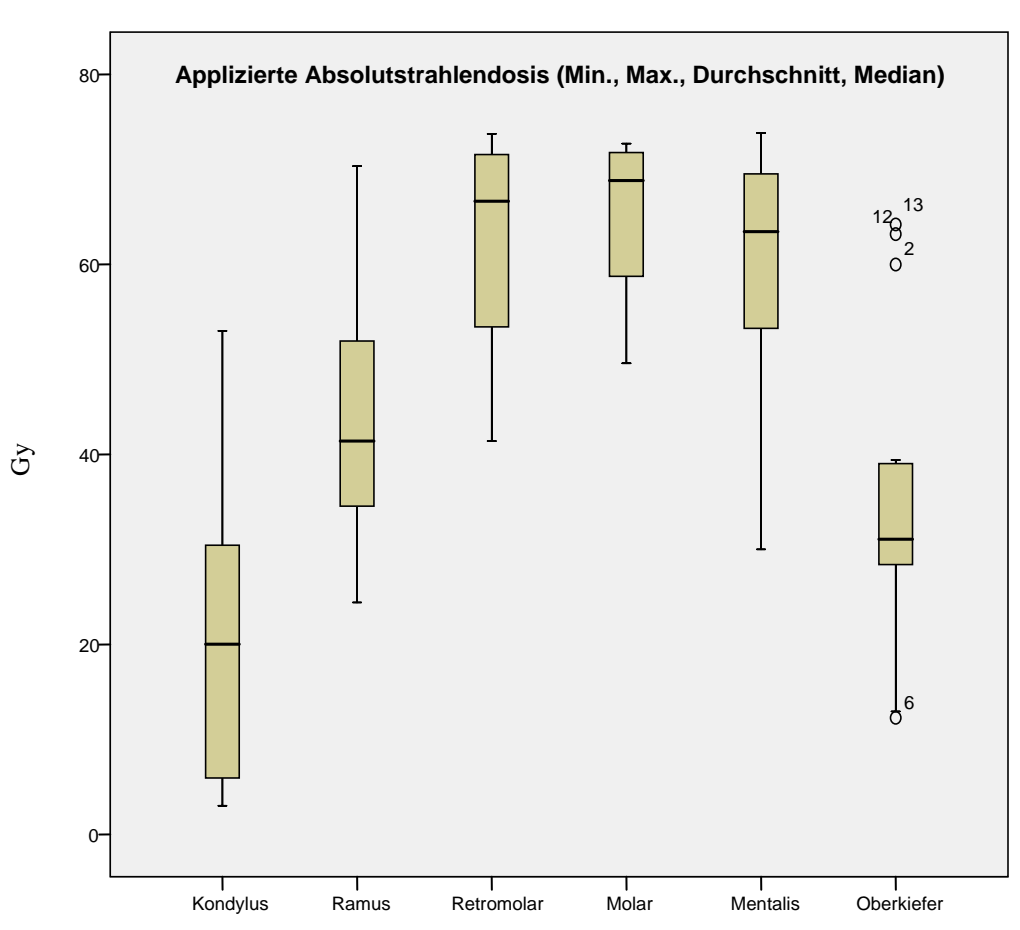
Der Median der Strahlendosis im Oberkieferbereich war 31,1 Gy und (Range: 10–65,8 Gy).

**Tabelle 3.42:** In den Kieferabschnitten applizierte Absolutstrahlendosis.

Bestrahlte Region	Strahlendosis (Gy)			
	Minimal	Maximal	Durchschnitt	Median
Kondylus	3	72	24	20
Ramus	23,8	72,1	43,2	40,8
Retromolar	35,9	75	60,6	60
Molar	47,5	74,3	63,8	63,2
Kinnbereich	30	73,8	60,8	63,4
Oberkiefer	10	65,8	34,9	31,1



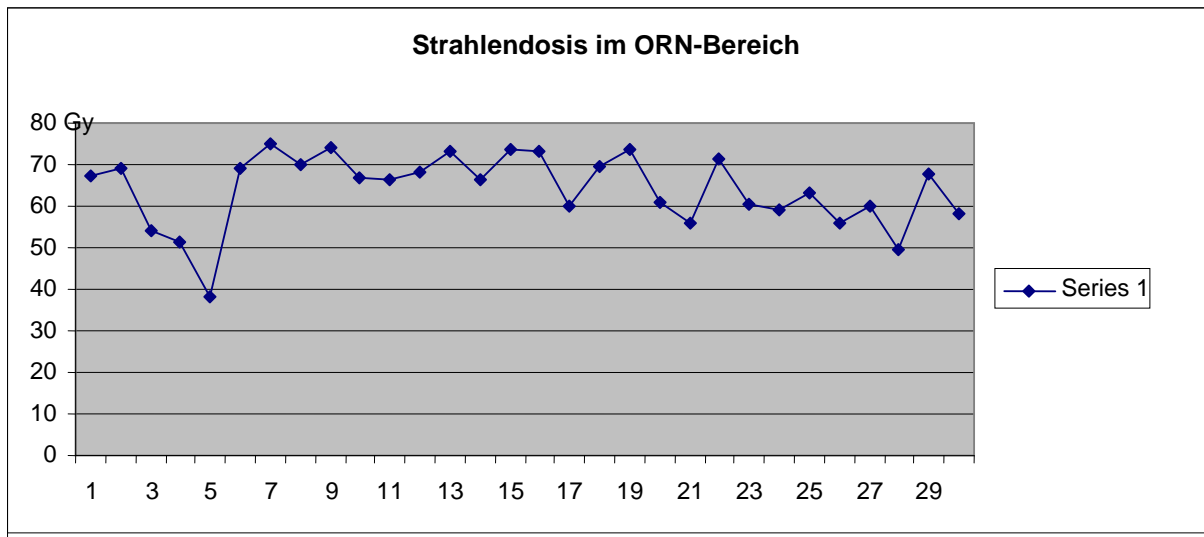
**Abbildung 3.22:** In den Kieferabschnitten applizierte Strahlendosis.



**Abbildung 3.23:** In den Kieferabschnitten applizierte Absolutstrahlendosis.



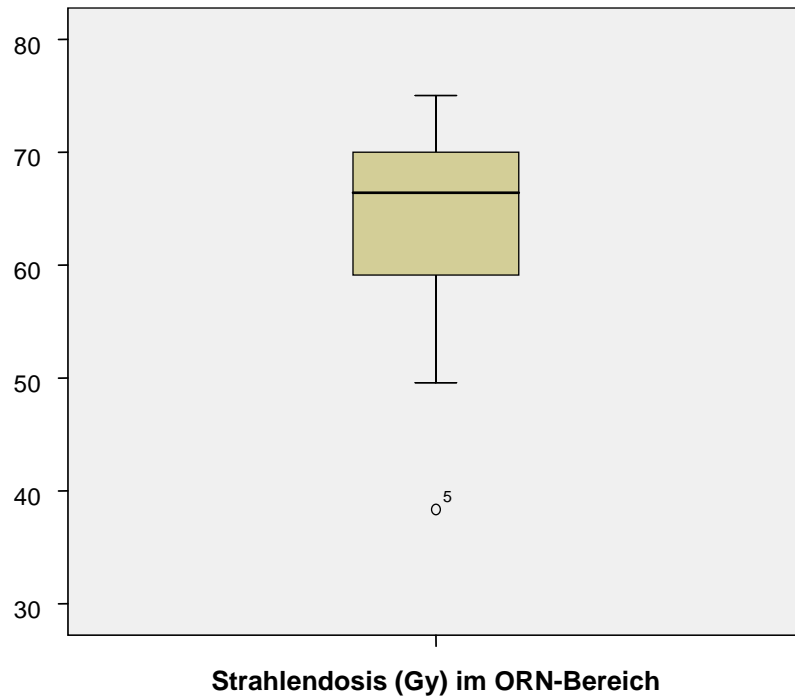
Mittels Kieferkonturierung wurden bei den 16 Patienten 29 nekrotische Kieferareale identifiziert. Es wurden 16 Nekrosestellen im Molarbereich, 8 im Retromolar- und Kieferwinkelbereich, 4 Stellen im Kinnbereich und 1 im Oberkieferbereich nachgewiesen. Die Absolutstrahlendosis in den Nekrosenstellen lag bei durchschnittlich 64,1 Gy (Median: 66,4 Gy, Range: 38,4 –75 Gy) (Abb. 3.24).



**Abbildung 3.24:** Absolute Strahlendosis im ORN-Bereich bei Patienten mit IMRT-Radiatio des Kiefers.

**Tabelle 3.43:** Im ORN-Bereich applizierte Absolutstrahlendosis (Min., Max., Durchschnitts- und Medianwerte).

Applizierte Absolutstrahlendosis (Gy)	
Minimum	38,4
Maximum	75,0
Durchschnitt	64,1
Median	66,4



**Abbildung 3.25:** Absolute Strahlendosis im ORN-Bereich bei Patienten mit IMRT-Radiatio des Kiefers (Min., Max., Durchschnitt, Median).

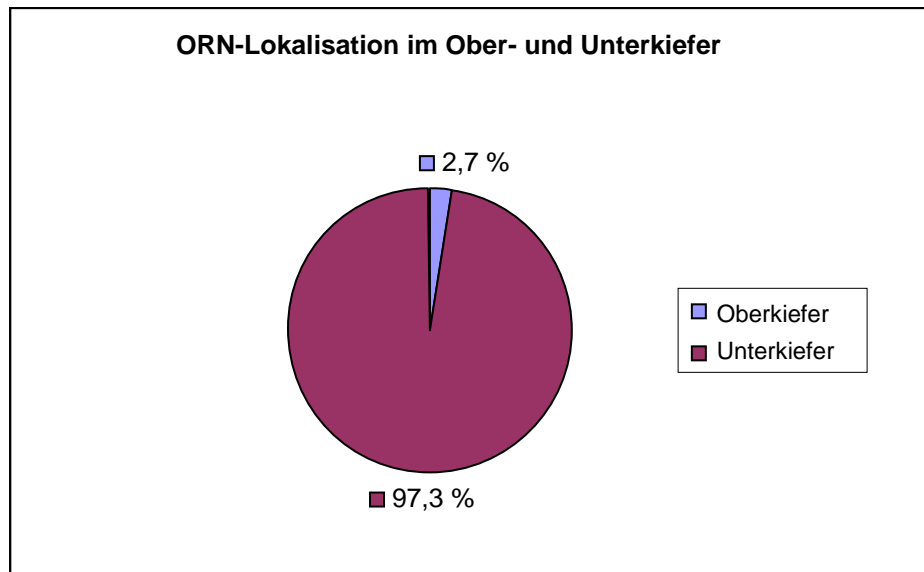
### 3.16. Analyse subjektiver und objektiver Befunde bei Patienten mit ORN

#### 3.16.1. Lokalisation der Osteoradionekrose

Bei allen 36 Patienten war die ORN im Unterkiefer lokalisiert. Lediglich bei einem Patienten lag eine weitere Lokalisation der ORN im Oberkieferbereich vor (Tab. 3.44).

**Tabelle 3.44:** Lokalisation der ORN im Ober- und Unterkiefer.

<b>Lokalisation der Osteoradionekrose</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Oberkiefer	1	2,7 %
Unterkiefer	36	97,3 %
Gesamt	37	100 %

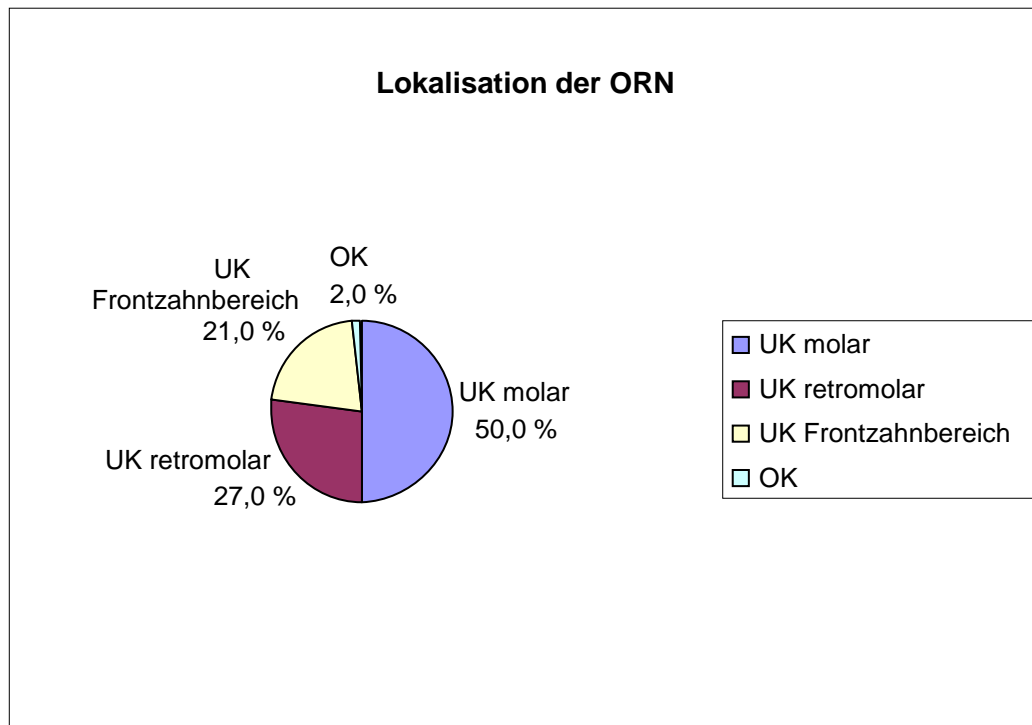


**Abbildung 3.26:** Lokalisation der ORN im Ober- und Unterkiefer.

In Bezug zur ORN-Lokalisation in den Kieferabschnitten zeichnet sich der Molarbereich des Unterkiefers als häufigste Lokalisation der ORN ab: 24 Nekroseareale (50,0 %) wurden hier diagnostiziert. 13 Lokalisationen (27,08 %) befanden sich im Retromolarbereich des Unterkiefers und 10 (20,83 %) im Unterkiefer-Frontzahnbereich. Nur 1 Lokalisation (2,0 %) wurde im Oberkiefer beobachtet, was allerdings auch mit einer traumatischen Zahnextraktion der Oberkieferzähne und sehr schlechter Mundhygiene sowie Alkohol- und Nikotinkonsum einherging (Tab. 3.45).

**Tabelle 3.45:** Lokalisation der ORN in den Kieferabschnitten.

Lokalisation der Osteoradionekrose	n	%
Unterkiefer molar	24	50,0 %
Unterkiefer retromolar	13	27,1 %
Unterkiefer Frontzahnbereich	10	20,8 %
Oberkiefer	1	2,1 %
Gesamt	48	100 %



**Abbildung 3.27:** Lokalisation der ORN in den Kieferabschnitten.

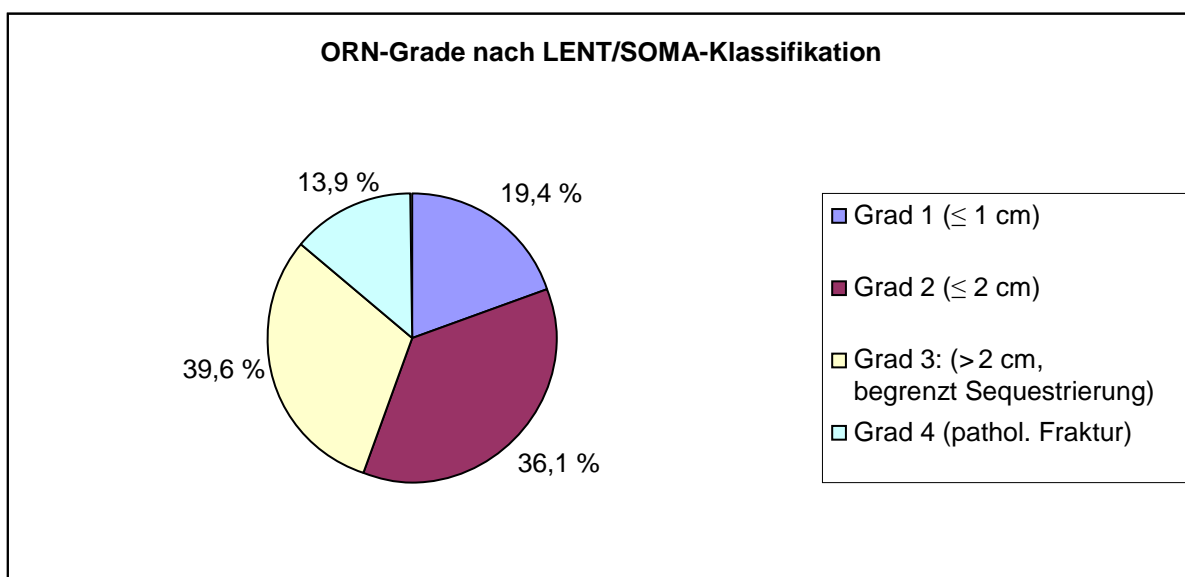
### 3.16.2. Klassifikation der Osteoradionekrose

Bei der objektiven Untersuchung der nekrotischen Knochen zeigte sich bei 7 Patienten (19,4 %) eine Nekrosegröße von unter 1 cm, 13 ORN-Patienten (36,1 %) hatten 1–2 cm große Nekrosen, 11 Patienten (30,6 %) hatten eine ORN >2 cm ohne Beteiligung des Unterkieferrandes, und weitere 5 Patienten (13,9 %) zeigten eine ausgeprägte Kiefernekrose mit pathologischer Unterkieferfraktur (Tab. 3.46).

Bei 3 Patienten (8,33 %) hatten sich als Komplikation der ORN orokutane Fisteln gebildet. Bei diesen 3 Patienten war die Fistelung mit einer infizierten Grad-4-Kiefernekrose vergesellschaftet.

**Tabelle 3.46:** ORN-Grad nach LENT/SOMA-Klassifikation.

ORN-Grad (LENT/SOMA)	n	%
Grad 1 ( $\leq 1$ cm)	7	19,4 %
Grad 2 ( $\leq 2$ cm)	13	36,1 %
Grad 3 (> 2 cm, begrenzt Sequestrierung)	11	30,6 %
Grad 4 (pathol. Fraktur)	5	13,9 %
Gesamt	36	100 %



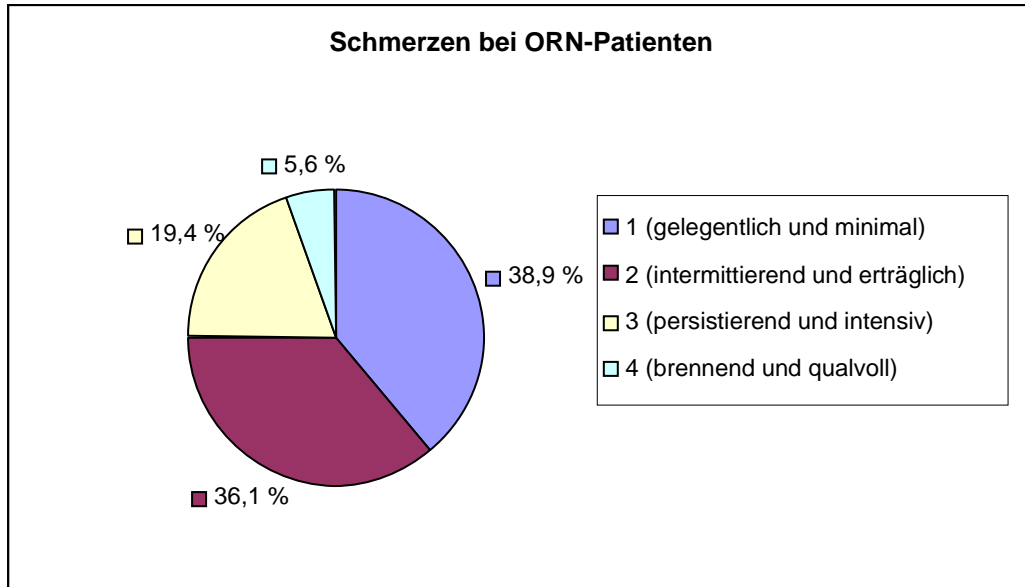
**Abbildung 3.28:** ORN-Grad nach LENT/SOMA-Klassifikation.

### 3.16.3. Schmerzen bei Patienten mit ORN

Nur gelegentliche und minimale Schmerzen wurden von 14 Patienten (38,9 %) angegeben. Bei 13 Patienten (36,1 %) waren die Schmerzen noch erträglich und intermittierend, wogegen 7 Patienten (19,4 %) intensive und persistierende Schmerzen angaben, und 2 Patienten (5,6 %) bezeichneten die Schmerzen als brennend und qualvoll (Tab. 3.47).

**Tabelle 3.47:** Ausmaß der Schmerzen nach LENT/SOMA-Klassifikation bei Patienten mit ORN.

ORN und Schmerzen	n	%
1 (gelegentlich und minimal)	14	38,9 %
2 (intermittierend und erträglich)	13	36,1 %
3 (persistierend und intensiv)	7	19,4 %
4 (brennend und qualvoll)	2	5,6 %
Gesamt	36	100 %



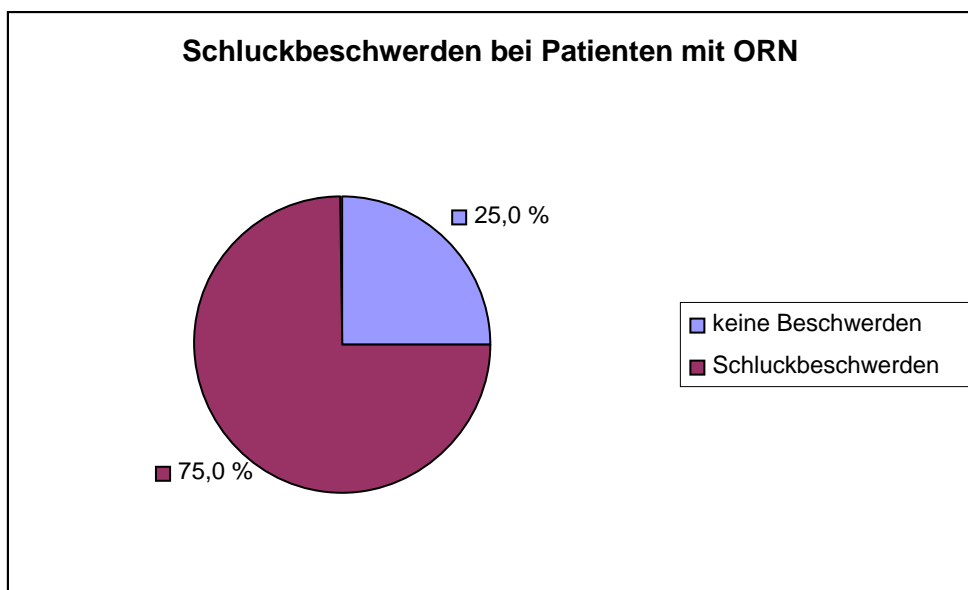
**Abbildung 3.29:** Ausmaß der Schmerzen nach LENT/SOMA-Klassifikation bei Patienten mit ORN.

#### 3.16.4. Schluckbeschwerden bei Patienten mit ORN

27 von 36 ORN-Patienten (75,0 %) klagten bei Ende der Strahlentherapie über Schluckstörung, die anderen 9 Patienten (25,0 %) gaben keine Schluckbeschwerden an.

**Tabelle 3.48:** Schluckbeschwerden bei Patienten mit ORN.

ORN und Schluckbeschwerden	n	%
Ja	27	75,0 %
Nein	9	25,0 %
Gesamt	36	100 %



**Abbildung 3.30:** Schluckbeschwerden bei Patienten mit ORN.

### 3.16.5. Kaufunktion bei Patienten mit ORN

Nur bei 3 Patienten (8,3 %) mit manifester ORN war die Kaufunktion nicht eingeschränkt. In der Kaufunktion beeinträchtigt waren insgesamt 33 Patienten (91,7 %), von denen noch 4 Patienten angaben, teils auch feste Speisen kauen zu können. 26 Patienten (72,0 %) konnten allerdings nur noch flüssige Nahrung zu sich nehmen (Tab. 3.49).

**Tabelle 3.49:** Kauffunktion bei Patienten mit ORN.

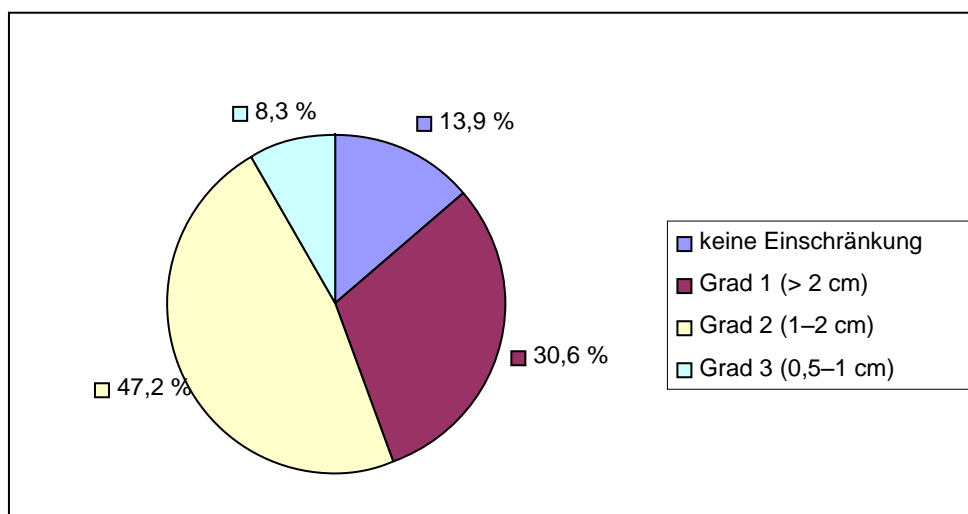
ORN und Kauffunktion	n	%
keine Schwierigkeiten	3	8,3 %
Schwierigkeiten mit Vollkost	7	19,4 %
Schwierigkeiten mit weicher Kost	26	72,2 %
Gesamt	36	100 %

### 3.16.6. Mundöffnung bei Patienten mit ORN

Es waren 5 der 36 ORN-Patienten (13,9 %) in der Lage, den Mund normal zu öffnen (LENT/SOMA scala). Nach eigener Aussage war bei 11 ORN-Patienten (30,6 %) eine Mundöffnung über 2 cm möglich. 17 Patienten (47,2 %) erzielten eine Mundöffnung von 1–2 cm, und 3 Patienten (8,3 %) hatten eine Einschränkung der Mundöffnung auf < 1 cm.

**Tabelle 3.50:** Einschränkung der Mundöffnung bei Patienten mit ORN.

Mundöffnung	n	%
keine Einschränkung	5	13,9 %
Grad 1 (> 2 cm)	11	30,6 %
Grad 2 (1–2 cm)	17	47,2 %
Grad 3 (0,5–1 cm)	3	8,3 %
Gesamt	36	100 %



**Abbildung 3.31:** Einschränkung der Mundöffnung bei Patienten mit ORN.



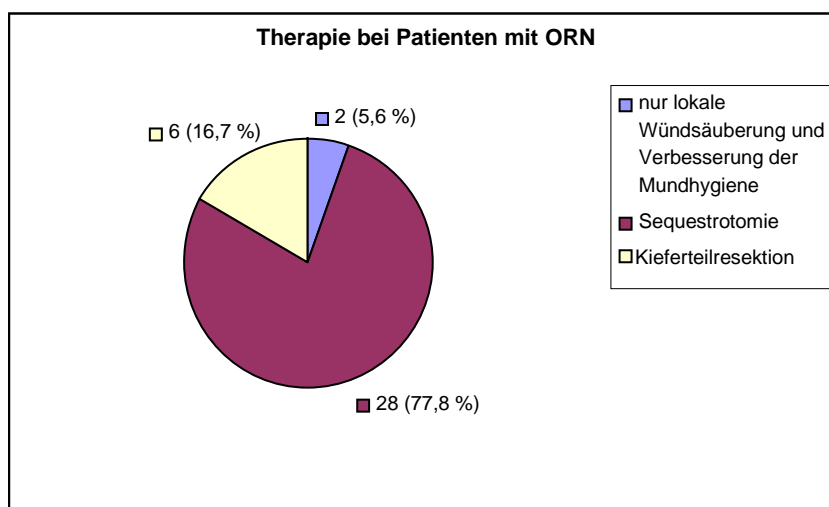
### 3.17. Therapie der ORN und Rekonstruktionsmaßnahmen

Die Therapie der ORN war bei allen Patienten zunächst konservativ und umfasste zunächst eine antibiotische Abdeckung (Clindamycin in einer Dosis von 600 mg 3 x tgl. über 21 Tage) und eine Verbesserung der Mundhygiene durch eingehende MHI, professionelle Zahnreinigung, antiseptische Mundspülung und lokale Wundsäuberung.

Durch diese konservativen Maßnahmen allein konnte allerdings nur bei nur 2 Patienten die epitheliale Abdeckung des Nekroseareals erzielt werden. Bei 28 ORN-Patienten (77,0 %) wurde eine Sequestrotomie mit Entfernung des nekrotischen Knochens unter Erhalt der Unterkieferkontinuität durchgeführt, bei 6 Patienten (16,7 %) war eine Unterkieferteilresektion indiziert. Die Unterkieferrekonstruktion erfolgte bei 3 Patienten in derselben Sitzung mit einem mikrovaskulär-reanastomosierten Knochentransplantat. Bei den anderen 3 Patienten, die mit einer Unterkieferteilresektion behandelt wurden, wurde eine stabile Überbrückungsplatte in Kombination mit einem gestielten Fernlappen aus dem Musculus pectoralis zur Defektdeckung verwendet.

**Tabelle 3.51:** Therapie bei Patienten mit ORN.

Therapie der ORN	n	%
Lokale Wundsäuberung und Verbesserung der Mundhygiene	2	5,6 %
Sequestrotomie	28	77,8 %
Kieferteilresektion	6	16,7 %
Gesamt	36	100 %



**Abbildung 3.32:** Therapie der ORN.



**Abbildung 3.33:** Infizierte Osteoradionekrose(IORN) des Unterkiefers mit orokutaner Fistelung Die IORN hat den Unterkieferrand erreicht (Indikation für Unterkieferresektion mit Rekonstruktion mittel mikrovaskulär-reanamosierten Knochentransplantat).



**Abbildung 3.34:** Unterkieferresektat nach infizierter Osteoradionekrose.



**Abbildung 3.35:** Unterkieferrekonstruktion mit einem mikrovascular-reatamostosierten Knochentransplantat.

## **4.Diskussion**

### **4.1. Einführung**

Die Mundhöhlenkarzinome gehören zu den 10 häufigsten Karzinomen des Menschen. Sie machen ca. 2–5 % aller Karzinome aus. Trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten, der Zunahme der diagnostischen Möglichkeiten sowie Verbesserungen der chirurgischen Eingriffe als auch der Strahlen- und Chemotherapie konnte die Überlebenserwartung für die betroffenen Patienten nur unwesentlich verbessert werden.

Epidemiologische Studien berichten über eine deutliche Häufung der Erkrankung beim männlichen Geschlecht und zusätzlich von einem signifikanten geographischen Unterschied in der Erkrankungsinzidenz weltweit.

In Deutschland beträgt die Inzidenz der Mundhöhlenkarzinome 10,4/100 000 pro Jahr bei den Männern, während 1,5 Fälle/100 000 pro Jahr bei den Frauen beobachtet werden (Parkin et al., 2005).

Die Osteoradionekrose ist die dramatischste Nebenwirkung der Radiotherapie/Radiochemotherapie und ein entscheidender Parameter hinsichtlich Lebensqualität der bestrahlten Patienten.

Aufgrund einer mangelnden allgemeingültigen Definition der ORN wird ihre Inzidenz in der Literatur nicht einheitlich angegeben. Einige Autoren haben die ORN als „Exposition des nekrotischen Knochens für mindestens 3 Monate“ definiert (Beumer et al., 1983; Epstein et al., 1987; Harris, 1992; Morrish et al., 1981), während andere die die ORN umgebende Weichgewebenekrose einschließen (Wong et al., 1997).

Marx et al. haben die ORN im Jahr 1983 als „eine Exposition des nekrotischen bestrahlten Kieferknochens“ bezeichnet, die ohne Behandlung keine Tendenz zur Heilung zeigt.

Die hier vorliegende Studie definiert die ORN als „eine Nekrose der Mundschleimhaut mit Exposition des nekrotischen Knochens“ nach Abschluss der Strahlentherapie. In den untersuchten Fällen wurde die Nekrose des Kiefers klinisch und radiologisch nachgewiesen.

### **4.2. Inzidenz der Osteoradionekrose**

Die Inzidenz der Osteoradionekrose ist in der Literatur sehr uneinheitlich: So findet sich in einigen Studien eine Inzidenz von 0 % (Ben-David et al., 2007), 0,7 % (Gomez et al., 2011), 1,6 % (Studer et al., 2011), 1–5 % (Berger et al., 2010), 8,2 % (Reuther et al., 2003),

12 % (Niewald et al., 2013), wogegen andere Autoren mit 36 % (Crombie et al., 2012), 40 % (Monnier et al., 2011) oder 73 % (Thorn et al., 2000) sehr hohe Inzidenzen beschreiben.

Diese große Diskrepanz lässt sich möglicherweise mit dem Unterschied der Größe der untersuchten Patientengruppen, der Tumorlokalisation, dem Zeitraum der Verlaufskontrolle und der Auswahl der Patienten sowie mit Unterschieden in der applizierten Strahlendosis und den Bestrahlungsmethoden erklären.

Die Inzidenz der ORN in unserer Studie liegt mit 24 % etwa in der Mitte der oben angegebenen Literatur.

### **4.3. Zeitpunkt der Entstehung einer Osteoradionekrose**

Nicht nur zur Inzidenz der ORN sind die Angaben in der vorhandenen Literatur uneinheitlich, auch hinsichtlich des Zeitraums, in dem sich eine Osteoradionekrose nach Bestrahlung entwickeln kann, variiert stark: Zum einen werden kurze Intervalle nach Bestrahlung genannt wie 15 Tage (Bras et al., 1990), 6–12 Monate (Støre et al., 2002), 7,5 Monate (Chopra et al., 2011), 8 Monate (Monnier et al., 2011; Tsai et al., 2013), zum anderen aber auch mit einer deutlichen Streuung 0,5–5 Jahre (Chang, 2001; Koka et al., 1990), 17 Jahre (Shaha et al., 1997) oder – in Einzelfällen – mehrere Jahrzehnte (Teixeira et al., 1991).

In der vorliegenden Studie liegt die höchste ORN-Inzidenz in den ersten 2 Jahren nach Abschluss der Strahlentherapie: Über 50 % der ORN-Fälle (22 von 36 Patienten) wurden im 1. Jahr beobachtet, 25,6 % (9 ORN-Patienten) im 2. Jahr. Weitere 5 Patienten (15,4 %) wurden wegen einer ORN behandelt, die später als 2 Jahre nach Bestrahlung entstanden war. In Einzelfällen (4 von 36 Patienten, 11 %) entwickelte sich eine ORN sehr früh – bereits in den ersten 3 Monaten nach Strahlentherapieende.

Nach unserer Beobachtung steigt die ORN-Inzidenz ab dem 6. Monat nach Abschluss der Strahlentherapie deutlich an und bleibt dann bis zum Ende des 2. Jahres nach Ende der Radiotherapie konstant.

In der Studie von Monnier et al. (2011) zufolge treten 50 % der ORN-Fälle in den ersten 12 Monaten nach Abschluss der Strahlentherapie auf. Niewald et al. (2013) geben eine ORN-Inzidenz im 1. Jahr nach Radiotherapie von 5 % sowie eine von jeweils 15 % im 2. und 3. Jahr. Diese Daten sowie die Ergebnisse aus anderen Studien (Beumer et al., 1984; Curi und Dib, 1997; Støre et al., 2002) stimmen in Bezug auf den Zeitpunkt der Entstehung der ORN mit unseren Ergebnissen überein. Aus dieser weiten Streuung der ermittelten

Entstehungszeitpunkte ist ersichtlich, dass es keinen bestimmten Zeitraum gibt, in dem eine besonders engmaschige Nachuntersuchung angezeigt ist, sondern dass die Kontrollen bereits unmittelbar nach der Bestrahlung beginnen und auch noch nach mehreren Jahren regelmäßig durchgeführt werden sollten, da eine frühzeitige Diagnose der Osteoradionekrose die Wahrscheinlichkeit auf den Erfolg einer konservativen Therapie vergrößern kann.

## **4.4. Allgemeine Faktoren**

### **4.4.1. Geschlecht der Patienten**

Wie bereits in epidemiologischen Studien (Jemal et al., 2006; Parkin et al., 2005) beschrieben, ist auch in der vorliegenden Studie die Karzinominzidenz bei Männern (117) signifikant höher als bei Frauen (7,8).

Gleichzeitig scheint die ORN-Inzidenz bei den Männern deutlich höher als bei den Frauen zu sein, auch wenn hier divergierende Angaben in der Literatur zu finden sind: 1,6 : 1 (Chopra et al., 2011), 3 : 1 (Reuther et al., 2003), 4 : 1 (Monnier et al., 2011) bzw. 9 : 1 (Curi und Dib, 1997). In unserer Studie liegt das Verhältnis Männer zu Frauen bei 6 : 1 (31/5 Pat.) und damit zwischen den Ergebnissen der oben genannten Studien.

### **4.4.2. Begleiterkrankungen**

In der Literatur findet sich keine Studie, die den Zusammenhang zwischen dem Allgemeinzustand des Patienten und der Entstehung der ORN untersucht. Allerdings gibt es Hinweise, dass fortgeschrittenes Alter (Chopra et al., 2011) und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Erkrankungen des Knochenstoffwechsels einen negativen Einfluss auf die Entstehung der ORN haben.

Es ist bekannt, dass erhöhte Blutzuckerwerte im Verlauf einer Diabetes-mellitus-Erkrankung Mikro- und Makrovaskulopathien in unterschiedlichen Organsystemen nach sich ziehen. Durch die peripheren Vaskulopathien sind Patienten mit Diabetes mellitus anfällig für Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen (Schwenzer und Ehrenfeld, 2009). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz einer Osteoradionekrose bei Patienten mit Begleiterkrankungen signifikant erhöht ist ( $p = 0,03$ ). Die höchste Inzidenz der ORN wurde in dieser Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus (60 %) und Knochenstoffwechselstörungen (40 %) ermittelt. Obwohl die Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus und mit Knochenstoffwechselstörungen klein ist, zeigt sie jedoch im Vergleich zu Patienten mit anderen Allgemeinerkrankungen eine höhere ORN-Inzidenz.

## 4.5. Tumorabhängige Faktoren

### 4.5.1. Tumorlokalisation

Die Korrelation zwischen Lokalisation des Tumors und ORN-Inzidenz wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben (Bedwinek et al., 1976; Chang et al., 2001; Epstein et al., 1987; Koka et al., 1990; Monnier et al., 2011; Murray et al., 1980).

Monnier et al. (2011) beobachteten, dass die ORN signifikant häufiger ist nach einer RT/RCT bei Mundhöhlentumoren und Malignomen mit Knocheninvasion im Kieferbereich. Die höhere ORN-Inzidenz bei Tumoren in Nähe des Unterkiefers ist vermutlich auf die unterschiedliche Blutversorgung in Ober- und Unterkiefer und die deutlich kompaktere Struktur des Unterkiefers zurückzuführen (Beumer et al., 1983).

Auch Curi und Dib (1997) unterstrichen die Lokalisation des Tumors als beeinflussender Faktor in der ORN-Inzidenz. Sie fanden heraus, dass die Tumorregionen Mundboden, Retromolarregion und Zungenrand mit einer höheren ORN-Inzidenz als andere Lokalisationen einhergehen. Aus diesem Grund ist die Lokalisation des Tumors ein wichtiger, prädisponierender Faktor in der Entstehung der ORN.

Reuther et al. (2003) wiesen, ausgehend von der Tumorlokalisation, eine andere Reihenfolge der höchsten ORN-Inzidenz nach: Zungenrandkarzinome, gefolgt von Alveolarfortsatzkarzinomen und Mundbodentumoren. Die in unserer Studie ermittelten Tumorlokalisationen, die am häufigsten mit der Entstehung einer ORN assoziiert waren, waren Mundbodenkarzinome, Kieferwinkel- und Alveolarkammkarzinome; hier haben jeweils 33,3 % der Patienten eine ORN entwickelt.

Dieser Zusammenhang lässt sich sicherlich durch den geringen Tumor-Knochen-Abstand erklären, wodurch der Kieferknochen zwangsläufig im Strahlenfeld liegt. Andererseits erfolgt bei Alveolarfortsatz- und Kieferwinkelkarzinomen im Falle eines operablen Tumors immer eine wie auch immer geartete Kieferknochenosteotomie, was das Risiko des Patienten, eine ORN zu entwickeln, wiederum erhöhen kann (Lee et al., 2008).

Eine niedrige ORN-Inzidenz wurde in unserer Studie bei Oropharynxkarzinomen, Zungenrandkarzinomen sowie bei den Tumoren im Kieferhöhlenbereich beobachtet.

Unsere Ergebnisse hinsichtlich der Korrelation zwischen Tumorlokalisation und ORN-Inzidenz decken sich mit den Daten von Bedwinek et al. (1976), Curi und Dib (1997), Epstein et al. (1987), Murray et al. (1980) und Monnier et al. (2011).

In dieser Arbeit wurde die ORN-Inzidenz getrennt nach Tumorlokalisation in Ober- und Unterkieferebenen untersucht. Zu dieser Korrelation wurden bis dahin keine Ergebnisse veröffentlicht. In dieser Studie wurde ein signifikanter Einfluss ( $p = 0,04$ ) der Tumorlokalisation auf die ORN-Inzidenz ermittelt, mit stark erhöhter ORN-Inzidenz bei Patienten mit Tumoren in der Unterkieferebene. Diese Ergebnisse stimmen mit dem häufigeren Auftreten einer ORN im Mundboden-, Kieferwinkel- und Alveolarkambereich des Unterkiefers und der Tonsillenloge überein.

#### **4.5.2. Tumorstaging und Osteoradionekrose**

In den bereits oben angeführten Studien von Bedwinek et al. (1976), Curi und Dib (1997), Rankow et al. (1971), Weissman (1971) und Chopra et al. (2011) wurde eine Korrelation zwischen Tumorstaging T4 und ORN-Inzidenz beobachtet, derzufolge Patienten mit Stadium-T4-Tumoren häufiger eine ORN erleiden als Patienten mit anderen Tumorstadien, wogegen es keinen Unterschied der ORN-Inzidenz bei Patienten mit Tumoren der Stadien T1 – T3 gebe. 2011 bestätigten Monnier et al. diese Ergebnisse und hoben zudem die Knocheninvasion im Stadium T4 als alleinigen Risikofaktor hervor. Dagegen fanden Murray et al. (1980) und Reuther et al. (2003) keine Korrelation zwischen Tumorstadium und der ORN-Inzidenz.

In dieser Arbeit wurde eine tendenziell höhere ORN-Inzidenz bei T2-Tumoren (37,1 %) beobachtet – allerdings ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,484$ ) –, gefolgt von T1-Tumoren (23,1 %) und T3-Tumoren (20 %). Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Murray et al. (1980) und Reuther et al. (2003) überein.

Die tendenziell häufigere ORN-Entwicklung bei Vorliegen von T1- und T2-Tumoren wird als Folge einer chirurgischen Tumorresektion gedeutet (siehe Abschnitt „ORN-Inzidenz und Tumorchirurgie“).

Curi und Dib (1997) sahen keinen signifikanten Unterschied in dem Auftreten einer ORN im Zusammenhang mit Lymphknotenmetastasen. In unserer Studie zeigten sich signifikante Unterschiede ( $p = 0,018$ ) in der Analyse der Inzidenz einer ORN in Korrelation zum Lymphknotenstatus der Patienten: 28 % (N0-Status), 31,3 % (N1), 31,3 % (N2a), 9,3 % (N2b) und 0 % (N3).



## 4.6. Tumorchirurgie und ORN-Inzidenz

Curi und Dib (1997) sehen den Grund für die höchste Inzidenz der Osteoradionekrose bei Mundhöhlentumoren in den radikalchirurgischen Eingriffen im Rahmen der Tumorresektion. Diese Eingriffe führen, durch die Denudierung des Unterkiefers, häufig zum Verlust der periostalen Blutversorgung. Auch anderen Studien zufolge (Monnier et al., 2011) geht die operative Therapie des Tumors gefolgt von einer adjuvanten RT/RCT mit einem signifikant erhöhten Risiko einer ORN-Entstehung einher.

In unserer Studie war eine deutliche Korrelation von ORN ( $p=0,09$ ) bei Patienten zu sehen, die nach einer Tumor-OP adjuvant bestrahlt wurden. Diese Beobachtung ist vereinbar mit der Häufigkeit der Osteoradionekrose bei Patienten mit T1- bis T3-Tumoren, da bei dieser Subgruppe eine Indikation der Tumorresektion häufiger gestellt wird als bei Patienten mit T4-Tumoren (auch wenn letztlich in die OP-Indikation selbstverständlich Tumorgroße, Krankheitsstadium sowie die individuelle Prognose einfließen).

Dem hohen ORN-Risiko von Tumorpatienten, bei denen eine Tumorexstirpation mit Kieferknochenresektion vorgenommen wird, liegen folgende vier Aspekte zugrunde:

1. Eine Kieferosteotomie führt zur Verletzung und manchmal auch zum Verlust des Periosts, welches eine sehr wichtige Rolle in der Blutversorgung des Kieferknochens spielt.
2. Die Knochenosteotomie erfordert nicht selten eine Durchtrennung der Arteria mandibularis, die die zentrale Blutversorgung des Unterkiefers sicherstellt.
3. Nach Entfernung des Primarius ist die Gewebedeckung oft unzureichend und kann zu einer Beeinträchtigung der Blutversorgung des Kiefers führen.
4. Die Indikation zur Knochenosteotomie im Rahmen der Tumorentfernung ist gegeben bei einem Tumor-Kieferknochen-Abstand von unter 1 cm (Reichert et al., 2002). Das führt zur Beteiligung des Kieferknochens im therapeutischen Strahlenfeld oder dem sogenannten Planungszielvolumen (Planning Target Volume [PTV]). Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist der Kieferknochen genau der gleichen Strahlendosis ausgesetzt wie der Tumor selbst, was wiederum ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteoradionekrose bedeutet.

Die Ergebnisse der Studie von (Lee et al., 2008) zeigen, dass die Unterkieferresektion im Rahmen der Tumorchirurgie an erster Stelle der Risikofaktoren für eine Kiefernekrose steht. In der Studie von Monnier et al. (2011) zufolge entwickelten 92 % der Patienten, bei denen im Rahmen der Tumorresektion eine Unterkiefer-Osteotomie durchgeführt wurde, im

weiteren Verlauf eine ORN. In unserer Studie ermittelten wir eine ORN-Inzidenz von 61,5 % bei Patienten nach Unterkieferresektion aufgrund Tumorchirurgie. Diese signifikante Korrelation zwischen der Inzidenz einer Osteoradionekrose und einer Kieferresektion im Rahmen der Tumorchirurgie steht im Einklang mit den Ergebnissen von Celik et al. (2002), Curi und Dib (1997), Thorn et al. (2000), Marx (1983), Murray et al. (1980), Reuther et al. (2003), Lee et al. (2008) und Monnier et al. (2011).

Die Form der Kieferresektion im Rahmen der Tumorchirurgie als beeinflussende Variable für das nachfolgende Entstehen einer Osteoradionekrose wurde in der Studie von Celik et al. (2002) beschrieben: Die Autoren stellten fest, dass die ORN häufiger nach marginaler Mandibulektomie (Kasten- oder Spangenresektion) auftrat als nach segmentaler Mandibulektomie (Durchtrennung der Unterkieferkontinuität). Dieser Befund lässt sich darauf zurückführen, dass nach der segmentalen Mandibulektomie der Knochendefekt typischerweise mit vaskularisiertem Gewebe rekonstruiert und die Durchblutung im Operationsgebiet somit verbessert wird.

Die Ergebnisse unserer Studie sind in dieser Hinsicht mit den Ergebnissen von Celik et al. (2002) kongruent. Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,043$ ) zwischen der Form der Knochenresektion auf der Inzidenz der ORN nachweisen: Die Patienten, bei denen eine marginale Osteotomie (Spangen- oder Kastenresektion) durchgeführt worden war, entwickelten im weiteren Verlauf in 60 % der Fälle eine ORN, gegenüber nur 10 % der Patienten mit segmentaler Unterkieferresektion und anschließender mikrochirurgischer Rekonstruktion. Die ORN-Inzidenz war in dieser Studie signifikant höher bei Patienten, bei denen eine zervikale Lymphknotenausräumung im Rahmen der Operation durchgeführt wurde ( $p = 0,037$ ).

In der Literatur ist der Zusammenhang zwischen Lymphknotenausräumung und ORN-Inzidenz kaum beschrieben. Chrcanovic (2010) weist darauf hin, dass jeder innerhalb des Bestrahlungsfelds durchgeführte chirurgische Eingriff das Risiko des Patienten, eine ORN zu entwickeln, erhöhen kann. Möglicherweise, weil die Blutgefäße, die im Gesicht und in der Mundhöhle Haut und Schleimhäute versorgen, in Mitleidenschaft gezogen werden, aber vielleicht auch, weil das Gewebe rund um den Unterkiefer, das die Periostdurchblutung unterstützt, ausgedünnt ist. Reuther et al. (2003) beschrieben, dass das Zeitintervall zwischen Radiatio und Osteonekrose signifikant länger ist bei Patienten, die nach Operation (adjuvant) bestrahlt werden, als bei vor einem operativen Eingriff (neoadjuvant) bestrahlten Patienten

( $p = 0,002$ ). Ferner haben neoadjuvant behandelte Patienten oft strahleninduzierte Wundheilungsstörungen.

Sader et al. (1996) zeigten eine positive Korrelation zwischen Inzidenz der Osteonekrose und der Aggressivität des Therapieregimes. So konnten sie Komplikationen am häufigsten bei Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie beobachten, die eine neoadjuvante Radiatio beinhaltete. Reuther et al. (2003) zeigten auf, dass das Zeitintervall bis zum Auftreten von Komplikationen signifikant kürzer war bei Patienten mit kombinierter Therapie (Radiochemotherapie) als mit einer alleinigen Strahlentherapie (Monoradiotherapie). Hier mag die Wirkung der Chemotherapie und die durch das gestörte zelluläre Immunsystem auch lokal schwache Immunabwehr großen Einfluss haben (Chrcanovic et al., 2010).

#### **4.7. Strahlentherapie und ORN-Inzidenz der Osteoradionekrose**

Viele Autoren haben den Effekt der Strahlentherapie diskutiert. Reuther et al. beschreiben in ihrer Studie (2003), dass das Zeitintervall zwischen der Strahlentherapie und der Entstehung einer ORN signifikant geringer ist bei Patienten, die neoadjuvant (Strahlentherapie vor der Tumorchirurgie) bestrahlt werden, als bei Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie.

In unserer Studie haben wir die Form der Strahlentherapie klassifiziert in:

- primär kurative Strahlentherapie,
- adjuvante Strahlentherapie,
- Strahlentherapie bei Rezidiven und
- palliative Strahlentherapie.

So konnten wir eine tendenziell höhere ORN-Inzidenz bei Patienten ermitteln, bei denen eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt worden war (36,4 %), gefolgt von Patienten, die eine Radiotherapie aufgrund eines Tumorrezidivs erhalten hatten. Diese – trotz einer Gesamtstrahlendosis von durchschnittlich 66 Gy – hohe ORN-Inzidenz bei adjuvant bestrahlten Patienten ist bedingt durch die operative Resektion des Tumors mit den Begleiteingriffen Knochenosteotomie und/oder Lymphknotenausräumung. Es kann daher festgehalten werden, dass die Inzidenz der ORN nicht nur von der Strahlendosis, sondern auch von weiteren Faktoren abhängt.

##### **4.7.1. Strahlendosis und ORN**

In der Literatur finden sich zur konkreten Gesamtstrahlendosis (GD), bei der eine erhöhte ORN-Inzidenz ermittelt wurde, sehr unterschiedliche Angaben. So wurden Strahlendosen

von >60 Gy (Behide et al., 2012; Berger et al., 2010; Chopra et al., 2011) beschrieben, aber auch von >66 Gy (Tsai et al., 2013).

In unserer Studie hatte kein Patient mit einer Gesamtstrahlendosis von <50 Gy eine ORN entwickelt. Erst nach Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von >50 Gy wurden Fälle einer ORN beobachtet. Bei den Patienten mit einer Strahlendosis von <66 Gy lag die ORN-Inzidenz bei 21,2 %, während bei der Subgruppe, die eine Strahlendosis  $\geq$  66 Gy erhalten hatte, die ORN-Inzidenz auf 26,4 % stieg. Auch wenn diese Ergebnisse keine statistische Signifikanz haben, decken sie sich mit den Resultaten von Beumer et al. (1978, 1984), Marx (1987), Morrish et al. (1981), Murray et al. (1980), Goldwasser et al. (2007), Tsai et al. (2013), Behide et al. (2012) und Berger et al. (2010), aus denen hervorgeht, dass das Risiko, eine ORN zu entwickeln, mit der Höhe der applizierten Strahlendosis zunimmt. Wie die genannten Autoren postulieren auch wir, dass die ORN-Inzidenz nicht nur von der Absolutdosis der Strahlentherapie abhängt, sondern auch von weiteren Faktoren wie z.B. dem Tumorabstand zum Kieferknochen und der Tumorchirurgie beeinflusst wird.

In unserer Studie haben nur 4 Patienten eine zusätzliche interstitielle Strahlentherapie erhalten. Bei ihnen lagen Kieferknochen-nahe Tumoren (2 Mundboden, 1 Zungenrand, 1 Alveolarkamm) vor, sodass bei der geplanten therapeutischen Dosis auch der unmittelbar benachbarte Knochen exponiert war. Von diesen Patienten entwickelten 2 (50 %) eine ORN. Obwohl diese Patientengruppe sehr klein ist, spiegelt sie das hohe ORN-Risiko nach kombinierter perkutaner und interstitieller Strahlentherapie, insbesondere bei geringem Tumor-Knochen-Abstand, wider. Die Ergebnisse dieser Studie unter dem Aspekt der interstitiellen Strahlentherapie decken sich mit den Resultaten von Fujita et al. (1996), die eine hochsignifikante Inzidenz der Knochennekrosekomplikationen nach interstitieller Strahlentherapie (mit einer Dosis von 0,55 Gy/Stunde) in Kombination mit konventioneller fraktionierter perkutaner Strahlentherapie aufzeigen.

#### **4.7.2. Fraktionierung der Strahlentherapie**

Die in der Literatur verfügbaren Daten hinsichtlich der Korrelation zwischen Strahlendosis pro Fraktion und ORN-Risiko sind kontrovers. Glanzman et al. (1995) berichteten über einen Unterschied in der Inzidenz der ORN (22 %), wenn die Patienten eine kontinuierliche hyperfraktionierte Strahlentherapie (1,2 Gy 2 x tgl.) erhielten, gegenüber einer ORN-Inzidenz von 24,8 % bei Patienten mit konventioneller Strahlentherapie mit einer Strahlendosis pro Fraktion von 2–2,4 Gy/Tag und einer Gesamtstrahlendosis von 66–79 Gy.

Niewald et al. (2013) beobachteten mehr ORN-Fälle nach konventioneller fraktionierter Strahlentherapie gegenüber einer hyperfraktionierten Strahlentherapie. Im Gegensatz hierzu war die ORN-Inzidenz in der Studie von Niewald (1996) bei Patienten nach hyperfraktionierter Strahlentherapie (1,2 Gy 2 x tgl.) höher (22,6 %) als bei Patienten nach konventioneller fraktionierter Strahlentherapie (2 Gy tgl.; ORN-Inzidenz: 8,6 %), auch bei Nabil et al. (2012) findet sich ein erhöhtes ORN-Risiko bei Patienten nach hyperfraktionierter Strahlentherapie.

In der vorliegenden Untersuchung war die ORN-Inzidenz höher bei Patienten nach konventioneller Fraktionierung (ORN-Inzidenz: 24,4 %) als bei Patienten nach hyperfraktionierter Strahlentherapie (ORN-Inzidenz: 22,6 %). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,835$ ).

#### **4.7.3. Strahltherapietechniken und Chemotherapie**

Jüngeren Studien zufolge (Behide et al., 2012; Daniel et al., 2011; Niewald et al., 2013; Studer et al., 2011) ist eine IMRT-Technik mit einer geringeren ORN-Inzidenz assoziiert als eine 3D-CRT. Da bei der IMRT-Technik die Streuung der applizierten Strahlendosis in benachbarte Strukturen des Tumors geringer ist als bei der 3D-CRT-Technik, kann die Strahlenapplikation weitgehend auf den Tumorbereich begrenzt werden (Behide et al., 2012; Studer et al., 2011).

Studer et al. (2006) untersuchten als weitere für die ORN prädisponierende Faktoren die verschiedenen Strahltherapietechniken IMRT und 3D-CRT. Sie wiesen nach, dass sich durch den Einsatz einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) im Vergleich zu einer dreidimensional-konformalen Bestrahlung (3D-CRT) das ORN-Risiko deutlich reduzieren lässt. Diese Beobachtung wird gestützt durch weitere Studien (de Arruda et al., 2006; Gomez et al., 2012). Die Arbeitsgruppe Ahmed et al. (2009) beschreibt zum einen deutlich seltenere Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei der IMRT-Technik im Vergleich zur 3D-CRT-Technik, zum anderen aber auch signifikant geringere Bestrahlungsvolumina des Unterkiefers und Strahlendosen bei IMRT-Technik (V50 [50 Gy], V55 [55 Gy], V60 [60 Gy]) als bei 3DCRT-Plänen.

In der vorliegenden Studie konnte zwischen den beiden Strahltherapietechniken kein signifikanter Unterschied ( $P=0,383$ ) hinsichtlich der ORN-Inzidenz beobachtet werden.

Einige Autoren haben den Effekt der Chemotherapie als synergistischen Faktor für die ORN-Entstehung beschrieben. Hehr et al. (2006) weisen in ihrer Studie darauf hin, dass die ORN-Inzidenz steigt, wenn Strahlentherapie und Chemotherapie kombiniert werden.

Reuther et al. (2003) deuten die Chemotherapie als beeinflussender Faktor der ORN-Inzidenz und begründen dies mit einer abgeschwächten lokalen Immunität infolge eines nach Chemotherapie gestörten zellulären Immunsystems.

In dieser Studie wurde kein signifikanter Unterschied ( $p=0,499$ ) in der ORN-Inzidenz zwischen Patienten mit Monoradiotherapie (ORN-Inzidenz: 33,3 %) und Patienten mit einer kombinierten Radiochemotherapie (ORN-Inzidenz: 23,4 %) gefunden; diesbezüglich weichen unsere Ergebnisse von den Befunden von Hehr et al. (2006) und Reuther et al. (2003) ab. Allerdings sei darauf hinzuweisen, dass in unserem Patientengut nur 9 Patienten mit einer Monoradiotherapie behandelt wurden, während 141 eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten haben.

#### **4.7.4. Dosis-Volumen-Histogramm und Strahlendosis in den ORN-Regionen**

Das Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) wird von Strahlentherapeuten routinemäßig erstellt, um die Strahlendosisexposition von vitalen Strukturen, die sich im geplanten Bestrahlungsfeld befinden, zu berechnen.

Zur Dosisverteilung im Unterkiefer im Rahmen einer Bestrahlung von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen sind jedoch nur wenige Studien veröffentlicht worden. Es finden sich in der Literatur lediglich deskriptive Methoden zur Analyse von Strahlenvolumina über einem exponierten Unterkiefer. Aufgrund des Fehlens dosimetrischer Daten und etablierter Referenzpunkte in der verfügbaren Literatur wurden in der vorliegenden Studie die anatomischen und radiologischen Referenzpunkte des Unterkiefers zugrunde gelegt.

Als am häufigste betroffene Lokalisation einer strahleninduzierten Nekrose wird in der Literatur der Molarbereich benannt (Beumer et al., 1984; Bras et al., 1990; Thorn et al., 2000). Von einer Fibrose und Dysfunktion nach Strahlentherapie kann aber auch der Kondylusteil des Unterkiefers betroffen sein (Jereczek-Fossa et al., 2003).

Jereczek-Fossa et al. (2003) haben in der Analyse zur Dosisverteilung im Unterkiefer während einer Radiotherapie von Oropharynxkarzinomen ermittelt, dass die höchsten Strahlendosisbelastungen im Retromolarbereich und im horizontalen Ast des Unterkiefers, insbesondere im Molar- und Retromolarbereich, die niedrigsten Strahlendosen dagegen im aufsteigenden Ast und im Kondylus zu finden sind. Ferner hat die Studiengruppe einen

Zusammenhang zwischen der Strahlenexposition der Molar- und Retromolarregion und der ORN-Inzidenz bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen beobachtet. (Der Berechnung und dem Vergleich von DVH und Dosiswerten in den Kieferregionen lagen in der Studie von Jereczek-Fossa Prozentwerte zugrunde.)

In der vorliegenden Arbeit wurde die höchste Strahlendosis im Molarbereich (Durchschnitt: 63,8 Gy) und Symphysenbereich (Durchschnitt: 60,8 Gy) festgestellt, gefolgt vom Retromolarbereich (Durchschnitt: 60,6 Gy). Die niedrigsten Strahlendosen wurden im aufsteigenden Unterkieferast und in den Unterkieferkondylen (Durchschnitt: 24 Gy) sowie im Oberkieferbereich (Durchschnitt: 34,9 Gy) gemessen.

Im Unterschied zur Studie von Jereczek-Fossa et al. (2003), in der die höchste Strahlendosis im Retromolarbereich identifiziert wurde, zeigen unsere Ergebnisse die höchste absolute Strahlendosis im Molar- und Kinnbereich. Dies liegt daran, dass die untersuchten Patienten in unserer Studie am häufigsten Mundhöhlenkarzinome hatten (Mundboden-, Zungenrand-, Alveolarfortsatzkarzinome), nur ein Patient hatte ein Oropharynxkarzinom (Uvulatumor), während alle Patienten in der Studie von Jereczek-Fossa et al. Tumoren im Oropharynxbereich hatten.

Durch die Bestrahlung von Oropharynx Tumoren sind sowohl Kieferwinkel als auch der aufsteigende Unterkieferast in den Strahlentherapiefeldern stark exponiert. Dagegen wurden in dieser Studie die Unterkieferkörper, besonders der Molar- und Kinnbereich, durch die Bestrahlung der Tumoren im Mundboden und Alveolarfortsatz sowie die Zungenrandtumoren stark strahlenexponiert.

Wir haben in unserer Studie herausgefunden, dass bei Patienten mit ORN der horizontale Unterkieferast besonders im Molar- und Symphysenbereich eine absolute Strahlendosis  $>60$  Gy erhält. Diese Dosis wird von mehreren Autoren (Bedwinek et al., 1979; Beumer et al., 1976; Goldwasser et al., 2007; Morrish et al., 1981; Oh et al., 2004; Tong et al., 1999) als Hochrisikobereich hinsichtlich einer ORN-Entstehung angegeben.

Studer et al. (2006) haben die Verteilung der Strahlendosis im Kieferknochen bei 123 Patienten mit Kopf- und Halstumoren berechnet – alle Patienten in ihrer Studie wurden mit der IMRT-Technik behandelt. Es wurden Dosis-Volumen-Histogramme analysiert und die Strahlendosenanteile (in %) in den Unterkiefervolumina ausgewertet. Es hatten 6 Patienten mit  $0,29 \text{ cm}^3$  Unterkiefervolumen eine Strahlendosis  $>75$  Gy, 27 Patienten mit  $0,9 \text{ cm}^3$  Kiefervolumen eine Strahlendosis  $>70$  Gy und 48 Patienten mit  $4,8 \text{ cm}^3$  Kiefervolumen eine Strahlendosis  $>65$  Gy erhalten. So schlussfolgerten die Autoren, dass

zur Senkung des Risikos einer Kiefer-ORN höhere IMRT-Strahlendosen nur über sehr kleine Volumina verabreicht werden sollten.

Im Unterschied zur Studie von Studer et al. wurde in unserer Arbeit zur besseren Orientierung, in welchem Kieferbereich sich die höheren Strahlendosisexpositionen befinden, die absolute Strahlendosis in den Kieferabschnitten ausgewertet, während in die Analyse von Studer et al. (2006) prozentuale Werte von Strahlendosen über dem Unterkiefer einfließen.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Ben-David et al. (2007) publiziert. Sie fanden heraus, dass bei 50–70 % der bestrahlten Patienten mit Kopf- und Halstumoren die Strahlendosis in Kiefervolumina von 1 cm<sup>3</sup> zwischen 65 und 75 Gy betrug.

Tsai et al. (2013) haben in ihrer Studie festgestellt, dass die Unterkiefervolumina, die eine Strahlendosis von 50 Gy (V50) und 60 Gy (V60) erhielten, signifikant größer ( $p = 0,004$ ) waren bei Patienten mit ORN als bei bestrahlten Patienten, die keine ORN entwickelt haben. Die durchschnittliche applizierte Strahlendosis im Unterkiefer bei ORN-Patienten betrug 41,5 Gy und bei Patienten ohne ORN 37,5 Gy.

In unserer Untersuchung legten wir der Berechnung der absoluten Strahlendosisexposition der ORN-Areale die von Jereczek-Fossa et al. (2003) beschriebene Konturierungsmethode zugrunde. Die durchschnittliche Strahlendosis in den ORN-Stellen lag bei 66,4 Gy und damit im mittleren Dosisbereich, welcher auch von anderen Autoren als Risikodosis beschrieben wird (Bedwinek et al., 1976; Beumer et al., 1979; Goldwasser et al., 2007; Morrish et al., 1981; Oh et al., 2004; Tong et al., 1999).

#### **4.8. Mundhygiene, Zahnextraktion und Sanierung vor Bestrahlung**

Mangelnde Mundhygiene und schlechter Zahnstatus gehören zu den Risiken und beeinflussenden Faktoren der ORN. Dieses Risiko wird zudem erhöht durch vorgeschädigte Zähne: fortgeschrittene Karies, Wurzelkanalbehandlung, apikale Läsionen und Erkrankungen des Parodonts mit erhöhten Taschentiefen (Epstein et al., 2001; Katsura et al., 2008; Schiødt et al., 2002; Schuurhis et al., 2011).

Katsura et al. (2008) definieren den Mundhygienestatus als prädisponierendem Faktor für die ORN-Entstehung folgende Kriterien: parodontale Zahntaschen mit einer Tiefe >5 mm, Plaque-Index >40 %, Alveolarknochenabbau >60 % und radiologischer Parodontbefund und Parodontale Screening-Index (PSI) Grad 3.



Die Studie von Schuurhuis et al. (2011) ermittelte ein um 19 % höheres Risiko für eine ORN bei Patienten mit Parodonttaschen mit einer Tiefe von  $\geq 6$  mm gegenüber der Gesamtgruppe der untersuchten Patienten. Noch wesentlich höher (33 %) war das Risiko für eine ORN bei den Patienten, bei denen eine parodontale Therapie anstelle einer Zahnextraktion durchgeführt worden war.

Beumer et al. (1984) zufolge waren darüber hinaus die Indikation der Unterkieferresektion bei der ORN-Behandlung signifikant höher bei Patienten (36 %), bei denen vor Beginn der Strahlentherapie keine Zahnsanierung erfolgt war, als bei den Patienten (11,7 %) mit Zahnsanierung vor Radiatiobeginn.

In unserer Arbeit beobachteten wir, dass die Inzidenz der ORN durch eine Zahnsanierung bzw. eine Zahnextraktion vor Beginn der Strahlentherapie signifikant reduziert werden kann ( $p = 0,004$ ). Die niedrigste ORN-Inzidenz hatte die Subgruppe der zahnlosen Patienten (13,3 %), gefolgt von Patienten, bei denen eine Totalsanierung (Extraktion aller Zähne) erfolgt war (4 von 30 Patienten [13,55 %]). Am höchsten war die ORN-Inzidenz bei Patienten, bei denen keine Zahnextraktion indiziert war (9 von 22 Patienten [40,9 %] entwickelten nachfolgend eine ORN).

In der Murray-Studie (1980) betrug die ORN-Inzidenz 16 %, wenn vor Bestrahlung eine Zahnsanierung durchgeführt worden war, im Vergleich zu Patienten ohne Zahnsanierung vor Radiatio; von diesen entwickelten später 25 % eine ORN. Murray et al. (1980) ermittelten eine 3-fach höhere ORN-Inzidenz bei bezahnten Patienten gegenüber zahnlosen Patienten.

Dieses Risiko steht möglicherweise mit dem durch die Zahnextraktion induzierten Trauma nach Abschluss der Strahlentherapie im Zusammenhang sowie mit Infektionen der Zähne und ihres Halteapparates.

In der Studie von Chang et al. (2007) fand sich kein signifikanter Unterschied in der ORN-Inzidenz zwischen den Patienten, bei denen eine Zahnsanierung (einschließlich Zahnextraktionen) vor Beginn der Radiatio durchgeführt worden war, und den Patienten, bei denen vor Bestrahlung keine Zahnextraktion erfolgt war. Dieser Studie zufolge konnte durch eine Zahnsanierung vor Beginn der Strahlentherapie von Kopf- und Halstumoren die ORN-Inzidenz nicht gesenkt werden.

Diese niedrige ORN-Inzidenz bei vor Beginn der Strahlentherapie totalsanierten, zahnlosen Patienten kann mit Beseitigung potenzieller Infektionsherde erklärt werden.

Die Ergebnisse unserer Studie hinsichtlich Zahnsanierung und Zahnextraktion vor Strahlentherapiebeginn bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren zur Senkung des ORN-Risikos decken sich mit den Ergebnissen von Beumer et al. (1983), Morrish et al. (1981) und

Murray et al. (1980), weichen jedoch ab von den Ergebnissen der Studien von Bedwinek et al. (1976), Sulaiman et al. (2003) und Tsai et al. (2013), welche ein erhöhtes ORN-Risiko hinsichtlich Zahnextraktion vor Radiatio nachwiesen.

In den Studien von Chang et al. (2007), Epstein et al. (1987) und Reuther et al. (2003) findet sich kein Zusammenhang zwischen Zahnextraktion vor Beginn der Radiatio und ORN-Inzidenz.

Marx und Johnson (1987) konnten in ihrer Studie zeigen, dass das ORN-Risiko reduziert werden kann durch eine präventive Zahnentfernung und das Einhalten einer Wartezeit von 3 Wochen zwischen Zahnextraktion und Beginn der Strahlentherapie. Als Zeitfenster der Wundheilung sollten jedoch mindestens 10–14 Tage postinterventionell eingehalten werden (Marx et al., 1987).

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Zahnextraktion und Beginn der Radiatio lag in unserer Studie bei 30 Tagen und entspricht der Empfehlung von Marx et al. (1987). Hinsichtlich des zeitlichen Abstands zwischen Zahnsanierung vor Radiatio und Beginn der Strahlentherapie konnten wir keinen Zusammenhang nachweisen.

Jensma et al. (1989) betonten, dass der Einsatz einer Fluoridierungsschiene und fluoridhaltige Mundspülung während und nach der Strahlentherapie einen bedeutenden Effekt im Sinne der Inhibition der Demineralisation des Zahnschmelzes haben. Auch wir konnten in unserer Studie beobachten, dass der Einsatz einer Fluoridierungsschiene vor Beginn und während der Strahlentherapie das ORN-Risiko signifikant ( $p = 0,05$ ) senken kann: Die ORN-Inzidenz war bei Patienten mit einer während der Strahlentherapie verwendeten Fluoridierungsschiene niedriger (ORN-Inzidenz 25 % [6 von 24 Patienten]) als bei bezahnten Patienten ohne Fluoridierungsschiene (ORN-Inzidenz 48,7 % [18 von 37 Patienten]).

#### **4.9. Zahnextraktionen und dentoalveoläre Chirurgie nach Abschluss der Strahlentherapie**

Viele Autoren beschreiben in ihren Studien die ORN-Inzidenz nach durchgeführten Zahnextraktionen und nachfolgender Radiatio (Beumer et al., 1983; Chopra et al., 2011; Epstein 1987; Marx et al., 1983; Morrish et al., 1981; Murray et al., 1980). Nur wenige Autoren haben niedrige ORN-Inzidenzen nach Radiatio beobachtet (Lambert et al., 1997; Maxymiw et al., 1991; Widmark et al., 1989).

Um bei bestrahlten Patienten Komplikationen wie einer ORN vorzubeugen fordern Maxymiw et al. (1991) bei der Durchführung der Zahnextraktion akribisches Vorgehen, das

z. B. periinterventionelle Antibiose, adrenalinfreie Lokalanästhetika und konservativ chirurgische Techniken beinhalten sollte.

In der vorliegenden Studie beobachteten wir einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,004$ ) zwischen dentoalveolärer Chirurgie wie der Zahnextraktion und der Inzidenz einer ORN nach beendeter Radiatio. So entwickelte die Hälfte der Patienten, bei denen nach Abschluss der Strahlentherapie ein dentoalveolär-chirurgischer Eingriff durchgeführt worden war, im weiteren Verlauf eine ORN. Gleichzeitig waren bei 90,5 % der ORN-Patienten, bei denen nach beendeter Radiatio ein dentoalveolär-chirurgischer Eingriff durchgeführt worden war, ORN-Lokalisation und OP-Region identisch.

Gemäß der Studie von Chopra et al. (2011) kann eine Zahnextraktion nach Abschluss der Radiatio eine ausgeprägte ORN zur Folge haben; in ihrer Untersuchung entwickelten 60 % der Patienten mit Zahnextraktion nach Radio- bzw. Radiochemotherapie eine Grad-3-ORN.

Die Expertise des behandelnden Arztes/Zahnarztes, der bei dem bestrahlten Patienten den chirurgischen Eingriff durchführte, wurde in dieser Studie berücksichtigt, sie hatte signifikanten ( $p < 0,005$ ) Einfluss auf die Entstehung einer ORN. Patienten, bei denen die Zahnextraktion oder die dentoalveolär-chirurgischen Eingriffe bei einem praktizierenden Zahnarzt durchgeführt worden war, erlitten in 91,5 % der Fälle eine ORN, gegenüber nur 31 % der Patienten, bei denen der chirurgische Eingriff oder die Zahnextraktion bei einem Oralchirurg oder einem Kieferchirurg erfolgt war.

Dieser signifikante Unterschied könnte mit der besseren Expertise des Operateurs bei der sorgfältigen Extraktion, dem Glätten scharfer Knochenkanten, der Alveolotomie sowie dem primären Wundverschluss erklärt werden.

Curi und Dib (1997) berichten, dass 7,7 % der Patienten mit Osteoradionekrose nach Radiatio bei praktizierenden Zahnärzten behandelt worden waren. Maxymiw et al. (1991) haben in ihrer Studie auf die Bedeutung von sorgfältigen chirurgischen Eingriffen sowie konservativen Verfahren bei der Zahnextraktion bei bestrahlten Patienten hingewiesen.

Demzufolge ist zu empfehlen, dass Zahnextraktionen und andere chirurgischen Eingriffe bei bestrahlten Patienten explizit bei Zahnärzten, die diesbezüglich ausreichende Erfahrungen besitzen, oder bei Kieferchirurgen durchgeführt werden sollten.

Basierend auf dem derzeitigen Verständnis der Pathophysiologie der Osteoradionekrose wurde ein neues Protokoll zur Prävention der ORN nach Zahnextraktion (Delanian et al., 2004; Lyons et al., 2008) und zur Behandlung der ORN (Delanian et al., 2010; Kahenasa et al., 2012) entwickelt: So wird z. B. bei Patienten, bei denen mehrere Zähne extrahiert werden

müssen oder bei denen eine umfangreiche chirurgische Zahnentfernung indiziert ist, die Applikation von Pentoxifyllin (2 x 400 mg/Tag) und Tocopherol (1 x 1000 I.E./Tag), jeweils 1 Woche vor und bis 8 Wochen nach Intervention, empfohlen. Diese beiden potenten Substanzen wirken synergistisch antifibrotisch: Pentoxifyllin wirkt TNF-antagonistisch, es erhöht die Elastizität von Erythrozyten und die Aktivität von Kollagenase, und es erweitert Blutgefäße. Ferner hemmt es Entzündungsreaktionen und die Proliferation von dermalen Fibroblasten beim Menschen sowie die Produktion von Extrazellulärmatrix. Tocopherol (Vitamin E) als Radikalfänger freier Radikale (die reaktive Sauerstoffspezies) dient dem Zellschutz.

#### **4.10. Prothetische Versorgung nach Abschluss der Strahlentherapie und Prothesendruckstellen als prädisponierende Faktoren der ORN**

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) wird empfohlen, eine Prothesenkarenz während und nach Abschluss der Strahlentherapie einzuhalten, jedoch weichen die in der Literatur angegebenen Empfehlungen erheblich voneinander ab. Trotz intakter Mukosa sollte nach therapeutischer Strahlendosis von 60 Gy für tegumental getragenen Zahnersatz, insbesondere im Unterkiefer, ein Intervall von 3–6 Monaten nach Abschluss der Radiatio eingehalten werden (Aitasalo et al., 1998).

In unserer Studie lag der Durchschnittswert der Prothesenkarenz nach Abschluss der Strahlentherapie bei allen untersuchten Patienten bei 14,97 Monaten und bei Patienten, die eine ORN entwickelt haben, bei 10 Monaten. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Prothesenkarenz nach Ende der Bestrahlung; bei allen Patienten war das Zeitintervall fast doppelt so lang wie das von der DGZMK empfohlene.

Es gab kein signifikantes Risiko ( $p = 0,240$ ) bei den Patienten, die nach Abschluss der Radiatio eine Prothese trugen, im Vergleich zu Patienten ohne Prothese zum gleichen Zeitpunkt, allerdings bei den Patienten, die Druckstellen unter ihrem Zahnersatz aufwiesen. Bei ihnen war die ORN-Inzidenz signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ). 7 von 8 Patienten, die Druckstellen unter der Prothese angaben, entwickelten die ORN genau an diesen Druckstellen. Die entstandenen Osteoradionekrosen bei diesen Patienten lassen sich durch die Hypothese „Bestrahlung, Trauma, Infektion“ (Mayer, 1970) erklären, der zufolge die Prothesenirritationen an den Druckstellen als Eintrittspforte für Erreger dienen, die zu Ulzerationen der bereits durch die Bestrahlung geschädigten Mundschleimhaut führen. Diese können dann rasch zur Exposition des darunterliegenden nekrotischen Knochens führen.

Die Ergebnisse dieser Studie zur Prothesenirritation stimmen mit den Resultaten von Curi und Dib (1997) und Daly et al. (1972) überein. Curi und Dib berichten in ihrer Studie (1997), dass die protheseninduzierte Osteoradionekrose bei 5,7 % ihrer ORN-Patienten auftrat. In dieser Studie hatten 7 Patienten (19,4 % der ORN-Patienten) Prothesendruckstellen und protheseninduzierte Traumata.

Im Unterschied zur Studie von Curi und Dib wurde in der vorliegenden Studie das ORN-Risiko bei prothetischer Versorgung bei allen bestrahlten Patienten berechnet. Damit spiegelt diese Methode eine hohe Wertigkeit über das ORN-Risiko anhand der prädisponierenden Faktoren wider.

Keine Studie hat bis dahin den Zusammenhang zwischen Zahn-/Implantat-getragenen und schleimhautgetragenen Prothesen und der Inzidenz der ORN untersucht. Wir fanden heraus, dass die ORN-Inzidenz höher ( $p = 0,03$ ) ist bei Patienten mit schleimhautgetragenen Prothesen gegenüber Patienten mit Zahn-/Implantat-getragenen Prothesen.

Grötz et al. wiesen in ihrer retrospektiven Studie 1999 nach, dass die Rate des 6-Jahres-Überlebens der Implantate deutlich höher ist als die der präradiotherapeutisch füllungs- und kariesfreien Zähne sowie die der ausschließlich konservativ versorgten und überkronten Zähne (Tab. 4.1).

Unsere Ergebnisse zur ORN-Inzidenz und die Ergebnisse von Grötz untermauern die Hypothese, dass durch eine prothetische Versorgung durch Implantate sich die ORN-Inzidenz bei bestrahlten Patienten senken und deren Prognose verbessern lässt.

**Tabelle 4.1:** Historischer Vergleich der Überlebensraten von 185 enossalen Implantaten im bestrahlten Kiefer und präradiotherapeutisch erhaltenen natürlichen Zähnen nach Kaplan-Meier.

Population (Studie)	Überlebensraten (ÜR)					
	1-Jahres-ÜR	2-Jahres-ÜR	3-Jahres-ÜR	4-Jahres-ÜR	5-Jahres-ÜR	6-Jahres-ÜR
185 enossale Implantate bei 44 Patienten (1988–1997) (Grötz et al., 1999)	95 %	95 %	92 %	92 %	72 %	72 %
1428 präradiotherapeutisch füllungs- und kariesfreie Zähne (1980–1992) (Wöstmann et al., 1995)	73 %	63 %	56 %	50 %	43 %	38 %
270 ausschließlich konservativ versorgte Zähne (1980–1992) (Wöstmann et al., 1995)	88 %	79 %	70 %	68 %	51 %	29 %
175 überkronte Zähne (1980–1992) (Wöstmann et al., 1995)	98 %	90 %	86 %	87 %	50 %	50 %

#### **4.11. Rauchen und Alkoholkonsum**

Die Rolle des Rauchens und des Nikotinkonsums bei der Entstehung von Malignomen in Mundhöhle, Nasopharynx und Oropharynxbereich wurde in der Literatur bereits sehr häufig beschrieben. Es ist zurzeit bekannt, dass der Effekt der Nitrosamine, als einer von mehreren toxischen Stoffen, die beim Rauchen entstehen, zu Mutationen des Mundhöhlenepithels führen kann (Rasse, 2008).

Marx (1994) fand heraus, dass 84 % der Raucher ihren Nikotinkonsum auch während und nach Abschluss der Strahlentherapie fortsetzen, während in der Thorn-Studie (2000) nach Abschluss der Strahlentherapie 89 % der Patienten weiterrauchten.

In unserer Arbeit setzten 96 von 114 der Raucher (84,2 %) ihren Nikotinkonsum fort, während nur 18 von 123 der Patienten (14,63 %) mit Alkoholkonsum ihre Konsumgewohnheit nach Ende der Bestrahlung beibehielten. Unsere Ergebnisse hierzu ähneln denen von Marx (1994) und Thorn et al. (2000).

Starker Alkohol- und Nikotinkonsum nach Abschluss der Strahlentherapie kann signifikant die weitere Schädigung der durch die Strahlenwirkung vorgeschädigten Mundschleimhaut beschleunigen (Oh et al., 2004). Dies führt in Folge zu mukosalen Ulzerationen und Exposition des nekrotischen Knochens. Andererseits kann das Nikotin mit seinen vasokonstriktischen Effekten die Hypovaskularisation der Mundschleimhaut verstärken (Katsura et al., 2008).

Manche Autoren haben auch darauf hingewiesen, dass Nikotin- und Alkoholkonsum oft von schlechter Mundhygiene begleitet werden. Dies verstärkt die Irritation und das Risiko der Kontamination der nekrotischen Mundschleimhaut und des Knochens mit der Folge der infizierten ORN (Kluth et al., 1988).

In der Studie von Tsai et al. (2013) gab es einen signifikanten Unterschied in der ORN-Inzidenz zwischen den Patienten, die Alkohol und Nikotin konsumierten, und Patienten ohne Alkohol- bzw. Nikotinkonsum ( $p = 0,05$ ). Die Autoren stellten ebenfalls fest, dass sich bei Patienten, die während und nach der Radio-/Radiochemotherapie weiter Alkohol und Nikotin konsumierten, das Risiko für eine ORN auf 32 % und die Notwendigkeit einer stationären Behandlung der ORN auf 45 % erhöht.

In der Studie von Kluth et al. (1973) konnte festgestellt werden, dass es einen signifikanten Unterschied im Konsum von Nikotin und Alkohol zwischen Patienten mit ORN und der Kontrollgruppe gab.

In der vorliegenden Studie wurde kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,77$ ) in der ORN-Inzidenz zwischen Patienten, die ihr Rauchverhalten nach Bestrahlung fortgesetzt haben (96 Patienten [64 %]), und den Patienten, die nach der Strahlentherapie das Rauchen einstellten (54 Patienten [27,5 %]), beobachtet. Von den 96 Patienten, die ihren Nikotinkonsum nach Strahlentherapie fortgesetzt hatten, entwickelten 21 Patienten (21,9 %) eine ORN, während in der Gruppe der Nichtraucher eine ORN-Inzidenz von 27,5 % vorlag. In Bezug auf die Fortsetzung des Alkoholkonsums nach Abschluss der Strahlentherapie gab es einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,006$ ) in der ORN-Inzidenz: Die Hälfte der Patienten (9 von 19), die ihren Alkoholkonsum nach Radiatio fortsetzten, erlitten im weiteren Verlauf eine ORN, gegenüber nur 20,5 % der Patienten (27 von 132) ohne Alkoholkonsum nach Bestrahlung.

Diese Ergebnisse untermauern die Empfehlung, dass Tumorpatienten, die für die Strahlentherapie vorbereitet werden, den Alkohol- und Nikotinkonsum einstellen sollten.

#### **4.12. Spontane Osteoradionekrose**

Die Inzidenz der spontanen Fälle der ORN wurde in der Literatur unter verschiedenen Aspekten bewertet. Marx et al. (1983) begründen die Inzidenz der spontanen Fälle der ORN mit der hohen Dosis der Strahlentherapie. Sie sind der Meinung, dass die hochdosierte Strahlentherapie nicht nur zur Nekrose der Knochenstrukturen führt, sondern auch zum Abbau der Mundschleimhaut durch Zerstörung der Kollagen- und intrazellulären Strukturen. Epstein et al. (1987) zählen die spontane ORN zu den dentalen und parodontalen Erkrankungen, die Inzidenzrate der spontanen ORN lag in ihrer Studie bei 46 %. Auch Murray et al. (1980) fanden eine positive Korrelation ( $p = 0,09$ ) zwischen odontogenen und parodontalen Erkrankungen und der Inzidenz einer spontanen ORN.

In der Studie von Curi und Dib (1997) lag die Häufigkeit der spontanen ORN bei 10,6 %. In unserer Studie betrug die Inzidenz der spontanen ORN 38 % der gesamten ORN-Fälle, in diesen Fällen hatten 11 Patienten (78,57 %) eine Strahlendosis  $> 64$  Gy erhalten, 9 von ihnen (64,28 %) eine Gesamtstrahlendosis von 70 Gy. Diese Ergebnisse decken sich mit den Daten von Marx et al. (1983).

Interessanterweise wurde auch hier festgestellt, dass bei 10 von 14 Patienten (71 %) mit spontaner ORN vor der Radiatio eine operative Tumorsektion erfolgt war. Ein solcher primärchirurgischer Eingriff mit begleitender Lymphknotenausräumung führt nach Hochdosisstrahlentherapie zur Beeinträchtigung der peripheren Blutversorgung im Kiefer

und Weichgewebe im Mundhöhlenbereich und in deren Folge zu einem herabgesetzten Widerstand der Mundschleimhaut und zu einer spontanen Nekrosenbildung.

Alle Patienten in dieser Studie wurden vor Beginn der Strahlentherapie hinsichtlich Mundhygiene und Zahnstatus untersucht und die Zähne vor Beginn der Radiatio saniert.

Es wurde anhand des Sanierungsstatus ermittelt, dass es sich in 71 % der Fälle um eine spontane ORN bei bezahnten Patienten handelte, während nur 29 % der spontanen ORN-Fälle bei zahnlosen Patienten eintraten.

Im Bezug auf die Inzidenz der spontanen ORN decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen von Epstein et al. (1987), Marx et al. (1983) und Murray et al. (1980).

#### **4.13. Lokalisation der Osteoradionekrose**

Die herausragende Prädisposition des Unterkiefers für eine ORN lässt sich auf Unterschiede in der Blutversorgung sowie den anatomischen Strukturen im Ober- und Unterkiefer zurückführen. Auf diese häufige Lokalisation wurde von mehreren Autoren hingewiesen (Beumer et al., 1984; Chopra et al., 2011; Mainous et al., 1975; Morrish et al., 1981).

Die bukkale Kortikalis des Unterkiefers im molaren, prämolaren und retromolaren Bereich wurde als die häufigste und empfindlichste Lokalisation strahlungsinduzierter Spätkomplikationen genannt (Bras et al., 1990).

Beumer et al. (1984) fanden in ihrer Studie heraus, dass die Molarregion im Unterkieferbereich die von der ORN am häufigsten betroffene Lokalisation ist. In der Studie von Thorn et al. (2000) war die Molarregion die häufigste Lokalisation der ORN (in dieser Studie hatten 82 % Patienten eine ORN im molaren Bereich des Unterkiefers).

In unserer Arbeit haben nahezu alle Patienten eine ORN im Unterkiefer entwickelt, nur in einem Fall war die ORN im Oberkieferbereich entstanden. Diese eine ORN ging mit einer traumatischen Zahnextraktion im Oberkiefer, Rauchen, Alkohol und schlechter Mundhygiene einher. Die größte Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen hinsichtlich der Lokalisation der ORN im Unterkiefer findet sich in der Studie von Chopra et al. (2011): Hier war bei 43 von 46 Patienten der Unterkiefer die Region der entstandenen ORN.

In Bezug zur ORN im Unterkieferabschnitt wurden in unserer Studie 24 Nekrosestellen im molaren Bereich (50 %) gefunden, 27,08 % der ORN im Kieferwinkel (retromolarer Bereich) und 20,83 % im Symphysenbereich.

Die Ergebnisse unserer Studie decken sich mit den Ergebnissen von Beumer et al. (1984), Bras et al. (1990) und Thorn et al. (2000), wohingegen Mounsey et al. (1993) in ihrer Studie



den Symphysenbereich als die von einer ORN am häufigsten betroffene Region identifizierten.

Andere Autoren sehen in den Molaren und den Retromolaren Lokalisationen mit einer erhöhten ORN-Anfälligkeit (Bedwinek et al., 1976; Epstein et al., 1987; Murray et al., 1980; Van Merkesteyn et al., 1995).

#### **4.14. Klinik und Symptome bei Osteoradionekrose**

Das Haupterscheinungsbild der Osteoradionekrose ist die Exposition des Kieferknochens. Da es keine allgemeingültige Klassifikation hierzu gibt, ist ein Vergleich mit anderen Studien schwierig.

Reuther et al. (2003) haben ihrer Untersuchung die Klassifikation der ORN von Marx zugrunde gelegt. Da sich diese Klassifikation auf die Reaktion der Knochendefekte auf eine Sauerstofftherapie bezieht, konnte diese Klassifikation für diese Studie nicht genutzt werden, da keiner unserer Patienten eine hyperbare Sauerstofftherapie erhalten hatte.

Mehrere Autoren berichten über pathologische Unterkieferfrakturen als Haupterscheinungsbild der Osteoradionekrose. Die Inzidenz der pathologischen Unterkieferfraktur bei ORN-Patienten wird mit 45–93 % angegeben (Chang et al., 2001; Koka et al., 1990; Santamaria et al., 1998; Theiss, 2005). In unserer Arbeit lag die Häufigkeit der pathologischen Unterkieferfraktur als Komplikation der Strahlentherapie bei 13,9 %.

Wie bereits erwähnt, haben die anderen Studien eine pathologische Unterkieferfraktur als Komplikation der ORN und in Zusammenhang mit der Rekonstruktion des Unterkiefers nach ORN präsentiert – und möglicherweise aus diesem Grund eine hohe Inzidenz der pathologischen Unterkieferfraktur ermittelt. In unserer Arbeit wurde die pathologische Unterkieferfraktur als mögliche Komplikation nach Strahlentherapie bei allen Tumorpatienten untersucht.

Die Angaben in der Literatur zu Schmerzen als begleitendes Symptom der ORN schwanken teilweise erheblich: Sie werden mit 36,4 % der Fälle in der Theiss-Studie (2005) angegeben, 55 % in der Koka-Studie (1990) und 97 % in der Chang-Studie (2001).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Schmerz-Skala nach LENT/SOMA genutzt. Die Schmerzen wurden bei allen Patienten registriert, jedoch waren die Schmerzen nur bei 19,4 % der Patienten intensiv (Grad 3), nur 5,65 % der ORN-Patienten hatten qualvolle und brennende Schmerzen (Grad 4). Bei 36,1 % der Patienten waren die Schmerzen erträglich (Grad 2), minimal und kaum spürbar (Grad 1) waren die Schmerzen bei 38,9 % der ORN-Patienten.

Auch zur Fistelbildung als weitere Komplikation der ORN finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. In unserer Studie haben 8,33 % der ORN-Patienten orokutane Fisteln erlitten, während die Fistelbildungsrate von Koka et al. (1990) mit 34,6 % angegeben wird, von Theiss (2002) mit 36,4 % und von Chopra et al. (2011) mit 43,4 % (ORN-Grad 3 nach Store und Boysen). Die mit 83 % höchste Fistelbildungsrate wurde in der Studie von Santamaria et al. (1998) beschrieben. Die in diesen Studien hohe Inzidenz von Fisteln kann damit erklärt werden, dass diese Studien die Fistelbildung bei Patienten mit ORN untersucht haben, bei denen eine Unterkieferrekonstruktion indiziert war, während in der vorliegenden Studie die Fistelbildung als Komplikation der ORN nach Strahlentherapie und nicht ausgehend von der Indikation zur Rekonstruktion analysiert wurde.

#### **4.15. Behandlung der Osteoradionekrose**

Die Erfolgsquoten der verschiedenen Therapieoptionen bei ORN werden in der Literatur nicht einheitlich angegeben. In der Studie von Curi und Dib (1997) wurden 83 Patienten (79 %) konservativ mit Antibiose und antiseptischer Mundspülung behandelt, 61 Patienten (15,4 %) erhielten klinisch konservative Maßnahmen und Sequestrotomie, und nur bei 3 Patienten (4,5 %) erfolgte eine Kieferteilresektion. Hier konnte eine komplette Heilung bei 42,3 % der Patienten und eine Krankheitsstabilisierung bei 32,6 % der Patienten erzielt werden, wogegen bei 25,1 % der Patienten die ORN unter der Therapie akut blieb bzw. progredient war.

In der Studie von Monnier et al. (2011) führte die konservative Therapie bei 75 % der Patienten mit Grad-1-ORN zu kompletter Remission und bei 15 % der Patienten zur Krankheitsstabilisierung, bei Patienten mit einer Grad-2-ORN in 25 % zur Komplettremission und in 75 % zur Stabilisierung der ORN. Bei 69 % der Patienten mit einer Grad-2-ORN wurde eine Sequestrotomie durchgeführt. Aufgrund mangelnden Therapieerfolgs folgten hier in 45 % der Fälle eine Mandibulotomie und weitere chirurgisch-rekonstruktive Maßnahmen. Dagegen wurden bei allen Patienten mit einer Grad-3-ORN eine Mandibulotomie mit rekonstruktiv-mikrovaskulärer Chirurgie durchgeführt.

In der Studie von Reuther et al. (2003) konnte bei 40 % der Patienten mit ORN eine komplette Remission erreicht werden, bei 31 % der Patienten blieb die Kiefernekrose akut bzw. schritt weiter fort; allerdings werden in der Studie die angewandten Therapieverfahren nicht konkret beschrieben. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Curi und Dib (1997). Oh et al. (2004) berichten über eine komplette Heilung bei 47 von 114 Patienten (41,2 %), die

ausschließlich konservativ behandelt worden waren (Sequestrotomie, Debridement, mit/oder ohne HBO-Therapie), wogegen diese konservativen Verfahren bei 40 Patienten (35,1 %), bei denen eine radikale Resektion aufgrund einer pathologischen Unterkieferfraktur oder umfangreicher Kiefernekrose durchgeführt wurde, nicht ausreichend waren.

Das aktuell empfohlene Behandlungsregime der stabilen ORN (Delanian et al., 2010; Kahenasa et al., 2012) sieht die Therapie mit Pento/Vitamin E (Pentoxifyllin 2 x 400 mg/Tag und Alpha-Tocopherol 1 x 1000 I.E./Tag) über 6 Monate vor. Dieses Behandlungskonzept scheint eine erfolgversprechende Behandlungsform der oberflächlichen ORN zu sein (Kahenasa et al., 2012), ist allerdings offenbar nicht ausreichend bei der Behandlung der fortgeschrittenen ORN.

Delanian et al. (2010) und Kahenasa et al. (2012) zufolge ist die Kombination Pento/Clodronat eine wirkungsvolle Therapieoption bei der Behandlung der fortgeschrittenen ORN, doch ist hier das Risiko für eine Bisphosphonat-induzierte Nekrose zu berücksichtigen. In der vorliegenden Arbeit war die konservative Behandlung mit lokaler Wundsäuberung, Verbesserung der Mundhygiene und Antibiose als Behandlungsmethode der ORN lediglich bei 2 Patienten (5,5 %) erfolgreich. Die Hauptbehandlungsverfahren der Kiefernekrose waren die Sequestrotomie und das Debridement des nekrotischen Knochens, die zusätzlich zu den o. g. konservativen Verfahren durchgeführt wurden.

Sequestrotomie und konservative Therapie waren bei 28 Patienten (77,8 %) ausreichend. Obwohl nach Meinung von Santamaria (1998) eine Sequestrotomie zu keinem akzeptablen Ergebnis führt, da meist nicht der ganze nekrotische Knochen entfernt werden kann, wurde sie bei 77 % unserer Patienten durchgeführt. So weichen unsere Ergebnisse diesbezüglich auch von den Befunden von Curi und Dib (1997) ab.

Bei 6 Patienten (16,6 %) persistierte die ORN trotz konservativer Therapie und Sequestrotomie, wodurch eine radikalchirurgische Resektion (in diesen Fällen eine Unterkieferresection) unvermeidlich war.

## 5. Anhang

### Fragebogen zu Risikofaktoren der Entwicklung der Osteoradionekrose des Kiefers im Rahmen der Behandlung von PECA im Kopf- und Halsbereich

#### 1. Allgemeine Angaben

Fragebogen-Nr.:

Patienten-Nr.:

Name: .....

Vorname: .....

Geburtsdatum:

Geschlecht: 1.  weiblich

2.  männlich

Adresse: .....

.....

Telefonnr.: .....

#### 2. Anamnese

Risikofaktoren für Entwicklung der PECA am Kopf- und Halsbereich:

2.1. Rauchen:  ja  nein

Wenn ja, seit wann? .....

Tabaksorte: .....

Wie viele Zigaretten täglich? .....

2.2. Alkohol:  ja  nein

Wenn ja, seit wann? .....

Welche Alkoholika? .....

Wie viel täglich? .....

2.3. Familiäre Tumorgeschichte (genetische Vorbelastung?): .....

Wenn ja, welche? .....

2.4. Allgemeine Krankheiten: .....

.....

.....

..

### **3. Diagnostik**

3.1. Erstdiagnose: .....

3.2. Datum Erstdiagnose: .....

- 3.3. Durchgeführte Untersuchung:  CT  
 OPMG  
 Sonographie Hals  
 Andere:

- 3.4. Tumorlokalisation:  Mundboden  
 Zungenrand  
 Kieferwinkel  
 Alveolarkamm  
 Tonsillen  
 Wange  
 Zungengrund  
 Oropharynx  
 Nasopharynx  
 Hypopharynx

3.5. Tumorgröße (maximale Ausdehnung in der Bildgebung): ..... mm x ..... mm

Ossäre Infiltration:  ja  nein

3.6. Abstand Tumor zu:

Gefäß:  ja  nein

Knochen/Knorpel:  ja  nein

3.7. Lymphknotenmetastasierung:  ja  nein

Wenn ja, wo? .....

radiologisch  pathologisch

LK-Größe: .....

3.8. Panendoskopie:  ja  nein

Wenn ja, wann? .....

3.9. Tumorstaging (TNM-Stadium):

T  N  M

klinisch  pathologisch

#### **4. Therapie des Primärtumors**

4.1. Radikale Chirurgie des Primärtumors:  ja  nein

Wenn ja, wann? (OP-Datum) .....

OP-Dauer: .....

Art des Eingriffs: .....

4.2. Sicherheitsabstand: .....

4.3. Knochenresektion:  ja  nein

Wenn ja, Knochenkontinuität erhalten?  ja  nein

Form der Knochenresektion:  Spangenresektion

Kastenresektion

Andere .....

Knochenresektion mit Beteiligung alveolärer Arterien?  ja  nein

4.4. Plastische Deckung?  ja  nein

Wenn ja, welche? .....

4.5. Neck Dissection (ND):  ja  nein

Wenn ja, wo?  einseitig  beidseitig

Level (1, 2, 3 etc.): .....

4.6. Sonstige chirurgische Maßnahmen: .....

4.7. Chemotherapie:  ja  nein

Wenn ja, wann durchgeführt? Von ..... bis .....

kurativ  palliativ  neoadjuvant  adjuvant

Therapieregime: .....

Dosis: .....

4.8. Zeitraum zwischen Chemotherapie und chirurgischem Eingriff: .....

4.9. Strahlentherapie:  ja  nein

kurativ  palliativ  neoadjuvant  adjuvant

4.10. Zeitraum zwischen Bestrahlung und Chemotherapie: .....

## **5. Strahlentherapie**

5.1. Typ der Bestrahlung:  a: perkutane Strahlentherapie

b: interstitielle Brachytherapie

c: kombinierte Strahlentherapie

### 5.1.a. Perkutane Strahlentherapie

5.1.a.1. Zeitraum der Bestrahlung: von ..... bis .....

5.1.a.2. Strahlenart:  Gamma  Photon  Elektron  Neutron  Proton

5.1.a.3. Photonenenergie: .....

5.1.a.4. Technik:  3D-CT

IMRT

CT

Andere: .....

5.1.a.5. Isodosis Bestrahlungsort:  Hals

Tumorbett

Andere: .....

5.1.a.6. Gesamtdosis:  < 50 Gy

50–64 Gy

> 64 Gy

5.1.a.7. Dosis (%) in den Kieferteilen gemäß Bestrahlungsplan:

<b>Region</b>	<b>rechts</b>	<b>links</b>
Kondylus		
Ramus ascendens		
Mentalis-Region		
Molar		

Retromolar		
Oberkiefer		

5.1.a.8. Fraktionierung:  konventionelle Fraktionierung  Hyperfraktionierung

5.1.a.9. Einzeldosis: .....

5.1.a.10. Anzahl der Fraktionierungen: .....

pro Tag: .....

pro Woche: .....

5.1.a.11. Art des Filters, der in der Strahlentherapie benutzt wurde: .....

.....

### 5.1.b. Interstitielle Strahlentherapie (Afterloading)

5.1.b.1 Zeitraum zwischen Strahlentherapie und chirurgischem Eingriff: .....

.....

5.1.b.2. Zeitraum der Bestrahlung: von ..... bis .....

5.1.b.3. Strahlenart:  Gamma  Photon  Elektron  Neutron  Proton

5.1.b.4. Strahlungsquelle: .....

5.1.b.5. Afterloading-Region: .....

5.1.b.6. Brachytherapie-Dosis: .....

5.1.b.7. Gesamtdosis: .....

## **6. Zahnsanierung und Präventivmaßnahmen vor und während der Bestrahlung**

6.1. Mundhygiene vor Bestrahlung: .....

6.2. Zahnextraktion:  ja  nein

Wenn ja, welche Zähne? .....

Grund der Extraktion: .....

Datum der Extraktion: .....

Antibiose:  ja  nein

Wenn ja, welche? .....



Dauer der antibiotischen Therapie: .....

6.3. Konservative Behandlung:  ja  nein

Wenn ja, wann? .....

Welche Zähne? .....

Welches Füllungsmaterial? .....

6.4. Periodontologische Therapie vor der Bestrahlung:  ja  nein

6.5. Mundspülung:  ja  nein

6.6. Fluoridgel vor und während der Strahlentherapie:  ja  nein

6.7. Fluoridschiene:  ja  nein

Wenn ja, welche? .....

## **7. Zweittherapie**

7.1. Sekundärtumor:  ja  nein

Wenn ja, wann diagnostiziert? .....

7.2. Durchgeführte Untersuchungen:  CT

OPMG

Sonographie Hals

Andere: .....

7.3. Art des Sekundärtumors:  Lokalrezidiv

Metastase/n von .....

Andere: .....

7.4. Lokalisation: .....

7.5. Tumorgröße (maximale Ausdehnung in der Bildgebung): ..... mm x ..... mm

7.6. Lymphknotenmetastasierung:  ja  nein

Wenn ja, wo? .....

LK-Größe: .....

7.7. Panendoskopie:  ja  nein

Wenn ja, wann? (Datum) .....

7.8. Tumor-Restaging: rT  N  M

klinisch  pathologisch

7.9. Radikale Chirurgie:  ja  nein

Wenn ja, wann? (OP-Datum) .....

OP-Methode: .....

7.10. Sicherheitsabstand: .....

7.11. Knochenresektion:  ja  nein

Wenn ja, Knochenkontinuität erhalten?  ja  nein

Form der Knochenresektion:  Spangenresektion

Kastenresektion

Andere: .....

Knochenresektion mit Beteiligung alveolärer Arterien?  ja  nein

7.12. Plastische Deckung?  ja  nein

Wenn ja, welche? .....

7.13. Neck Dissection (ND):  ja  nein

Wenn ja, wo?  einseitig  beidseitig

Level (1, 2, 3 etc.): .....

7.14. Sonstige chirurgische Maßnahmen: .....

.....

7.15. Strahlentherapie:  ja  nein

kurativ  palliativ  adjuvant  neoadjuvant

7.16. Typ der Bestrahlung:  a: perkutane Strahlentherapie

b: interstitielle Afterloading-Strahlentherapie

c: kombinierte Strahlentherapie

#### 7.9.a. Perkutane Strahlentherapie

7.9.a.1. Zeitraum der Bestrahlung: von .....bis .....

7.9.a.2. Strahlenart:  Gamma  Photon  Elektron  Neutron  Proton

7.9.a.3. Photonenenergie: .....

7.9.a.4. Technik:  3D-CT

IMRT

- CT
- Andere: .....

- 7.9.a.5. Isodosis Bestrahlungsort:  Hals  
 Tumorbett  
 Andere: .....

7.9.a.6. Absolutdosis in den Kieferteilen gemäß Bestrahlungsplan:

<b>Region</b>	<b>rechts</b>	<b>links</b>
Kondylus		
Ramus ascendens		
Mentalis-Region		
Molar		
Retromolar		
Oberkiefer		

- 7.9.a.7. Gesamtdosis:  < 50 Gy  
 50–64 Gy  
 > 66 Gy
- 7.9.a.8. Fraktionierung:  konventionelle Fraktionierung  Hyperfraktionierung
- 7.9.a.9. Einzeldosis: .....
- 7.9.a.10. Anzahl der Fraktionierungen: .....  
pro Tag: .....  
pro Woche: .....
- 7.9.a.11. Art des Filters, der in der Strahlentherapie benutzt wurde: .....

7.9.b. Interstitielle Strahlungstherapie (Afterloading)

- 7.9.b.1. Zeitraum zwischen Strahlentherapie und chirurgischem Eingriff: .....  
.....
- 7.9.b.2. Zeitraum der Bestrahlung: von ..... bis . .....
- 7.9.b.3. Strahlenart:  Gamma  Photon  Elektron  Neutron  Proton
- 7.9.b.4. Strahlungsquelle: .....
- 7.9.b.5. Afterloading-Region: .....

7.9.b.6. Brachytherapie-Dosis: .....

7.9.b.7. Gesamtdosis: .....

7.10. Chemotherapie:  ja  nein

Wenn ja, wann durchgeführt? Von ..... bis .....

kurativ  palliativ  neoadjuvant  adjuvant

Therapieregime: .....

Dosis: .....

## **8. Zahnsanierung und Präventivmaßnahmen vor und während der Bestrahlung**

8.1. Mundhygiene vor der Bestrahlung: .....

8.2. Zahnextraktion:  ja  nein

Wenn ja, welche Zähne? .....

Grund der Extraktion: .....

Datum der Extraktion: .....

Antibiose:  ja  nein

Wenn ja, welche? .....

Dauer der antibiotischen Therapie: .....

8.3. Konservative Behandlung:  ja  nein

Wenn ja, wann? .....

Welche Zähne? .....

Welches Füllungsmaterial: .....

8.4. Periodontologische Therapie vor der Bestrahlung:  ja  nein

Wenn ja, wann? .....

8.5. Mundspülung:  ja  nein

8.6. Fluoridgel vor und während der Strahlentherapie:  ja  nein

8.7. Fluoridschiene:  ja  nein

## **9. Zeitraum zwischen Strahlentherapie und Auftreten der infizierten Osteoradionekrose**

9.1. Zeitraum zwischen Bestrahlung und Eintreten einer infizierten ORN:

- <3 Monate     3–6 Monate     6–12 Monate  
 1–2 Jahre     2–5 Jahre     >5 Jahre

9.2. Wurde in diesem Zusammenhang eine Zahnextraktion oder eine sonstige Behandlung (oralchirurgische Behandlung) durchgeführt?     ja     nein

Wenn ja, wann? .....

Verfahren: .....

Wo? .....

Antibiose:     ja     nein

Welche Antibiotika? .....

Dauer der antibiotischen Therapie: .....

9.3. Hatte der Patient in diesem Zeitraum (nach Bestrahlung) eine Zahnprothese getragen?

ja     nein

Wenn ja, wann genau nach der Bestrahlung? .....

Art von Prothese:     Totalprothese     Teilprothese

oben     oben

unten     unten

9.4. Hatte der Patient Druckstellen durch die Prothese?     ja     nein

Wenn ja, wo? .....

9.5. Alkoholabusus in diesem Zeitraum:     ja     nein

Wenn ja, wann genau nach der Bestrahlung? .....

Welche Alkoholika? .....

Wie viel? .....

9.6. Rauchen/Nikotinabusus in diesem Zeitraum:     ja     nein

Wenn ja, wann genau nach der Bestrahlung? .....

Tabaksorte: .....

Wie viele Zigaretten täglich? .....

9.5. Wurden nach der Bestrahlung Präventivmaßnahmen durchgeführt?  ja  nein

Anleitung zu besonders ausgeprägter Mundhygiene:  ja  nein

Mundspülungen:  ja  nein

Verordnung von fluoridhaltigen Gels:  ja  nein

Prophylaktische Zahntfernung:  ja  nein

Medikamente zur Speichelanregung bei Mundtrockenheit:  ja  nein

Fluoridschiene:  ja  nein

9.6. Stand der Patient unter regelmäßiger zahnärztlicher Kontrolle?  ja  nein

Wenn ja, in welchen Abständen? .....

9.7. Wurde vor Beginn der Strahlentherapie auf das mögliche Risiko der Entwicklung einer Osteoradionekrose hingewiesen?  ja  nein

## **10. Entwicklung der Osteoradionekrose**

10.1. Zu welchem Zeitpunkt nach Ende der Strahlentherapie traten erstmals Beschwerden auf? .....

Wann haben Sie deshalb einen Arzt aufgesucht? .....

10.2. Lokalisation der Osteoradionekrose: .....

10.3. Art der Beschwerden:

Schmerzen:

Grad 1: gelegentlich und minimal

Grad 2: intermittierend und erträglich

Grad 3: persistierend und intensiv

Grad 4: brennend und qualvoll

Kaufunktion:

Grad 0: keine Schwierigkeiten

Grad 1: Schwierigkeiten mit Vollkost

Grad 2: Schwierigkeiten mit Weichkost

Mundöffnung:

Grad 1: > 2 cm

Grad 2: 1–2 cm

Grad 3: 0,5–1 cm

Grad 4: < 0,5 cm

Schluckbeschwerden:  ja  nein

Mundgeruch:  ja  nein

Mundtrockenheit:  ja  nein

Geschmacksverlust:  ja  nein

Freiliegende Knochen:  ja  nein

Grad 1:  $\leq 1$  cm

Grad 2:  $\leq 2$  cm

Grad 3: > 2 cm, begrenzt Sequestrierung

Grad 4: pathologische Fraktur

Pseudoarthrose:  ja  nein

Sprachfunktionsminderung:  ja  nein

Schleimhautdefekte/Fistel:  ja  nein

Wenn ja, wo?.....

Andere: .....

10.4. Welche Untersuchung wurde aufgrund dieser Beschwerden bei Ihnen durchgeführt?

klinische Untersuchung

OPMG

Szintigraphie

Kernspintomographie

Computertomographie

MRT

Andere: .....

## **11. Behandlung der Osteoradionekrose**

11.1. Antibiotika:  ja  nein

Wenn ja, welche? .....

Dauer der Antibiotikatherapie: .....

lokal  systemisch

11.2. Mundhygiene:

- Spülungen:  ja  nein  
Munddusche:  ja  nein  
Aufgabe des Rauchens:  ja  nein  
Aufgabe des Alkoholkonsums:  ja  nein  
Kariesbehandlung:  ja  nein  
Zahnpflege:  ja  nein

11.3. Chirurgische Therapie:  ja  nein

Wenn ja, Art der Therapie:

- Entfernung von Knochenteilen (Sequestrotomie)  
 Dekortikation  
 lokale Wundsäuberung  
 Resektion der Nekrose und Rekonstruktion mit Überbrückungsplatte  
 hyperbare Sauerstofftherapie

Wie oft? .....

11.4. Korrekturoperationen:  ja  nein

Wenn ja, Art der Therapie:

- Narbenkorrektur  
 Lappendeckung  
 Vestibulumplastik

**12. Besondere Anmerkungen**



## 6.Literaturverzeichnis

- 1.Ahmed M, Hansen VN, Harrington KJ, Nutting CM. Reducing the risk of xerostomia and mandibular osteoradionecrosis: the potential benefits of intensity modulated radiotherapy in advanced oral cavity carcinoma. *Med Dosim.* 2009;8:217–224.
- 2.Aitasalo K, Niinikoski J, Grénman R, Virolainen E. A modified protocol for early treatment for osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck* 1998; 20: 411–17
3. Anneroth G, Holm LE, Karlson G. The effect of radiation on teeth. A clinical, histologic and microradiographic study. *Int J Oral Surg* 1985; 14: 269–74
4. Ardran GM. Bone destruction not demonstrable by radiography. *Br J Radiol* 1951; 24: 107–9
5. Alexander JM. Radionuclide bone scanning in the diagnosis of lesions of the maxillofacial region. *J Oral Surg* 1976; 34: 249–56
6. Bedwinek JM, Shukovsky LJ, Fletcher GH, Daley TE. Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and naso- and oropharynx. *Radiology* 1976; 119: 665– 7
7. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum SR, Eisbruch A. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapie for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 396–402
8. Berger RP, Symington JM. Long-term clinical manifestation of osteoradionecrosis of the mandible: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 82–4
9. Beumer JS, Silverman S, Benak SB. Hard and soft tissue necrosis following radiation therapy for oral cancer. *J Prosthet Dent* 1972; 27: 640–4
10. Beumer J 3rd, Brady FA. Dental management of the irradiated patient. *Int J Oral Surg* 1978; 73: 208–20
11. Beumer J 3rd, Curtis T, Harrison RE. Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management, part 1. *Head Neck Surg* 1979; 1: 301–12
12. Beumer J 3rd, Curtis T, Harrison RE. Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management, part 2. *Head Neck Surg* 1979; 1: 392–408
13. Beumer J 3rd, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Preradiation dental extractions and the incidence of bone necrosis. *Head Neck Surg* 1983; 5: 514–21

14. Beumer J 3rd, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Postradiation dental extractions: a review of the literature and a report of 72 episodes. *Head Neck Surg* 1983; 6: 581–6
15. Beumer J 3rd, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy. *Head Neck Surg* 1984; 6: 819–27
16. Berger A, Bensadoun RJ. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: the mandible. *Cancer Radiother.* 2010;8:295–300.
17. Bhide SA, Ahmed M, Newbold K, Harrington KJ, Nutting CM. The role of intensity modulated radiotherapy in advanced oral cavity carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(Suppl1):S67–S71.
18. Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 244–50
19. Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston DA. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res* 1975; 54: 740–50
20. Buchbinder D, St Hilaire H. The use of free tissue transfer in advanced osteoradionecrosis of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 961–4
21. Celik N, Wei FC, Chen HC, Cheng MH, Huang WC, Tsai FC, Chen YC. Osteoradionecrosis of the mandible after oromandibular cancer surgery. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1875–81
22. Chang DW, Oh HK, Robb GL, Miller MJ. Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction. *Head Neck* 2001; 23: 830–5
23. Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, Mendenhall WM. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck* 2007; 29: 528–36
24. Chavez JA, Adkinson CD. Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 518–22
25. Chopra S, Kamdar D, Ugur OE, Chen G, Peshek B, Marunick M, Kim H, Lin HS, Jacobs J. Factors predictive of severity of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck.* 2011;8:1600–1605.
26. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws – a current overview – part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. *Oral Maxillofac Surg* 2010; 14: 3–16

27. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws – a current overview – part 2: dental management and therapeutic options for treatment. *Oral Maxillofac Surg* 2010; 14: 81–95
28. Clayman L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: Part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 275–81
29. Coffin F. The incidence and management of osteoradionecrosis of the jaws following head and neck radiotherapy. *Br J Radiol* 1983; 56: 851–7
30. Conger AD, Wells MA. Radiation and aging effect on taste structure and function. *Radiat Res* 1969; 37: 31–49
31. Conger AD. Loss and recovery of taste acuity in patients irradiated to the oral cavity. *Radiat Res* 1973; 53: 338–47
32. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1141–64
33. Cowman RA, Baron SS, Glassmann AH, Davis ME, Strosberg AM. Changes in protein composition of saliva from radiation-induced xerostomia patients and its effects on growth by oral streptococci. *J Dent Res* 1983; 62: 336–40
34. Crombie AK, Farah C, Tripcony L, Dickie G, Batstone MD. Primary chemoradiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012;8:1014–1018.
35. Curi MM, Dib LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 540–4
36. Curi MM, Oliveira dos Santos M, Feher O, Faria JC, Rodrigues ML, Kowalski LP. Management of extensive osteoradionecrosis of the mandible with radical resection and immediate microvascular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 434–8
37. Daly TE, Drane JB, MacComb WS. Management of problems of the teeth and jaw in patients undergoing irradiation. *Am J Surg* 1972; 124: 539–42
38. Dambrain R. The pathogenesis of osteoradionecrosis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1993; 94: 140–7
39. De Arruda FF, Puri DR, Zhung J, Narayana A, Wolden S, Hunt M, Stambuk H, Pfister D, Kraus D, Shaha A, Shah J, Lee NY. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 363–73

40. Delanian S, Baillet F, Huart J, Lefaix JL, Maulard C, Housset M. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal Cu/Zn superoxide dismutase: clinical trial. *Radiother Oncol* 1994; 32: 12–20
41. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibrotrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004; 73: 119–31
42. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 1;80(3):832-9.
43. Deutsche Gesellschaft für Zahn-Mund-Kieferheilkunde. Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung. *DZZ* 2002; 57: 509–11
44. Dreizen S, Brown LR, Handler S, Levy BM: Radiation-induced xerostomia in cancer patients. Effect on salivary and serum electrolytes. *Cancer* 1976; 38: 273–8
45. Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W, Urie M. Dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 71–8
46. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, Schrag D, Jamison PM, Jemal A, Wu XC, Friedman C, Harlan L, Warren J, Anderson RN, Pickle LW. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1407–27
47. Eggert JH, Dumbach J, Steinhäuser EW. Zur Ätiologie und Therapie der Osteoradionekrose des Unterkiefers. *Dtsch Zahnärztl Z* 1985; 40: 2–11
48. Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobsson PA: Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. *Cancer* 1972; 30: 1147–53
49. Epstein JB, Rea G, Wong FL, Spinelli J, Stevenson-Moore P. Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg* 1987; 10: 48–54
50. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45: 104–10
51. Epstein JB, Wong FL, Dickens A, Szasz I, Lepawsky M. Bone and gallium scans in postradiotherapy osteonecrosis of the jaw. *Head Neck* 1992; 14: 288–92
52. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol* 2001; 37: 613–9

53. Ewing J. Radiation osteitis. *Acta Radiol* 1926; 6: 399–412
54. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765–81
55. Filippi A, Geiger G. Umfangreiche Zerstörung der Zahnhartsubstanzen am kariesfreien Gebiss bei bestrahlten Patienten. *Quintessenz* 1992; 43: 595–600
56. Fleck R, McNeese MD, Ellerbroek NA, Hunter TA, Holmes FA. Consequences of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 829–33
57. Franzén L, Funegård U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer* 1992; 28: 457–62
58. Fujita M, Harada K, Masaki N, Shimizutani K, Kim SW, Fujita N, Sakurai K, Fuchihata H, Inoue T, Kozuka T. MR imaging of osteoradionecrosis of the mandibula following radiotherapy for head and neck cancers. *Nippon Acta Radiologica* 1991; 51: 892–900
59. Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, Akagi Y, Kashimoto K, Kiri H, Ohtani K, Wada T. An analysis of mandibular bone complications in radiotherapy for T1 and T2 carcinoma of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 333–9
60. Galler C, Epstein JB, Guze KA, Buckles D, Stevenson-Moore P. The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: report of 3 cases. *J Periodontol* 1992; 63: 310–6
61. Glanzmann C, Grätz KW. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol* 1995; 36: 94–100
62. Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: a prospective study of 58 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 365–73
63. Goldwasser BR, Chuang SK, Kaban LB, August M. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2311–6
64. Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, Shaha AR, Shah JP, Mechalakos JG, Lee NY. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;8:e207–e213.
65. Gowgiel JM. Experimental radio-osteonecrosis of the jaws. *J Dent Res* 1960; 39: 176–97

66. Granström G, Fagerberg-Mohlin B, Fomander J. Aspects on the management of patients with osteoradionecrosis after therapy of head and neck cancer. XVIIIth Annual Meeting of EUBS, 1992a, 163–9
67. Grime PD, Bryson P. Re: Maier et al. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygen Br J Oral Maxillofac Surg 2000; 38: 167–246. Br J Oral Maxillofac Surg 2001; 39: 242–3
68. Grötz KA, Duschner H, Wagner W. Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM): Histotomographie veränderter Mikroskopie (CLSM): Histotomographie veränderter Zahnhartgewebe bei pathologischer Mundhöhlenökologie. Mund Kiefer GesichtsChir 1997; 1: 39–43
69. Grötz KA, Duschner H, Kutzner J, Thelen M, Wagner W. Histotomographische Untersuchung zur Frage direkt radiogener Schmelzveränderungen. Mund Kiefer GesichtsChir 1998; 2: 85–90
70. Grötz KA, Wahlmann UW, Krummenauer F, Wegener J, al-Nawas B, Kuffner HD, Wagner W. Prognosis and prognostic factors of endosseous implants in the irradiated jaw. Mund Kiefer GesichtsChir 1999; 3: S117–24
71. Hahn G, Corgill DA. Conservative treatment of radionecrosis of the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1967; 24: 707–11
72. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. Br J Oral Maxillofac Surg 1992; 30: 313–8
73. Hayward JR, Kerr DA, Jesse RH, Castigliano SG, Lampe I, Ingle JJ. The management of teeth related to the treatment of oral cancer, in oral care for oral cancer patient. Washington, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service 1968; publication No. 1958
74. Hehr T, Classen J, Welz S, Ganswindt U, Scheithauer H, Koitschev A, Bamberg M, Budach W. Hyperfractionated, accelerated chemoradiation with concurrent mitomycin-C and cisplatin in locally advanced head and neck cancer, a phase I/II study. Radiother Oncol 2006; 80: 33–8
75. Hermans R, Fossion E, Ioannides C, Van den Bogaert W, Ghekiere J, Baert AL. CT findings in osteoradionecrosis of the mandible. Skeletal Radiol 1996; 25: 31–6
76. Herrmann T, Jakubek A, Trott KR. The importance of the timing of a gap in radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. Strahlenther Onkol 1994; 170: 545–9
77. Hupp JR. Wound repair. In: Peterson LJ, Ellis E III, Hupp JR, Tugjer MR (eds). Contemporary oral and maxillofacial surgery. 2nd ed., London: Mosby, 1993: 60–70

78. Hutchinson IL, Colpe M, Delpy DT, Richardson CE, Harris M. The investigation of osteoradionecrosis of the mandible by near infrared spectroscopy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990; 28: 150–4
79. Hutchinson IL. Complications of radiotherapy in the head and neck: an orofacial surgeon's view. In: *Current Radiation Oncology*. Tobias JS, Thomas PR (eds). London: Arnold; 1996: 144–77
80. Ichimura K, Tanaka T. Trismus in patients with malignant tumors in the head and neck. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 1017–20
81. Jamil MU, Eckardt A, Franko W. Hyperbaric oxygen therapy. Clinical use in treatment of osteomyelitis, osteoradionecrosis and reconstructive surgery of the irradiated mandible. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4: 320–3
82. Jansma J, Vissink A, Gravenmade EJ, Visch LL, Fidler V, Retief DH. In vivo study on the prevention of postradiation caries. *Caries Res* 1989; 23: 172 – 8
83. Jansma J, Vissink A, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Panders AK, Vermey A, Szabó BG, Gravenmade EJ. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* 1992; 70: 2171–80
84. Jansma J, Vissink A, Bouma J, Vermey A, Panders AK, Gravenmade EJ. A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1992; 24: 359–67
85. Jaquiéry C, Rohner D, Kunz C, Bucher P, Peters F, Schenk RK, Hammer B. Reconstruction of maxillary and mandibular defects using prefabricated microvascular fibular grafts and osseointegrated dental implants – a prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15: 598–606
86. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106–30
87. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277–300. Erratum in *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 133–4
88. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 65–74
89. Jereczek-Fossa BA, Garibaldi C, Catalano G, d’Onofrio A, De Pas T, Bocci C, Ciocca M, DePaoli F, Orecchia R. Analysis of mandibular dose distribution in radiotherapy for oropharyngeal cancer: dosimetric and clinical results in 18 patients. *Radiother Oncol* 2003; 66: 49–56

90. Jisander S, Grenthe B, Salemark L. Treatment of mandibular osteoradionecrosis by cancellous bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 936–42; discussion 942–3
91. Kahenasa N, Sung EC, Nabili V, Kelly J, Garrett N, Nishimura I. Resolution of pain and complete healing of mandibular osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:e18-23.
92. Kastenbauer E, Wollenberg B. [In search of new treatment methods for head-neck carcinoma]. *Laryngorhinootologie* 1999; 78: 31–5
93. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 731–8
94. Kluth EV, Jain PR, Stuchell RN, Frich JC Jr. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent* 1988; 59: 194–201
95. Koka VN, Deo R, Lusinchi A, Roland J, Schwaab G. Osteoradionecrosis of the mandible: study of 104 cases treated by hemimandibulectomy. *J Laryngol Otol* 1990; 104: 305–7
96. Kumar HS, Bihani V, Kumar V, Chaudhary RK, Kumar L, Punia DP. Osteoradionecrosis of mandible in patients treated with definitive radiotherapy for carcinomas of oral cavity and oropharynx. A retrospective study. *Indian J Dent Res* 1992; 3: 47–50
97. Kutzner J, Heinrich HG, Draf W. [Osteoradionecrosis resulting from cobalt-60 therapy for head and neck tumors.] *HNO* 1978; 26: 253–7
98. Lambert PM, Intriere N, Eichstaedt R. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: Part one. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol with hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 268–74
99. Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, Kim GE, Choi EC, Cha IH. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1084–91
100. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 653–60
101. MacDougall RH, Orr JA, Kerr GR, Duncan W. Fast neutron treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck: final report of Edinburgh randomised trial. *BMJ* 1990; 301: 1241–2
102. Mader JT. Mixed anaerobic and aerobic soft tissue infections. In: *Problem Wounds*. Jefferson CD, Hunt TK (eds). New York: Elsevier; 1987: 173–86



103. Maier A, Gaggl A, Klemen H, Santler G, Anegg U, Fell B, Kärcher H, Smolle-Jüttner FM, Friehs GB. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 173–6
104. Mainous EG, Hart GB. Osteonecrosis of the mandible. Treatment with hyperbaric oxygen. *Arch Otolaryngol* 1975; 101: 173–7
105. Manson PN, Im MJ, Myers RA, Hoopes JE. Improved capillaries by hyperbaric oxygen in skin flaps. *Surg Forum* 1980; 31: 564–6
106. Marks JE, Davis CC, Gottsman VL, Purdy JE, Lee F. The effects of radiation on parotid salivary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 1013–9
107. Marx RE, Ames JR. The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40: 412–20
108. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41: 351–7
109. Marx RE. Radiation injury to tissue. In: *Hyperbaric Medicine Practice*. Kindwall EP (ed). Best Publishing Company, Flagstaff; 1994: 445–503
110. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 379–90
111. Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 67–76
112. Matcher SJ, Cooper CE. Absolute quantification of deoxyhaemoglobin concentration in tissue using near infrared spectroscopy. *Phys Med Biol* 1994; 39: 1295–312
113. Maxymiw WG, Wood RE, Liu FF. Postradiation dental extractions without hyperbaric oxygen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 270–4
114. Mealey BL, Semba SE, Hallmon WW. The head and neck radiotherapy patient: Part 2 – Management of oral complications. *Compendium* 1994; 15: 442, 444, 446–52 passim quiz 458
115. Meyer I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg* 1970; 28: 17–26
116. Minn H, Aitasalo K, Happonen RP. Detection of cancer recurrence in irradiated mandible using positron emission tomography. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250: 312–5
117. Mira JG, Wescott WB, Starcke EN, Shannon IL. Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 535–41

118. Monnier Y, Broome M, Betz M, Bouferrache K, Ozsahin M, Jaques B. Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;8:726–732.
119. Morrish RB Jr, Chan E, Silverman S Jr, Meyer J, Fu KK, Greenspan D. Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer* 1981; 47: 1980–3
120. Morton ME, Simpson W. The management of osteoradionecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1986; 24: 332–41
121. Mossman KL, Shatzman A, Chencharick J. Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 991–7
122. Mossman KL. Gustatory tissue injury in man: Radiation dose response relationships and mechanisms of taste loss. *Br J Cancer* 1986; 53 (Suppl VII): 9–11
123. Mounsey RA, Brown DH, O'Dwyer TP, Gullane PJ, Koch GH. Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope* 1993; 103: 605–8
124. Murray CG, Daly TE, Zimmerman SO. The relationship between dental disease and radiation necrosis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49: 99–104
125. Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part II. Dental factors; onset, duration and management of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 549–53
126. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;8:54–69.
127. Niewald M, Fleckenstein J, Mang K, Holtmann H, Spitzer WJ, Rübeler C. Dental status, dental rehabilitation procedures, demographic and oncological data as potential risk factors for infected osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy for oral neoplasms: a retrospective evaluation. *Radiat Oncol.* 2013, 8:227.
128. Niewald M, Barbie O, Schnabel K, Engel M, Schedler M, Nieder C, Berberich W. Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol* 1996; 69: 847–51
129. Nylander G, Lewis D, Nordström H, Larsson J. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 596–603
130. Oh HK, Chambers MS, Garden AS, Wong PF, Martin JW. Risk of osteoradionecrosis after extraction of impacted third molars in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 139–44

131. Papaspyrou G, Werner JA, Dietz A. Pharmacotherapy for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 397–409
132. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108
133. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan CK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol* 1998; 34: 63–71
134. Pigott KH, Dische S, Saunders MI. The long-term outcome after radical radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Clin Oncol* 1993; 5: 343–9
135. Rasse M. Indikationen zur chirurgischen Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158: 243–8
136. Rankow RM, Weissman B. Osteoradionecrosis of the mandible. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80: 603–11
137. Regaud C. Sur la necrose des os attenté par un processus cancreux et traites par les radiaions. *Compt Rend Soc Biol* 1922; 87: 427
138. Reher P. Evidence for the use of ultrasound therapy for the management of mandibular osteoradionecrosis. Doctorate thesis, University of London, 1999
139. Theiss AM. Retrospektive Untersuchung der Wertigkeit von Unterkiefer-Rekonstruktionen nach Resektionen aufgrund infizierter Osteoradionekrosen im Mandibulabereich mit mikrovaskulär reanastomosierten Knochentransplantaten. Dissertation, Technische Universität München 2005
140. Reichart PA, Hausamen JE, Becker J, Neukam FW, Schliephake H, Schmelzeisen R. Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten. *Curriculum Chirurgie, Band II*. Berlin: Quintessenz; 2002
141. Reichart PA, Hausamen JE, Becker J, Neukam FW, Schliephake H, Schmelzeisen R. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. *Curriculum Chirurgie, Band III*. Berlin: Quintessenz; 2002
142. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients – a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 289–95
142. Reuther T, Posselt NK, Rabbels J, Kübler AC. Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Eine retrospektive Analyse der Therapieergebnisse und Überlebensraten bei neoadjuvanter, präoperativer Radiochemotherapie. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2006; 10: 18–29

143. Riley PA. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1994; 65: 27–33
144. Rodriguez R, Fontanesi J, Meyer JL, Veath J, Rounsaville M, Vogt P. Normal-tissue effects of irradiation for Kaposi's sarcoma/AIDS. In: *Radiation Tolerance of Normal Tissues*. Veath J, Meyer JL. Vol. 23. Basel: Karger; 1989: 150–9
145. Rohrer MD, Kim Y, Fayos JV. The effect of cobalt-60 irradiation on monkey mandibles. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 48: 424–40
146. Rugg T, Saunders MI, Dische S. Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. *Brit J Radiol* 1990; 63: 554–6
147. Sack H, Quast U, Stuschke M: Behandlungsplanung. In: Scherer E, Sack H. *Strahlentherapie: Radiologische Onkologie*. Springer: Berlin; 1996: 219–68
148. Sader R, Zimmermann V, Zeilhofer HF, Deppe H, Herzog M, Auberger T, Lupp P. Die Kallikreinaktivität im Speichel als möglicher Prognosefaktor bei der Osteoradionekrose des Unterkiefers. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1996; 20: 285–91
149. Santamaria E, Wei FC, Chen HC. Fibula osteoseptocutaneous flap for reconstruction of osteoradionecrosis of the mandible. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 921–9
150. Schiødt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. *Support Care Cancer* 2002; 101: 40–3
151. Schuurhuis JM, Stokman MA, Roodenburg JL, Reintsema H, Langendijk JA, Vissink A, Spijkervet FK. Efficacy of routine pre-radiation dental screening and dental follow-up in head and neck oncology patients on intermediate and late radiation effects. A retrospective evaluation. *Radiother Oncol*. 2011 Dec;101(3):403-9
152. Schwenzer N, Ehrenfeld M. Entzündungen des Knochens. In: *Allgemeine Chirurgie*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2000: 193–214
153. Schwenzer N, Ehrenfeld M. *Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde: Zahnärztliche Chirurgie*. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009
154. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B: 281–92
155. Shaha AR, Cordeiro PG, Hidalgo DA, Spiro RH, Strong EW, Zlotolow I, Huryn J, Shah JP. Resection and immediate microvascular reconstruction in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck* 1997; 19: 406–11

156. Shannon IL, Starcke EN, Wescott WB. Effect of radiotherapy on whole saliva flow. *J Dent Res* 1977; 56: 693
157. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. *BMC Cancer* 2002; 2: 37
158. Shipley WU, Tepper JE, Prout GR, Verhey LJ, Mendiondo OA, Goitein M, Koehler AM, Suit HD. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma. *JAMA* 1979; 241: 1912–5
159. Silverman JE, Weber C, Silverman S Jr, Coulthard SL, Manning MR. Zinc supplementation and taste in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. *J Oral Med* 1983; 38: 14–6
160. Silverman S Jr, Chierici G. Radiation therapy of oral carcinoma. I. Effects on oral tissues and management of the periodontium. *J Periodontol* 1965; 36: 478–84
161. Singh N, Scully C, Joyston-Bechal S. Oral complications of cancer therapies: prevention and management. *Clin Oncol* 1996; 8: 15–24
162. Stevens MR, Marx RE. Complete resolution of osteoradionecrosis with a new protocol combining hyperbaric oxygen and resection. Scientific Abstracts session 63rd Annual AAOMS Meeting 1981
163. Støre G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25: 378–84
164. Støre G, Boysen M, Skjelbred P. Mandibular osteoradionecrosis: reconstructive surgery. *Clin Otolaryngol* 2002; 27: 197–203
165. Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, Huquenin P, Grätz KW, Lütolf UM, Glanzmann C. Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 283–8
166. Studer G, Glanzmann C, Studer SP, Gratz KW, Bredell M, Locher M, Lutolf UM, Zwahlen RA. Risk-adapted dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT) *Schweiz Monatsschr Zahnmed.*2011;8:216–229.
167. Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria and end results. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1123–31
168. Teixeira W, Müller F, Vuillemin T, Meyer E. Hyperbaric oxygen in the treatment of osteoradionecrosis of the mandible. *Laryngorhinootologie* 1991; 70: 380–3

169. Thiel HJ. Die Osteoradionekrose. *Radiobiol Radiother* 1989; 30: 397–413, 493–501
170. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 1088–93
171. Titterington WP. Osteomyelitis and osteoradionecrosis of the jaws. *J Oral Med* 1971; 26: 7–16
172. Tong AC, Leung AC, Cheng JC, Sham J. Incidence of complicated healing and osteoradionecrosis following tooth extraction in patients receiving radiotherapy for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Aust Dent J* 1999; 44: 187–94
173. Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, Tucker SL, Dong L. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;8:415–420.
174. Vanderpuye V, Goldson A. Osteoradionecrosis of the mandible. *J Natl Med Assoc* 2000; 92: 579–84
175. Van der Schueren E, Van den Bogaert W, Vanuytsel L, Van Limbergen E. Radiotherapy by multiple fractions per day (MFD) in head and neck cancer: acute reactions of skin and mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 301–11
176. Van Merkesteyn JP, Bakker DJ, Borgmeijer-Hoelen AM. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible. Experience in 29 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 12–6
177. Vozenin-Brotans MC, Milliat F, Sabourin JC, de Gouville AC, François A, Lasser P, Morice P, Haie-Meder C, Lusinchi A, Antoun S, Bourhis J, Mathé D, Girinsky T, Aigueperse J. Fibrogenic signals in patients with radiation enteritis are associated with increased connective tissue growth factor expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 561–72
178. Wagner W, Kuffner HD, Hartmann U. Der bestrahlte Patient als Risikopatient bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1986; 41: 440–3
179. Wang D, Song H, Evans JA, Lang JC, Schuller DE, Weghorst CM. Mutation and downregulation of the transforming growth factor beta type 2 receptor gene in primary squamous cell carcinomas of the head and neck. *Carcinogenesis* 1997; 18: 2285–90
180. Watson WL, Scarborough JE. Osteoradionecrosis in intraoral cancer. *Am J Roentgenol* 1938; 40: 524–54
181. Weiner R. The role of transferrin and other receptors in the mechanism of GA-67 localization. *Int J Rad Appl Instrum B* 1990; 17: 141–9

182. Widmark G, Sagne S, Heikel E. Osteoradionecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18: 302–6
183. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F. UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2002
184. Wöstmann B, Rasche KR. Einfluß einer Radiotherapie auf die Überlebenszeit von Zähnen und Zahnersatz. *Zahnärztl Welt* 1995; 104: 627–33
185. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 16–21
186. Zarem HA, Carr R. Salvage of the exposed irradiated mandible. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72: 648–55

## **7.Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Jaber Hossamo, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Risikofaktoren der Entwicklung der Osteoradionekrose des Kiefers im Rahmen der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich“ 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 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) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

15.10.2014

Unterschrift



## **8.Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

**Hinweis:**

Die Ergebnisse dieser Studie wurden auf der 42. Jahrestagung des Deutsch-Österreich-Schweizer Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich, Berlin, 14.–15.11.2011, vorgestellt.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt in erster Linie meinen beiden Betreuern Prof. Dr. Dr. Bodo Hoffmeister, und OA Dr. Dr. Jan Dirk Raguse (Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum), die mich in die Wissenschaft eingeführt haben. Ihre große Hilfs- und Diskussionsbereitschaft sowie fachliche Kompetenz, gepaart mit größtem Engagement, waren für das Zustandekommen dieser Arbeit unersetzlich.

Dank gilt auch Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach und OA. Dr. Carmen Stromberger (Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum) für die hilfreiche Unterstützung bei der technischen Durchführung der Konturierung des Kieferknochens und Errechnung der Gesamtstrahlendosis und die ausgesprochen angenehme Atmosphäre bei unserer Zusammenarbeit.

Selbstverständlich möchte ich mich auch bei meinen Lehrern in meiner Fakultät für Zahnmedizin und den Zuständigen in der Tishrin-Universität (Syrien) bedanken, von der ich die finanzielle Unterstützung für die Weiterbildung und Durchführung der Doktorarbeit erhalten habe.