
Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	4
1.1 Vorüberlegungen.....	4
1.2 Aktueller Stand.....	4
1.3 Fragestellung.....	5
1.4 Kopf-Hals-Tumoren	6
1.4.1 Epidemiologie und Prognose.....	6
1.4.2 Befallsmuster.....	8
1.4.3 Symptomatik.....	8
1.4.4 Ätiologie.....	8
1.4.5 Histologie.....	10
1.4.6 Therapie.....	11
1.4.6.1 Chirurgie.....	12
1.4.6.2 Radio- und Radiochemotherapie.....	13
1.4.6.3 Supportivtherapie.....	24
1.4.7 Nebenwirkungen der Radio- und Radiochemotherapie.....	26
1.4.7.1 Nebenwirkungen der Radiotherapie.....	26
1.4.7.2 Nebenwirkungen der Radiochemotherapie.....	34
1.4.7.3 Wesentliche Einflussfaktoren.....	34
1.4.8 Xerostomie und Einfluss auf die Lebensqualität.....	36
1.4.8.1 Funktionen und Produktion des Speichels.....	36
1.4.8.2 Speicheldrüsenhypofunktion und Xerostomie.....	37
1.4.8.3 Therapiemanagement bei Patienten mit Xerostomie.....	42
1.4.9 Rehabilitation, Nachsorge und Lebensqualität.....	43
2 Material und Methodik.....	45
2.1 Aufklärung und Einschlusskriterien.....	45
2.2 Patientenkollektiv.....	45
2.2.1 Soziodemografische Daten	45
2.2.2 Tumorlokalisation und Histologie.....	46
2.2.3 Angaben zur Therapieform.....	47
2.2.3.1 Operation und Chemotherapie.....	47
2.2.3.2 Strahlentherapie.....	47
2.2.3.3 Supportivtherapie.....	51

2.2.4 Speicheldrüsenszintigrafie.....	52
2.2.4.1 Untersuchungsablauf.....	52
2.2.4.2 Auswertung.....	53
2.3 Datenerhebung und Fragebögen.....	55
2.3.1 Allgemeines.....	55
2.3.2 Validierte Elemente.....	55
2.3.2.1 EORTC QLQ-C30 und H&N35.....	55
2.3.2.2 CTC-Kriterien.....	58
2.3.2.3 Overall Xerostomia Index und Dysphagiescore.....	60
2.3.2.4 Karnofsky-Index und ECOG-Klassifikation.....	61
2.3.3 Nichtvalidierte Elemente.....	62
2.3.4 Organisatorischer Ablauf	62
2.4 Statistik.....	65
 3 Ergebnisse.....	 66
3.1 EORTC.....	66
3.1.1 Basismodul.....	66
3.1.2 Kopf-Hals-Modul.....	71
3.2 CTC-Kriterien.....	78
3.3 Overall Xerostomia Index (OXI) und Dysphagiescore.....	87
3.4 Karnofsky-Index.....	94
3.5 Ernährung und Gewicht.....	95
3.6 Einfluss der Xerostomie und Dysphagie auf die Lebensqualität.....	98
3.6.1 Einfluss der Xerostomie auf die Lebensqualität.....	98
3.6.2 Einfluss der Dysphagie auf die Lebensqualität.....	102
3.7 Einfluss des Alters auf die Lebensqualität.....	105
3.8 Einfluss des Geschlechtes auf die Lebensqualität.....	111
3.9 Einfluss einer simultanen Chemotherapie auf die Lebensqualität.....	111
3.10 Dosimetrie.....	114
3.11 Speicheldrüsenszintigrafie.....	115

4 Diskussion.....	117
4.1 Lebensqualität nach Radio- oder Radiochemotherapie.....	117
4.2 Toxizitäten und deren Einfluss auf die Lebensqualität.....	120
4.2.1 Mukositis.....	120
4.2.2 Xerostomie.....	122
4.2.3 Dysphagie.....	128
4.3 Einfluss des Alters auf die Lebensqualität.....	135
4.4 Einfluss einer simultanen Chemotherapie auf die Lebensqualität.....	138
4.5 Dosimetrie und Speicheldrüsenszintigrafie.....	140
4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	144
 5 Literaturverzeichnis.....	 147
 6 Anhang.....	 165
6.1 EORTC QLQ-C30 (version 3.0) und EORTC QLQ-H&N35.....	165
6.2 Abbildungsverzeichnis.....	169
6.3 Tabellenverzeichnis.....	170
6.4 Fragebogenverzeichnis.....	171
6.5 Abkürzungsverzeichnis.....	171
 7 Danksagung.....	 172
 8 Lebenslauf.....	 173

1 Einleitung

1.1 Vorüberlegungen

Bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region besitzt die Strahlentherapie einen hohen Stellenwert. Sie wird sowohl adjuvant - nach primärer Operation - als auch als primäre Radiotherapie oder Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Tumoren eingesetzt. Oftmals erspart sie dabei dem Patienten eine mutilierende Operation oder ermöglicht den Organerhalt wie z.B. beim Larynxkarzinom, wenn andernfalls eine Larynektomie erforderlich wäre. Ein wesentliches Ziel der Strahlentherapie sollte es sein, die Einbußen bezüglich der Lebensqualität so gering wie möglich zu halten.[100]

1.2 Aktueller Stand

Die Bedeutung der Lebensqualität nimmt vor allem bei Patienten zu, die nach Radiotherapie bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region, länger überleben. Ein maßgeblicher Faktor der Lebensqualität ist die oft schwer ausgeprägte Xerostomie [20,43]. Wijers beschrieb bei 64% der Langzeitüberlebenden nach der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren eine mäßige oder schwere Xerostomie [173]. Bei Nasopharynxkarzinomen werden im Langzeitverlauf noch ausgeprägtere Toxizitäten berichtet. Daten einer anderen Studie geben bei 66% der Patienten eine Dysphagie und in 97% der Fälle eine Xerostomie an [65]. Eine simultane Radiochemotherapie kann die Nebenwirkungen noch deutlich verstärken [28,29,85,103]. Deswegen ist es sehr wichtig, die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren möglichst individuell auf den Patienten abzustimmen und so zu versuchen, die postradiogene Xerostomie zu mindern.

Die Mundtrockenheit nach einer Strahlentherapie wird durch viele Faktoren - insbesondere durch die Strahlendosis, die die Speicheldrüsen erhalten - beeinflusst. Deswegen gewinnt neben einer strikten Zahnsanierung und einer konsequenten Mundhygiene auch die speicheldrüsenschonende Radiotherapie immer mehr an Bedeutung aufgrund der besseren Dosisverteilung zwischen Tumor und Normalgewebe und somit reduzierten Nebenwirkungen. Die Schonung der Speicheldrüsen gelingt - im Gegensatz zu einfachen Techniken mit seitlich

opponierenden Feldern - besser mit komplexen Bestrahlungstechniken in Mehrfeldtechnik, vor allem mit der IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) [20,24,27,40,41,125,143,174]. Der Hauptfokus der Arbeit liegt deshalb auf dem konsequenten Einsatz der 3D-konformierten Bestrahlung, um dadurch die Speicheldrüsen so gut wie möglich zu schonen.

Dosimetrische Studien zeigten, dass der Einsatz der IMRT bei Kopf-Hals-Tumoren die Parotiden schonen kann [13,21,24,27,41,73]. Es wurde eine mittlere Bestrahlungsdosis von ca. 26 Gy ermittelt unterhalb derer eine Erhaltung des Speichelflusses zumeist möglich ist [13,40]. Die Speichelflussrate nach IMRT scheint umgekehrt mit der mittleren Parotisdosis zu korrelieren [125]. Longitudinale kontrollierte klinische Studien zeigten klare Vorteile der Parotisschonenden IMRT bei Kopf-Hals-Tumoren vor allem was Komplikationen und verbesserte Lebensqualität betrifft [24,66,104,125].

Der Einfluss der radiogen induzierten Toxizitäten - insbesondere der Xerostomie - spielt eine wichtige Rolle bei der Betrachtung der Lebensqualität. In dieser Arbeit wurden dabei verschiedene Parameter, teils objektiver, teils subjektiver Natur, mehrfach über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten nach Beendigung der Radiotherapie bestimmt und mit dosimetrischen Kennwerten in Beziehung gesetzt. Dieses Studiendesign wird im nachfolgenden Material- und Methodikteil genauer beschrieben.

1.3 Fragestellung

Welchen Einfluss haben die durch Bestrahlung der Kopf-Hals-Region induzierten Toxizitäten (insbesondere die Xerostomie und die Dysphagie) auf die Lebensqualität und welche Rolle spielen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Gabe einer simultanen Chemotherapie bei der Betrachtung der Lebensqualität?

1.4 Kopf-Hals-Tumoren

1.4.1 Epidemiologie und Prognose

Karzinome der Kopf-Hals-Region (HNSCC) sind maligne epitheliale Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes (Nas-, Oro-, Hypopharynx, Larynx, Mundhöhle). Sie stellen weltweit über 5% der soliden Tumoren dar. In der Liste der malignen Erkrankungen liegen Kopf-Hals-Tumoren bei Männern bei ca. 5%, bei Frauen bei ca. 1-2% und somit deutlich seltener. Insgesamt lässt sich eine sinkende Tendenz des Auftretens der HNSCC erkennen, jedoch zeigt sich ein Anstieg der Oropharynx Tumore und ein steigendes Vorkommen bei Frauen. Die gesamte Inzidenz liegt ca. bei 10,3/100.000 Einwohner/Jahr. In der Auflistung des Robert-Koch-Institutes von 2004 ergaben sich für Deutschland 12.000 Fälle/Jahr (häufigste Lokalisation Mundhöhle), weltweit ca. 650.000/Jahr. Bezogen auf Tumore der Mundhöhle und des Rachens (inkl. Lippe, Zunge, Mundboden, Gaumen und Speicheldrüsen) liegt die Inzidenz bei Männern bei 17,4 bei Frauen bei 4,7/100.000/Jahr. Weniger häufig sind Kehlkopftumore (Männer 6,0, Frauen 0,9/100.000/Jahr). Der Altersgipfel der HNSCC liegt im Mittel zwischen 55 und 65 Jahren. Die Verteilung des Auftretens in der verschiedenen Erdteilen ist sehr unterschiedlich. Die höchste Inzidenz weltweit findet man in Asien. Dies lässt sich vor allem durch eine häufige Kombination mit einer EBV-Infektion erklären (siehe unten). Das Vorkommen des Nasopharynxkarzinoms liegt in Westeuropa und Nordamerika bei ca. 1/100.000 Einwohner/Jahr, in bestimmten Regionen (z.B. Südchina) bei ca. 80/100.000 Einwohner/Jahr (sog. endemisches Nasopharynxkarzinom). Bei dem Subtyp des undifferenzierten Karzinoms spielen vor allem EBV-Infektionen eine Rolle. Im Gegensatz zu den anderen Kopf-Hals-Tumoren ist das Nasopharynxkarzinom nicht mit Rauchen und Alkohol assoziiert. Vor allem beim Nasopharynxkarzinom spielt die durch die anatomische Lage bedingte mögliche Ausbreitung mit Hirnnerveninvasion oder intrakraniell Wachstum bezogen auf die Prognose eine entscheidende Rolle. [6,51,61,74,78,157,162]

Typisch für Kopf-Hals-Tumore ist das gehäufte Auftreten in unteren sozialen Schichten. Des Weiteren findet man bei positivem Alkohol- oder Nikotinabusus eine Assoziation mit anderen Malignomen des Aerodigestivtraktes. Dies wird als Feldkanzerisierung bezeichnet. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches haben ein 5-14% erhöhtes Risiko an einem Plattenepithel-Zweitkarzinom der Speiseröhre oder der Bronchen zu erkranken. Aus diesem Grund sind endo- und bronchoskopische Überwachungsmethoden, die bereits in wenigen Zentren erfolgen, sinnvoll um Zweittumore frühzeitig erkennen und kurativ behandeln zu können. Umgekehrt tragen auch Patienten mit einem behandelten Plattenepithelkarzinom der Lunge oder Speiseröhre ein Risiko von 10% Zweitteoplasien im Kopf-Hals-Bereich zu entwickeln. Wichtig ist hierbei eine interdisziplinäre Betreuung und Überwachung. [144]

Abhängig von Tumorlokalisation, Histologie, Allgemeinzustand des Patienten und weiteren Begleiterkrankungen (v.a. des Herz-Kreislaufsystems und der Lunge) setzt sich die Prognose zusammen. Es zeigt sich hinsichtlich des Geschlechtes bei Frauen häufig eine bessere Überlebensrate als bei Männern. Zusätzlich konnte man genetische Faktoren identifizieren, die sich auf die Prognose auswirken, wie z. B. p53-Mutationen, EGFR und zellkinetische Prozesse. So können z.B. MDM2 SNP 309 und p53 codon 72 SNP sehr hilfreiche Faktoren sein, um eine Vorhersage bezüglich des Outcomes bei adjuvanter RT treffen zu können. [61,78,162,166]

Seit den letzten 50 Jahren lässt sich eine deutliche Steigerung der Fünf-Jahres-Gesamtüberlebenszeit verzeichnen. Bei frühen Tumorstadien ist es meist möglich, eine Heilung zu erreichen. Auch bei höhergradigen Tumoren liegen die Heilungsraten durch eine aggressive Kombinationstherapie (in Verbindung mit Chemotherapie) relativ hoch. Die Prognose ist vor allem abhängig von zervikalen Lymphknotenmetastasen. Die mittlere relative Fünf-Jahres-Überlebensrate aller Stadien bei Kehlkopftumoren liegt bei Männern bei ca. 60%, bei Frauen bei ca. 65%. Seit den 80er Jahren zeigt sich bei den Larynxkarzinomen ein leichter Abfall der Überlebensrate. Derzeitig ist es jedoch noch strittig, ob dies in Zusammenhang mit der organerhaltenden Therapie steht. [19,63] Bezogen auf Mundhöhle und Rachen liegen die Werte etwas niedriger (Männer 46%, Frauen 60%) [157].

1.4.2 Befallsmuster

Die Tumoren der Kopf-Hals-Region weisen sowohl ein aggressives lokales Wachstumsverhalten mit Invasion in die Umgebung (einschließlich Gefäße, Nerven und Knochen) als auch eine frühe lymphogene Ausbreitung in die primären Lymphknotenstationen (zervikal und supraclavikulär) des Halses auf. Eine Fernmetastasierung erfolgt selten und erst in fortgeschrittenen Stadien. 44% der Tumoren treten in der Mundhöhle auf, 31% im Larynx- und 25% im Pharynxbereich. [157]

1.4.3 Symptomatik

Kopf-Hals-Tumore können sich durch Heiserkeit, Fremdkörpergefühl, Schluckstörungen oder Luftnot äußern. Eine schmerzlose Halslymphknotenschwellung ist meist die typisch Erstsymptomatik der Oro- und Hypopharynxkarzinome. Die meisten Patienten stellen sich jedoch erst in fortgeschrittenen Stadien bei einem Arzt vor. Gründe hierfür mögen auch in der durch Alkohol- und Tabakabusus bzw. schlechter Mundhygiene erhöhten Indolenz der Patienten liegen. [157]

1.4.4 Ätiologie

Es handelt sich um eine multifaktorielle Karzinogenese. Das Grundprinzip bei der Entstehung ist die Wirkung von Onkogenen bzw. deren fehlende Kontrolle. Risikofaktoren sind insbesondere Alkohol, Tabak, mangelnde Mundhygiene und diätische Faktoren.

Ca. 80% der Patienten sind starke Raucher. Abhängig von der Tabakmenge ist das Risiko gegenüber Nichtrauchern ca. um den Faktor 3-6 erhöht. Alkohol konnte dagegen als alleiniger Faktor bisher nicht nachgewiesen werden. Gleichzeitiger Genuss von Nikotin und Alkohol jedoch erhöht den Faktor nochmals um 2,5. Ein Grund hierfür ist die durch Alkoholabusus erhöhte Permeabilität der Mundschleimhaut für tabakassoziierte Substanzen.

Auch kanzerogene Chemikalien wie Metallstäube bei Maschinenarbeitern, chrom- und nickelhaltige Farben bzw. Lacke oder eine berufliche Exposition mit Asbest können eine Tumorentstehung (hier vor allem des Nasopharynxkarzinoms) bedingen. Das Nasopharynxkarzinom gilt in Deutschland als anerkannte Berufskrankheit, wenn ein Zusammenhang mit Asbestarbeiten bestanden hat.

Weitere Risikofaktoren sind UV- und radioaktive Strahlen, ein geschwächtes Immunsystem (z.B. bei HIV, CMV) und Virusinfektionen (z.B. EBV – v.a. In Asien, HPV). Der HPV-Virus kann nicht nur eine Transformation und Immortalisation epithelialer Zellen der Cervix, sondern auch jener der Mundhöhle zur Folge haben. Das Oropharynxkarzinom ist signifikant mit einer oralen HPV16-Infektion assoziiert, die sowohl mit als auch ohne Tabak- und Alkoholabusus vorkommt. Auch besteht ein Zusammenhang mit orogenitalen Sexualpraktiken. Es konnte sowohl in Plattenepithelkarzinomen der Zunge, des Mundbodens, der Tonsillen als auch in verrukösen Karzinomen des Larynx HPV-DNA nachgewiesen werden.

Außerdem können chronisch mechanische Traumen (z.B. scharfkantige Füllungen oder schlecht passende Prothesen) ursächlich für die Tumorentstehung sein.

Präkanzerosen sind insbesondere Leukoplakien, Erythroplakien, Hyperplasien und Dysplasien als mögliche Folgen einer Hyperplasie. Problematisch ist die Vorsorge in Deutschland vor allem bezüglich des Mundhöhlenkarzinoms, da sie nicht gesetzlich verankert ist und in ihrer Bedeutung im Vergleich zu anderen Disziplinen (z.B. Gynäkologie und Urologie) sehr gering eingeschätzt wird. Nur ca. 50% der Tumorleiden bei Mundhöhlenkarzinomen wurden von Zahnärzten entdeckt. Wichtig wäre in diesem Zusammenhang auch eine regelmäßige Kontrolle durch den Hausarzt, da dieser häufiger Kontakt zu den Patienten hat. Bei einer Mundschleimhautveränderung, die trotz Behandlungsmaßnahmen länger als 14 Tage besteht, sollte eine Probeexzision oder eine Überweisung zur genaueren Abklärung erfolgen. [61,157,162]

1.4.5 Histologie

Den größten Anteil (95%) der Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes bilden die Plattenepithelkarzinome. Die Graduierung erfolgt anhand ihrer Differenzierung (G1 = gut, G2 = mäßig, G3 = schlecht). Die restlichen 5% verteilen sich auf verruköse Karzinome, Adenokarzinome (zumeist ausgehend von den Speicheldrüsen), maligne Lymphome, Mischtumore mit epithelialen und mesenchymalen Komponenten, Sarkome, Melanome und Rhabdomyome.

Im Bereich des Nasopharynx erfolgt zwischen den epithelialen Karzinomen eine Unterteilung in drei Gruppen: verhornende Plattenepithelkarzinome, nichtverhornende Karzinome und undifferenzierte Karzinome. Letztere weisen häufig ein lymphoides Stroma auf, weswegen sie auch als lymphoepitheliale Karzinome (sog. Schmincke-Tumor) bezeichnet werden.

Die Histologie wird unterteilt in eine endophytisch und eine exophytisch wachsende Form (verruköses Aussehen, langsames Wachstum, spätere Metastasierung). Zu 99% tritt die als induriertes Ulkus erscheinende Form des endophytischen Wachstums auf. [61,78,162]

1.4.6 Therapie

Die jeweilige Lokalisation des Tumors bestimmt die individuelle Therapieplanung aufgrund der jeweils zu schonenden Strukturen.

Bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren spielt die interdisziplinäre Zusammenarbeit, vor allem zwischen Internisten, Chirurgen und Strahlentherapeuten, eine große Rolle. Die onkologische Strahlentherapie wird bei Kopf-Hals-Tumoren mit verschiedenen Zielen eingesetzt: kurativ (primär oder adjuvant) oder palliativ, wobei der Therapieansatz meist kurativ erfolgt. Auch der Kombination mit einer Chemotherapie kommt eine wichtige Bedeutung zu. Tumorausdehnung, Histologie, Lokalisation und Allgemeinzustand des Patienten bestimmen dabei die individuelle Therapiegestaltung.

Die Therapie und speziell die Bestrahlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ist eine der Behandlungen mit starker Toxizität. Aus diesem Grund ist es vor allem hier notwendig, die Behandlung individuell auf den Patienten abzustimmen und so die Lebensqualität des Patienten zu optimieren bzw. zu erhalten. Ein Baustein in diesem Therapiekonzept ist die Anwendung der IMRT, um z.B. durch die Aussparung der Speicheldrüsen die Xerostomie und andere chronische Nebenwirkungen zu minimieren.

Die drei großen Therapieprinzipien in der Behandlung von Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches sind die Chirurgie, die Strahlentherapie und die Chemotherapie. Je nach TNM-Klassifikation und Allgemeinzustand des Patienten können diese einzeln oder auch in Kombination angewendet werden. Dies bestimmt weitgehend auch den Therapieansatz.

Bei kurativem Therapieansatz wird die Heilung des Patienten angestrebt, bei palliativem steht vor allem eine Symptomverbesserung und Aufrechterhaltung der Lebensqualität im Vordergrund. Die chirurgische Therapie alleine oder in Kombination mit Radio- und/oder Chemotherapie wird insbesondere bei kurativem Ziel angestrebt, während im Falle einer palliativen Zielsetzung besonders den nicht-chirurgischen Disziplinen eine größere Bedeutung zukommt. Die chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung ist vor allem in den Fällen die Methode der Wahl, in denen noch keine Lymphknotenmetastasen vorliegen, wobei die Effizienz

gleichwertig ist. Neoadjuvante oder adjuvante simultane oder sequentielle Radiochemotherapie finden Anwendung bei fortgeschrittenerem Tumorleiden oder Lymphknotenmetastasen.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate z.B. bei Mundhöhlenkarzinomen beträgt im Durchschnitt ca. 56% und hat sich, trotz der Fortschritte, die auf jedem einzelnen der Gebiete gemacht worden sind, in den letzten Jahren nicht verbessert. Wichtig - vor allem bezüglich des kosmetischen Aspekts - sind funktionserhaltende Operationsmethoden und eine primäre Radio- bzw. Radiochemotherapie.

Zielsetzung der kurativen Behandlung ist die Verbesserung der Prognose bei Erhaltung oder Steigerung der bestehenden Lebensqualität. Wichtig vor jeder Art der Tumorthherapie ist eine Gebissanierung, vor allem vor einer geplanten Radiotherapie, da ansonsten das Risiko dieser Therapie besonders durch Radioosteonekrosen signifikant erhöht wird. [61,162]

1.4.6.1 Chirurgie

Operable Tumoren - mit Ausnahme der Nasopharynxkarzinome - sollten in aller Regel primär chirurgisch behandelt werden. Derzeit steht bei den chirurgischen Verfahren die funktionelle transorale endoskopische Laserchirurgie an erster Stelle. Es wurden gleich gute onkologische Ergebnisse wie bei der organerhaltenden klassischen (offenen) Teilresektion erzielt. Durch organerhaltende Techniken lassen sich - abhängig von der Infiltration von Nachbarstrukturen und der optischen Einstellbarkeit des Tumors - Schluck- und Atemwegsfunktionen weitgehend erhalten. Zusätzlich zur Tumorresektion erfolgt häufig eine Entfernung der regionalen Lymphknoten. Sind die Tumoren lokal oder regionär fortgeschritten, schließt sich an die Operation eine adjuvante Radiatio an.

Bei operablen fortgeschrittenen Tumoren besteht ebenfalls die Therapieoption der primären Chirurgie, wobei hier eine genaue histopathologische Aufarbeitung, eine genaue Kenntnis der Resektionsgrenzen und des Lymphknoten-Status von entscheidender Bedeutung ist. Zwar wird die Larynektomie zunehmend von organerhaltenden Protokollen abgelöst, jedoch behält auch die Primär- und Rezidivchirurgie ihren Stellenwert aufgrund verbesserter Möglichkeiten der Stimmrehabilitation mittels Stimmprothesen. Die Komplikationsrate der post-

primären Chirurgie ist sehr von der durch die Induktionsprotokolle induzierten Spättoxizität abhängig. Im Falle von Rezidiven hängt die Behandlung ab von der Primärtherapie. [51,61,78,157]

Auf chirurgische Rekonstruktionsmöglichkeiten soll hier nicht weiter eingegangen werden.

1.4.6.2 Radio- und Radiochemotherapie

Allgemeines zu Radiotherapie

Die Tumorchirurgie stellt nach wie vor die bestmögliche kurative Behandlungsmethode für Tumore der Kopf-Hals-Region dar. Bei sehr großen Tumervolumina kann jedoch eine Operation unmöglich werden. Die Radiotherapie gilt als die gebräuchlichste Therapieform bei primär inoperablen Kopf-Hals-Tumoren. [28]

Im Vergleich mit den chirurgischen Therapieprinzipien, die sich seit über 100 Jahren an spezielle Richtlinien halten, gibt es bei Kopf-Hals-Tumoren seitens der Strahlentherapie noch keine Einheitlichkeit z.B. bezüglich des Applikationszeitpunktes (prä-, intra- oder postoperative Bestrahlung) an verschiedenen Zentren. Die Zerstörung des Tumorgewebes und die soweit mögliche Erhaltung gesunden Gewebes sind dabei als Ziel der Radiotherapie definiert. Die Strahlensensibilität von Zellen ist abhängig von ihrer Teilungsrate. Sich schnell teilende Zellen weisen eine höhere Sensibilität auf als Zellen mit langsamerer Teilungsrate.

In der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren werden e-Strahlen (Elektronen, die in einem Linear- oder Kreisbeschleuniger energetisch potenter werden), γ -Strahlen (hier dient Kobalt 60 als Strahlenquelle) oder ultraharte Röntgenbremsstrahlen eingesetzt. Würde man das Tumorgewebe durch eine einzelne sehr hohe Strahlendosis zerstören, hätte dies eine enorme Schädigung des umliegenden gesunden Gewebes zu Folge. Aus diesem Grund wird die benötigte Gesamtdosis über einen bestimmten Zeitraum - in Einzeldosen fraktioniert - appliziert. Hierdurch wird es dem gesunden Gewebe ermöglicht, sich durch Reparationsvorgänge zu regenerieren. Dieser Zeitraum richtet sich insbesondere nach der

Tumorzellproliferation. Dabei müssen Therapiedauer, Anzahl der Fraktionen und Gesamtdosis aufeinander abgestimmt werden. [28,61,135]

Die Fraktionierung lässt sich unterteilen in eine konventionelle, eine akzelerierte und eine hyper- bzw- hypofraktionierte Bestrahlung. Die konventionelle Bestrahlung beinhaltet eine Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy, die jeweils 5 mal pro Woche bis zu einer Gesamtherddosis von ca. 60-70 Gy appliziert wird. Bei der akzelerierten Fraktionierung erfolgt eine Erhöhung der täglichen Gesamtbestrahlungsdosis auf 3,2 Gy ohne eine Erhöhung der Einzeldosis. Dies kann durch unterschiedliche Schemata erreicht werden. Bei der hyperfraktionierten Bestrahlung werden eine erhöhte Anzahl an Einzelfraktionen pro Tag mit deutlich geringerer Einzeldosis verabreicht, während bei der hypofraktionierten Bestrahlung die Anzahl der Einzelfraktionen durch eine Erhöhung der Einzeldosis auf über 2 Gy reduziert wird. [61,79]

Bestrahlungstechnik

Bezüglich der Bestrahlungstechnik kommen derzeit vor allem 3D-geplante konformale Photonenbestrahlungen zum Einsatz, besonders die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT).

Durch die intensitätsmodulierte Radiotherapie ist es möglich anstatt eines homogenen einen abgestuften Strahlenfluss zu erzeugen, der durch Aufsummierung von bis zu hundert Einzelfeldern mit jeweils konstanten Strahlenintensitäten erreicht wird. So können Risikostrukturen, die innerhalb des Bestrahlungsfeldes liegen, durch eine Dosisreduktion geschont werden. Die im Zielvolumen geforderte homogene Dosisverteilung kann somit durch die Überlagerung der inhomogenen Einzelfelder verabreicht werden. Deshalb können außerhalb des Zielvolumens Hochdosisbereiche vermieden werden und gleichzeitig muss keine Dosisreduktion innerhalb des Zielvolumens hingenommen werden.

Technische Grundlagen: Im Vordergrund der IMRT stehen die zuverlässige Applikation der vielen einzelnen Bestrahlungsfelder und die Bestimmung der individuellen Intensitätsamplituden. Das Standardverfahren der IMRT geschieht mit Multileaf-Kollimatoren, wobei elektronisch gesteuerte Vielfachlammellenblenden zur

Formung des Profils der Intensitäten von Photonenstrahlen verwendet werden. Die Intensitätsmodulation wird durch eine Variation der Strahlenexpositionsdauer erreicht.

Klinisch Anwendung der IMRT: Die Anwendung der IMRT wird in den Bereichen besonders angestrebt, in denen durch die weitestgehende Schonung der Risikostrukturen eine Verbesserung der klinischen Resultate zu erwarten ist, so zum Beispiel beim Prostatakarzinom, Tumoren der Schädelbasis und Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.

Im Folgenden soll nun vor allem die klinische Anwendung bei Kopf-Hals-Tumoren vertieft werden. Aufgrund der - bedingt durch die Größe des Zielvolumens - meist hohen erforderlichen Gesamtdosis und der engen Lagebeziehungen müssen die Patienten häufig mit erheblichen Nebenwirkungen rechnen. Diese entstehen dadurch, dass Risikoorgane, wie z.B. Sehnerven, Temporallappen, Innen- und Mittelohr, aber vor allem auch die Ohrspeicheldrüsen im Bestrahlungsgebiet liegen. Infolge ergibt sich eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten. Bei konventionellen Methoden wird die mögliche maximale Gesamtdosis auch durch Risikostrukturen wie z.B. den Hirnstamm und das Rückenmark limitiert. Die IMRT bietet also den Vorteil - bei erforderlicher Dosis - im Zielvolumen zusätzlich eine Dosisreduktion an Risikoorganen zu erreichen. Darüber hinaus kann ein Feldanschluss mit Elektronenfeldern für die hinteren Halslymphknoten vermieden werden, der zu einer inhomogenen Dosisverteilung innerhalb rezidivgefährdeter Bereiche führen kann. Durch Studien belegt scheint es sinnvoll die IMRT dann einzusetzen, wenn Schädelbasis oder Parotiden im Bestrahlungsfeld, z.B. auch bei Nasopharynxkarzinom oder Karzinom der Nasennebenhöhlen, liegen. Zumeist ist eine alleinige Computertomografie ausreichend. Eventuell kann zusätzlich zur Definition des Primärtumors eine Magnetresonanztomografie sinnvoll sein.

Schonung der Parotiden: Durch die IMRT ist es möglich an den Ohrspeicheldrüsen, eine gezielte Dosisreduktion zu erreichen. Nach Eisbruch entsteht ab einer medianen Dosis von 26 Gy ein irreversibler Funktionsverlust der Parotiden. Bei einer Dosisapplikation von 17-26 Gy wird meist die prätherapeutische Speichelproduktion nach einem Jahr wieder erreicht. [38,41] Studien zeigen, dass eine Schonung der Ohrspeicheldrüse bei sorgfältig rekrutierten Patienten durchaus sinnvoll ist und einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität hat.

Simultan integrierter Boost: Ein Vorteil der IMRT liegt darin, dass der Bestrahlungsplan anders als bei konventioneller Bestrahlung - aufgrund von Risikostrukturen wie z.B. dem Myelon - während der Therapie nicht modifiziert werden muss. Die Folge ist jedoch, dass unterschiedliche Bereiche des Zielvolumens mit unterschiedlichen Einzeldosen bestrahlt werden. So werden - bei einer Dosis von 1,8-2Gy auf den makroskopischen Tumor - Bereiche mit kleinerem Risiko, mit einer Dosis die unterhalb 1,6 Gy liegt, bestrahlt. Dies lässt sich mit dem Konzept lösen, dem makroskopischen Zielvolumen einen zusätzlichen Boost mit erhöhten Einzeldosen von 2,4-2,6 Gy zu verabreichen. Probleme zeigen sich jedoch sobald intakte Schleimhaut oder periphere Nerven im Bestrahlungsgebiet liegen. Daher bleibt die Anwendung zumeist auf klar definierte prospektive Studien begrenzt.

Nachteile der IMRT:

Dosisinhomogenitäten im Zielvolumen: Durch die Dosisreduktion von Risikostrukturen entsteht im Zielvolumen eine Dosisinhomogenität, die durch die Überlagerung der vielen Einzelfelder ausgeglichen werden kann. Trotzdem lassen sich Dosisinhomogenitäten im Gegensatz zur konventionellen Bestrahlung, bei der im Zielvolumen höhere Dosisinhomogenität erreicht werden kann, nicht ganz vermeiden. Bisher liegen jedoch keine Erfahrungen auf den Einfluss der Tumorkontrolle oder das Auftreten von Spätkomplikationen vor. Deswegen muss bei der Planung versucht werden, Dosisinhomogenitäten durch Wahl der Intensitäten möglichst zu vermeiden.

Erhöhung der integralen Dosis im Normalgewebe: Bei der IMRT unterscheidet sich die Belastung des Normalgewebes von der bei konventioneller Therapie. Zwar werden bei der IMRT Hochdosisbereiche vermieden, gleichzeitig erfährt aber ein größerer Teil des Körpers niedrigere Dosen vor allem durch die größere Anzahl an Einstrahlrichtungen. Auch hier gibt es keine Daten bezüglich Nebenwirkungen durch die großvolumige Applikation von niedriger Dosis (Risiko für Zweitneoplasien). Wichtig ist dies bei adjuvanter Bestrahlung von Tumoren mit guter Prognose oder Neoplasien bei Kindern. Aus diesem Grund ist vor allem nach IMRT-Bestrahlung auf eine lückenlose Nachsorge bezüglich Zweittumoren zu achten.

Erhöhung der Bestrahlungszeit: Die Zeitdauer der einzelnen Dosisapplikation erhöht sich auf ca. 20 min. Dies spielt sowohl eine wirtschaftliche Rolle, als auch bei der Bestrahlung von Kindern und in der Palliativtherapie.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ziele der IMRT in der Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und der Verringerung des Risikos für Spätkomplikationen liegen. Im Moment spielen die hohen Kosten der IMRT im Vergleich zu konventioneller Bestrahlungsmethodik eine wichtige Rolle. Zurzeit unterliegt die IMRT noch einer strengen Indikationsstellung und ist vor allem dann einzusetzen, wenn mit konventioneller Bestrahlung keine befriedigende Dosisverteilung erreicht werden kann oder durch IMRT ein besseres klinisches Outcome zu erwarten ist. [77,161]

Bestrahlungsindikation

Die Therapieentscheidung inoperabler fortgeschrittener Tumoren erfolgt interdisziplinär. In der Entscheidung spielen nicht nur die Tumorlokalisation und -ausdehnung, sondern auch der Allgemeinzustand des Patienten und der Tabak- und Alkoholkonsum eine wichtige Rolle.

Eine primäre Radiochemotherapie bietet eine hohe kurative Ansprechrate. Entscheidend bei diesem Therapiekonzept ist eine enge Zusammenarbeit der einzelnen Fachrichtungen (HNO, Strahlentherapie, Onkologie, Gastroenterologie, Zahnheilkunde und Psychologie) aufgrund verstärkter therapieinduzierter Nebenwirkungen, die durch einen fortbestehenden Alkohol- und Tabakkonsum noch weiter verstärkt werden.

Kurative primäre Radio- oder Radiochemotherapie:

Eine primäre Bestrahlung oder eine primäre Radiochemotherapie wird bei inoperablen Tumoren eingesetzt. Bei dieser Therapie wird die Gesamtherddosis im Bereich des Tumors und der befallenen Lymphknoten auf 70-72 Gy angehoben und evtl. zusätzlich eine Chemotherapie verabreicht.

Postoperative adjuvante Radio – oder Radiochemotherapie:

Indikationen für eine postoperative adjuvante Radiotherapie sind engangliegende oder positive Schnittränder (R1), perineurale Tumorausbreitung, Lymphgefäßinvasion (L1), pT3/4 Tumore, ≥ 2 Lymphknotenmetastasen oder extrakapsuläres Wachstum, Größe eines Lymphknotens > 3 cm oder ein Tumor, der direkt an einem angrenzenden Knochen anliegt. Der Beginn der Radiotherapie sollte nicht später als vier Wochen nach der Operation liegen und 11 Wochen postoperativ nach der Operation abgeschlossen sein, da sich die Ergebnisse ansonsten signifikant verschlechtern. Wichtig ist eine zuvor abgeschlossene Zahnsanierung.

Bessere Ergebnisse für fortgeschrittenen Tumoren (T3-4, N2-3) wurden durch eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin erreicht. Empfehlenswert ist die simultane Radiochemotherapie auch bei R1-Situationen.

Bei Hypopharynxkarzinomen ist stadienunspezifisch eine adjuvante Strahlentherapie indiziert, da diese wegen fehlender Beschwerden zumeist erst in einem späteren Tumorstadium entdeckt werden.

Die adjuvante Radiotherapie (RT) wird bei operierten Patienten mit positiven Lymphknoten standardmäßig eingesetzt. Der Einfluss der RT auf das Überleben für die einzelnen Untergruppen der Lymphknoten-Stadien der HNSCC ist noch nicht klar gezeigt worden. Kao et al. [76] konnten in einer großen populationsbasierten Studie zeigen, dass die adjuvante Radiotherapie signifikante Verbesserungen des Gesamtüberlebens für die Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bei Kopf-Hals-Tumoren bringt. Alle LK-Stadien (auch N1) scheinen von einer adjuvanten RT zu profitieren.

Bei Kontraindikationen oder Ablehnung einer Chemotherapie ist die alleinige Radiotherapie die Therapieoption. Hyperfraktionierte Therapieschema erzielen hierbei um 10-15% höhere Remissionen. Eine zeitliche Unterbrechung der Radiotherapie verschlechtert die Tumorremission und somit die Prognose.

Liegt bereits eine Fernmetastasierung vor, so sollte eine individuelle symptomorientierte Therapie erfolgen, wie z.B. eine palliative Chemotherapie oder eine lokale Strahlentherapie von Primärtumor oder Metastasen. [78,157]

Radiochemotherapie

Die vermehrte Anwendung der Radiochemotherapie und die interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Onkologie haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass sich die Überlebenszeiten vieler Tumorpatienten gebessert haben. Durch die Kombination der Bestrahlung mit der Chemotherapie ist es auch möglich, Mikrometastasen frühzeitig zu behandeln.

Als verwendete Chemotherapeutika bei der neoadjuvanten und primären Radiochemotherapie haben sich in den letzten Jahren Platinpräparate und 5-Fluouracil durchgesetzt. Die Rate der Lokalrezidive konnte durch diese Therapiemodalität zwar deutlich gesenkt werden, jedoch stellen die Verhinderung der Fernmetastasen und die Reduktion der Toxizität weiterhin ein Problem dar.

In Studien zeigte sich eine hohe Ansprechrate unter der Verwendung von neuen Zytokinen und monoklonalen Antikörpern (z.B. Cetuximab) im Rahmen der primären Radiochemotherapie, jedoch gibt es bisweilen noch keinen endgültigen randomisierten Vergleich zu Cisplatin.

Die Kombination der beiden Methoden kann sowohl simultan als auch sequentiell erfolgen. Bei der simultanen Behandlung nutzt man das Prinzip der Idiotoxie. Beide Substanzen wirken im selben Zielvolumen, was zu einer optimierten Antitumorstärke führt. Will man eine Wirkung an unterschiedlichen Orten wie z.B. bei der Bestrahlung eines umschriebenen Zielvolumens nach systemischer Chemotherapie eines malignen Lymphoms erreichen, wählt man den sequentiellen Einsatz. Beide Ansätze können jedoch auch kombiniert Bestandteile einer Behandlung darstellen. Wichtig ist bei der Kombination von Radio- und Chemotherapie darauf zu achten, dass die Toxizitäten der jeweils einzelnen Substanzen sich nicht überlappen („independent toxicity“). Hierbei kommen vor allem neuere Bestrahlungsmethoden wie die IMRT als auch spezifischer wirkende Zytostatika zum Einsatz um gesundes Gewebe möglichst zu schützen. Durch viele Chemotherapeutika in Kombination mit Bestrahlung wird ein sogenannter

überadditiver Effekt, also ein Effekt der größer ist als die Summe der Effekte der beiden Einzelmodalitäten, beobachtet. Das bedeutet, dass durch den Einsatz von Zytostatika das Ansprechen des Tumors auf die Bestrahlung verbessert wird. Für diesen Effekt wird auch der Begriff Radiosensitizer verwendet.

Durch eine Reihe von Zytostatika kann es zu einer Inhibierung der Reparatur subletaler DNA-Schäden kommen, die durch Strahlentherapie entstehen. Somit kann auch eine Strahlenresistenzentwicklung vermieden werden. Ein Beispiel hierfür ist Cisplatin.

Die Bestrahlung greift vor allem in der Mitose-Phase in den Zellzyklus ein. Auch der Effekt einiger Zytostatika kann zellzyklusabhängig sein. So kann man durch die Gabe einiger Chemotherapeutika erreichen, dass ein Teil der Zellen teilsynchronisiert und somit angreifbarer für Strahlen wird. Außerdem können Zellen die sich in der G₀-Phase des Zellzyklusses befinden durch Bestrahlung wieder in den Zellzyklus eintreten und sind somit empfindlicher für eine zykluspezifische Chemotherapie (z.B. 5-Fluoracil).

Bei diesen beiden genannten Mechanismen ist die Grundvoraussetzung selbstverständlich der simultane Einsatz der Radio- und Chemotherapie.

Man konnte beobachten, dass es sowohl während einer Chemotherapie als auch während einer Bestrahlung im Gegensatz zu einem unbehandelten Tumor stets zu einer erhöhten Zellproliferationsrate (akzelerierte Repopulation) kommt. Dieser Effekt wirkt sich günstig auf Normalgewebe aus, kann jedoch z.B. bei fraktionierter Bestrahlung zu einer Resistenzentwicklung führen. Durch die Kombination aus Radio- und Chemotherapie kann dieser Effekt verringert werden. Dies wirkt sich jedoch auch auf das gesunde Gewebe aus und führt häufig zu einer Verstärkung der Akuttoxizität vor allem an schnell wachsendem Normalgewebe (z.B. Mukositis). Auch kann sich eine durch vorgeschaltete Induktionschemotherapie ausgelöste Repopulierung ungünstig auf die anschließende Strahlentherapie auswirken, was derzeit noch in Studien diskutiert wird.

Hypoxie fördert das aggressivere Verhalten eines Tumors. Gleichzeitig sind Gebiete, die mangelversorgt an Sauerstoff sind, weniger empfindlich für Strahlen- und auch Chemotherapie. Durch die Kombination verschiedener Chemotherapeutika mit der Bestrahlung lässt sich eine Reduktion der Hypoxie erreichen. Einige Zytostatika wirken besonders gut unter Hypoxiebedingungen, wie z.B. Mitomycin C oder Cisplatin.

In manchen Fällen kann es nützlich sein, zunächst eine Chemotherapie zu Verkleinerung des Tumors durchzuführen („debulking“). Man konnte zeigen, dass ein Tumor mit abnehmender Größe unter Therapie immer stärker auf Radio- bzw. Chemotherapie anspricht. Dies hängt damit zusammen, dass das Stroma des Tumors relativ an Masse gewinnt und damit auch eine relative Zunahme der Blutgefäße erfährt. Zum einen wird hierdurch die Hypoxie reduziert und folglich das Ansprechen der Radiotherapie erhöht, zum anderen verbessert sich wohl die Penetration der Chemotherapie und führt somit zur besseren Anflutung im Tumor. Durch die Verkleinerung des Tumors lassen sich auch die nötigen Bestrahlungsfelder bzw. die notwendige Strahlendosis und somit auch Nebenwirkungen reduzieren. [62,78,157,162]

Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Eine Chemotherapie kann sowohl bei kurativer als auch palliativer Zielsetzung in Kombination mit der Bestrahlung zum Einsatz kommen. In der palliativen Behandlung stellt die Chemotherapie den wichtigsten Bestandteil dar (z.B. 5-Fluouracil).

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass bezüglich des Überlebens und der lokalen Tumorkontrolle eine kombinierte Radiochemotherapie besser ist, als die alleinige Bestrahlung und dass gleichzeitig die chronischen Nebenwirkungen nicht häufiger auftreten. Vor allem die akuten Nebenwirkungen bzw. Superinfektionen, z.B. durch Candida, sind jedoch bei einer Kombinationstherapie aus Radiatio und Chemotherapie stärker ausgeprägt. [9,15,29,61,129]

Es existieren verschiedenen Regime für die simultane Chemotherapie, die auf der Verwendung von Kombinationen aus 5-Fluouracil, Cisplatin, Carboplatin, Bleomycin, Mitomycin C und Taxan-basierten Chemotherapeutika beruhen [28].

Im Folgenden soll auf die Einzelsubstanzen genauer eingegangen werden, die auch in der Studie zur Anwendung gekommen sind.

5-Fluouracil (5-FU): 5-Fluouracil wird als Chemotherapeutikum bei der Behandlung verschiedener Tumoren eingesetzt. Verabreichungsformen sind die Bolusgabe (innerhalb 2-4min) bzw. die kontinuierliche Infusion (über Tage bis Wochen). Studien und klinische Erfahrung haben gezeigt, dass während einer Strahlentherapie die kontinuierliche Infusion die optimale Methode darstellt. Die typischen Nebenwirkungen, die unter einer Gabe von 5-Fluouracil auftreten, sind bei Bolusgabe Stomatitis bzw. Mukositis und Neutropenie, bei protrahierter Gabe vor allem Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom. Seltener treten kardiale Nebenwirkungen auf. [62]

Cisplatin: Die Frage, ob die signifikante Verbesserung der Überlebenszeiten unter einer kombinierten Radiochemtherapie mit Cisplatin durch die potenzierende Wirkung auf die Radiotherapie zustande kommt oder ob Cisplatin zu einer zusätzlichen Abtötung der Zellen führt, ist noch immer umstritten [103]. Cisplatin wirkt als Radiosensitizer durch eine Verbesserung der Oxygenierung hypoxischer Zellen und Hemmung der Reparatur subletaler Schäden an der DNA [89]. Außerdem wirkt es durch Hydroxidradikale [36] und als Angiogenesehemmer durch Hemmung des endothelialen Zellwachstums [175]. Cisplatin kann in Kombination mit anderen Zytostatika oder als Monochemotherapeutikum eingesetzt werden. Die Hauptanwendung in der kombinierten Radiochemotherapie liegt bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches [62,103]. Cisplatin gilt als eines der effektivsten Chemotherapeutika bei Kopf-Hals-Tumoren mit einem Ansprechen als Monotherapie von 25-30% [147].

Der dosislimitierende Faktor ist die Nephrotoxizität. Aus diesem Grund ist eine Hydratation vor und nach der Applikation enorm wichtig. Ebenso müssen die Elektrolyte und die glomeruläre Filtrationsrate kontrolliert werden und es sollten keine zusätzlichen nephrotoxischen Substanzen sowie kein Furosemid verordnet werden. Häufig treten auch hämatologische Nebenwirkungen (Anämie) auf. Außerdem wirkt Cisplatin stark emetogen, weshalb immer zusätzlich 5-HT₃-Antagonisten verabreicht werden müssen.

Eine weitere chronische Nebenwirkung ist die Neurotoxizität, die sich als Ototoxizität und periphere Neurotoxizität äußern kann (Kontrolluntersuchungen!). Ferner kann Cisplatin zu Leberfunktionsstörungen und Phlebitiden führen. Einen großen Stellenwert besitzen auch andere Platinderivate (z.B. Oxaliplatin), die im Vergleich

zum Cisplatin geringere Komplikations- und Nebenwirkungsraten aufweisen. Jedoch zeigen nicht alle Tumore die selben Ansprechraten. [62]

Mitomycin C: Die Wirkung von Mitomycin C liegt in der Abtötung hypoxischer und folglich wenig strahlensensibler Zellen. In verschiedenen Studien ist gezeigt worden, dass Regime, die Cisplatin oder Carboplatin enthalten, mit besseren Überlebenszeiten im Gegensatz zu denen, die Mitomycin C enthalten, verknüpft sind. Bei primär inoperablen Tumoren, die meist mit großen Tumorumfängen assoziiert sind, ist Mitomycin C jedoch aufgrund seiner Wirkung auf hypoxische Zellen ein geeignetes Chemotherapeutikum. [28]

Mitomycin C ist ein Antibiotikum, das alkylierend durch Quervernetzung der DNA-Stränge wirkt. Mitomycin besitzt ein breites Wirkungsspektrum und wird oft in Kombination als Bolus alle 4 bis 6 Wochen angewendet. Hauptsächlich Einsatzgebiete sind gastrointestinale Tumoren (erste Wahl bei Analkarzinom) und das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom. Die Hauptnebenwirkung von Mitomycin ist eine kumulative, dosislimitierende Myelosuppression (vor allem Thrombopenien), die über Wochen andauern kann. Weitere Nebenwirkungen sind Pneumonitis, hämolytisch-urämisches Syndrom und selten gastrointestinale Nebenwirkungen. Mitomycin C verstärkt bei einer Therapie mit 5-FU die Nebenwirkungen erheblich. Bei schweren Funktionsstörungen der Leber soll Mitomycin C nicht angewendet werden. [62]

1.4.6.3 Supportivtherapie

Supportive Maßnahmen, denen eine wichtige Schlüsselstellung zukommt, erlauben eine aggressivere Therapiemethodik und helfen entstehende Nebenwirkungen zu vermeiden oder zu verringern. Vor allem können hierbei z.B. Therapieunterbrechungen reduziert werden, die die Heilungs- und Prognoseaussichten des Patienten verschlechtern können. Intensive supportive Maßnahmen kommen insbesondere bei Patienten zum Tragen, die durch den Einsatz einer kombinierten Radiochemotherapie unter stärkeren akuten und chronischen Nebenwirkungen leiden. Hierunter fallen vor allem Folgeschäden im HNO- und Zahnbereich.

Unter der Behandlung auftretende Nebenwirkungen können sich auf das Patientenerleben sehr unterschiedlich auswirken, je nach Erwartungshaltung und Ansprüchen des Patienten. Im kurativen Behandlungsansatz ist es insbesondere von Bedeutung die chronischen Toxizitäten zu minimieren, auch wenn das auf Kosten der akuten Nebenwirkungen geschehen muss. Bei palliativer Planung verhält es sich umgekehrt.

Eine wichtige häufige akute Nebenwirkung im HNO-Bereich ist die Mukositis, deren Folgen oft Infektionen, Schmerz, Mangelernährung und damit auch geminderte Compliance darstellen können. Außerdem auftretende Xerostomie, Epitheliolysen und Dysphagie zählen zu den ernstzunehmenden akuten und chronischen Nebenwirkungen der Bestrahlung. Aufgrund der Xerostomie können auch Spätfolgen wie z.B. Parodontitis- und Kariesanfälligkeit auftreten, deren Behandlung dann jedoch im Aufgabengebiet der Zahnärzte liegt. Auch eventuell auftretende ossäre Radionekrosen vor allem im Kieferbereich fällt nicht mehr in den Behandlungsbereich des Strahlentherapeuten.

Das Langzeitüberleben konnte durch die Entwicklung multimodaler Therapiekonzepte kontinuierlich verbessert werden, was jedoch den eventuellen möglichen Spätfolgen der Bestrahlung eine ganz andere Bedeutung zukommen lässt. Wichtig ist es für jeden Patienten die Behandlung auf dieser Ebene und durch Unterstützung durch supportive Maßnahmen individuell anzupassen.

Gerade bei primärer kurativer Radio- oder Radiochemotherapie sind intensive supportive Maßnahmen erforderlich, da diese Behandlung langwieriger und

toxischer ist. Zumeist ist durch die nach ca. 2 Wochen auftretende Mukositis und die Geschmacksstörung keine adäquate Nahrungsaufnahme mehr möglich. Die Patienten benötigen zusätzlich zu einer Ernährungshilfe (z.B. PEG, i.v.-Portsystem) eine suffiziente Schmerztherapie mit lokal und systemisch wirksamen Analgetika. Während der gesamten Therapiedauer und einige Wochen danach bis die akute Symptomatik abgeklungen ist, muss eine ausreichende Ernährung gewährleistet sein.

Als Basismedikation der Schmerztherapie werden insbesondere Analgetika vom Typ der NSAID (nichtsteroidale Antiphlogistika) angewendet. Sollte diese Schmerzmedikation nicht ausreichen werden - nach dem Stufenschema der WHO - zuerst schwach und anschließend stark wirksame Opioide eingesetzt. Chronische Schmerzen und Neuralgien können ergänzend durch Ko-Analgetika wie Antidepressiva, Antikonvulsiva und muskelrelaxierende Medikamente behandelt werden. [80,157]

1.4.7 Nebenwirkungen der Radio- und Radiochemotherapie

1.4.7.1 Nebenwirkungen der Radiotherapie

Die Hauptursache biologischer Strahleneffekte ist die DNA- bzw. Chromosomenschädigung. Zur Folge kann dies eine Verlängerung des Zellzyklus bzw. Verzögerung der Mitose, funktionelle Einbußen, Verlust der Proliferationsfähigkeit oder den Zelltod haben. Außer DNA-Schäden werden auch Veränderungen an der Kern- und Zellmembran - vor allem durch Permeabilitätsstörungen - beobachtet.

Haupteffekt und -ziel biologischer Strahlenwirkung ist die spezifische Schädigung der Zelle und somit die Verhinderung der Zellproliferation.

Diese Effekte treten jedoch nicht nur am Tumor selbst auf, sondern betreffen auch das umliegende gesunde Gewebe und führen somit zu Nebenwirkungen.

Es wird grundsätzlich zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen unterschieden. Laut Definition treten akute Nebenwirkungen bis zum 90. Tag nach der Therapie auf. Ab diesem Zeitpunkt gelten sie als chronischen Nebenwirkungen bzw. Therapiefolgen.

Normalerweise entstehen akute Strahlenfolgen in rasch proliferierenden Geweben, die einem permanenten Zellumsatz unterliegen. Durch die Bestrahlung resultiert eine Hemmung der Zellproliferation, was zu einer Verminderung funktionierender Zellen führt. Meist kommt es zusätzlich sekundär zu Entzündungen. Durch die Proliferation überlebender Stammzellen findet eine Ausheilung statt. Im Gegensatz hierzu ist die Pathogenese chronischer Strahlenfolgen weitaus komplexer. Pathologische Vorgänge lassen sich im Organparenchym, aber auch im Bindegewebe und den versorgenden Gefäßen finden. Oft spielt auch eine Mitbeteiligung des Immunsystems (Makrophagen) eine wichtige Rolle.

Akute und chronische Strahlenschäden treten in den Organen meist zeit-versetzt auf. Chronischen Nebenwirkungen können unmittelbar aus akuten heraus entstehen („consequential late effects“) oder zu einem späteren Zeitpunkt unabhängig auftreten. Während Akuteffekte meist wieder abklingen, sind chronische Effekte oft progredient und irreversibel. Das Risiko für das Auftreten chronischer Strahlenschäden bleibt nach Radiotherapie lebenslang erhalten. Die Pathogenese

der beiden Formen von Nebenwirkungen sind jedoch unterschiedlich. So lassen sich aus Dauer, Häufigkeit und Intensität von akuten keine Rückschlüsse auf die chronischen Nebenwirkungen ziehen. Die akuten Reaktionen an Geweben können deren Barriere- und Abwehrfunktion beeinträchtigen, was zu einer Begünstigung der Ausprägung chronischer Schäden führen kann. Als Beispiel ist hier das Mundschleimhautgewebe zu nennen, ferner ableitende Harnwege, Darm und besonders beanspruchte Areale der Haut. Schäden, die zuvor als subklinisch eingestuft werden, führen ab einer bestimmten Dosis (sog. Schwellendosis) zu klinischen Organschäden, die teilweise auch letal enden können. Im Anschluss an die akute Strahlenreaktion kommt es zu einer Erholungsphase, die eventuell in chronische Nebenwirkungen übergehen kann. Durch zusätzliche Komplikationen kann es zu einer Steigerung der Nebenwirkungen kommen. Die Nebenwirkungen der Bestrahlung ergeben sich unmittelbar aus der Zerstörung bzw. Schädigung des umliegenden gesunden Gewebes. Der Umfang der Schäden zeigt sich schon nach dem ersten Zellteilungszyklus. Das Ausmaß wird bestimmt durch Strahlendosis, Behandlungsdauer und der Art des Gewebes (Teilungsrate, Reparaturmechanismen), das mit im Feld der Bestrahlung liegt.

Akute Nebenwirkungen

Sie treten in einem Zeitraum von wenigen Stunden bis mehreren Wochen auf und sind meist vollständig reversibel. Auch trotz der neuartigen Bestrahlungsmethoden können einige akute Strahleneffekte dosislimitierend sein, wie z.B. die Mukositis enoralis bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren. Ebenfalls kann die Ausprägung der Akutreaktionen konsekutive Spätfolgen nach sich ziehen.

Auch die akuten Nebenwirkungen - wie die chronischen - sind in ihrem Ausmaß abhängig von der Größe des bestrahlten Volumens, dem Dosis-Zeit-Verhältnis, der Strahlenart, der Organsensibilität, individuellen Faktoren und zusätzlichen Therapieformen, wie z.B. Radiosensitizer oder Zytostatika.

Vor allem die Chemotherapie kann das Ausmaß der akuten Nebenwirkungen deutlich verstärken. Wichtig sind ebenfalls mechanische Reizungen wie, z.B. Zahnprothesen oder scharfkantige Speisebestandteile, Nikotin, Alkohol oder stark gewürzte Speisen.

Oft führt eine Gefäßreaktion zu begleitenden Entzündungsprozessen, die normalerweise der Reduktion funktionsfähiger Zellen (Hypoplasie), z. B. Epitheliolyse, vorausgehen.

Aufgrund der Zerstörung der Barrierefunktion folgt bei der Strahlenreaktion von Oberflächenepithelien oft eine Phase sekundärer Infektionen, die ihrerseits die Epithelreaktionen auch verstärken können.

Humorale Phase: Meist sind akute Strahlenreaktionen mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Entzündungsreaktion verbunden. Bei einer fraktionierten Bestrahlung kommt es schon nach wenigen Bestrahlungen zu einer Expression bestimmter Proteine (z.B. Interleukin 1, TNF α und Prostaglandine). In den Keratinozyten der Epidermis und Mundschleimhaut tritt schon kurze Zeit nach der ersten Bestrahlung eine Erhöhung des epidermalen Wachstumsfaktors auf, wobei die genauen Signalkaskaden noch nicht geklärt sind.

Zelluläre Grundlage: Akute Strahlenschäden treten vor allem in Umsatzgeweben auf, deren Zellzahl und –funktion normalerweise durch ein Gleichgewicht an Zellverlust und gleichzeitiger Neubildung reguliert werden. Die Grundlage der Zellneubildung liegt in den Gewebestammzellen. Durch diese Zellpopulation, die noch in der Lage ist, ein Gewebe vollständig wiederherzustellen, ergibt sich die Strahlentoleranz eines Gewebes. Die Empfindlichkeit eines Gewebes gegenüber Strahlen nimmt ab, je höhergradig es differenziert ist. Bei zytoletalen Dosen werden zunächst vor allem die Stammzellen geschädigt. Auf Zellen, die ihre Mitosen abgeschlossen haben, hat diese Dosis keine Auswirkungen. Die Heilungsphase kann nur durch Stammzellen erfolgen, die im Bestrahlungsfeld des Gewebes überlebt haben, bzw. durch Migration von Stammzellen von den Rändern des Feldes (Epithelien) oder aus zirkulierendem Blut (Knochenmark).

Nebenwirkungen können bereits nach Stunden bzw. Wochen nach einer Bestrahlung oder erst nach Monaten bzw. Jahren auftreten.

Die bedeutendsten akuten Komplikationen bei der Bestrahlung im Bereich des Kopfes und Halses sind Mukositis, Xerostomie, Schluckbeschwerden, Erythem der Haut im Bestrahlungsbereich, Geschmacksstörungen, orale Schmerzen, Infektionen und Neurotoxizität (Dysgeusie, Hypersensibilität der Zähne, Weichteilgewebeschmerz).

Chronische Nebenwirkungen (nach 90 Tagen)

Chronische Nebenwirkungen können sich aus akuten entwickeln oder auch ohne vorherige Akutreaktion auftreten. Man kann sie Wochen bis Monate bzw. Jahre nach Ende der Bestrahlung sehen. Sie sind im Gegensatz zu den Akutfolgen nur teilweise reversibel.

Man geht davon aus, dass bei chronischen Strahlenschäden nicht nur das Organparenchym selbst betroffen ist, sondern auch Gefäße (Endothelzellen), Bindegewebsanteile (Fibroblasten) und das unspezifische Immunsystem (Makrophagen). Da bestimmte Gewebe verschiedene Anteile und Bindegewebe bzw. Parenchymzellen besitzen, wirken sich Strahlenschäden sehr unterschiedlich aus. Dies erklärt auch die Dosisabhängigkeit der Latenzzeit. Höhere Dosen schädigen vor allem Endothelzellen, was eine schlechtere Versorgung des nachgeschalteten Gebietes zur Folge hat. Außerdem tritt der für die Organfunktion relevante Gewebsumbau schneller ein, da mehr Fibroblasten durch die Strahlen in Fibrozyten umgewandelt werden. Zudem trägt die Parenchymschädigung zur Funktionsbeeinträchtigung der Organe bei.

Vaskuläre Pathogenese: Die am Gefäßsystem wichtigste chronische Strahlenfolge ist die Abnahme der Kapillardichte unabhängig vom jeweiligen Organ, die jedoch immer eine Atrophie des Organparenchyms mit unterschiedlichen Auswirkungen zur Folge hat. Die Schädigung erfolgt an den Endothelzellen, wobei jedoch die genauen Mechanismen noch ungeklärt sind. Außer der Atrophie erscheinen Gefäßschäden auch durch Teleangiektasien, die teilweise über Jahre progredient verlaufen. Auch hier sind die genaueren Hintergründe noch unbekannt.

Humorale Pathogenese: Die Fibrose bildet eine weitere Hauptmanifestation chronischer Strahlenschäden, wobei eine wichtige Unterscheidung getroffen werden muss zwischen primär strahleninduzierten Fibrosen und unspezifischer Vernarbung von z.B. strahlenbedingten Ulzerationen. Bei der primären Strahlenfibrose geht die Umwandlung mit einer deutlichen Kollagenvermehrung einher.

Zu den wichtigen chronischen Nebenwirkungen bei der Radiatio im Kopf-Hals-Bereich zählen vor allem Fibrose und Atrophie der Schleimhaut, Xerostomie, Karies, Weichteilnekrosen, Osteoradionekrosen, Geschmacksstörungen (Dysgeusie, Ageusie), Fibrosen der Muskulatur und Haut, Infektionen und Reifungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen. [34,127,135,148,170]

Die Schwere von Nebenwirkungen am Normal- oder Tumorgewebe ist abhängig von der eingestrahlten Dosis. Kleine Strahlendosen ($< 1\text{Gy}$) töten nur wenige Zellen ab, wohingegen bei größeren Dosen eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung vorliegt. Der Unterschied zwischen gesundem und tumorösem Gewebe liegt in der Reparaturfähigkeit der Zellen. Daraus ergibt sich die sogenannte therapeutische Breite, die den Abstand der Dosiseffekturven (Zusammenhang zwischen Strahlendosis und Effekt) von Tumor- und Normalgewebe beschreibt. [135]

Auf die wichtigsten Toxizitäten wie Xerostomie, Mukositis, Strahlendermatitis und Dysphagie soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

Mukositis: Die Mukositis stellt ein sehr früh nach Bestrahlungsbeginn auftretendes Problem dar und ist abhängig von der Strahlensensibilität der Schleimhaut. Sie nimmt vom weichen Gaumen, Mundboden, Wangenschleimhaut, Gingiva bis zur Zunge hin ab. Komplikationen können durch Ulcera und Nekrosen entstehen, die sogar eine Freilegung des Knochens bedingen können. Dies kann zu schwerwiegenden Hartgewebsschäden (z.B. des Kiefers) führen. [81]

Histologisch zeigt sich schon kurze Zeit nach Beginn der Strahlentherapie eine Degeneration und Nekrotisierung der basalen Zellschichten. Lamina propria und Submucosa weisen eine ödematöse Schwellung - bedingt durch die Erweiterung von Kapillaren - auf und enthalten ein Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten. Schon in der Akutphase können atypische Fibroblasten in der Submucosa auftreten, typischerweise gelten sie aber als Zeichen einer Spätreaktion.

In der ersten Woche der Bestrahlung treten meist keine Symptome bzw. Hyperämie oder Ödem bei sehr empfindlichen Patienten auf (z.B. Alkoholiker, Raucher, begleitende Chemotherapie, Infektionen). Ab der zweiten Woche kommt es oft zu Appetitverlust, Schmerzen, verändertem Geschmackssinn, fleckiger Mukositis, in der dritten und vierten Woche bei konfluerender Mukositis auch zu Schluckbeschwerden. Histologisch treten Erosionen und Desquamationen des Schleimhautepithels auf. Diese freigelegten Stellen werden mit Fibrinpseudomembranen, Zellablagerungen und Leukozyten bedeckt. Die maximale Strahlenreaktion wird in der fünften Woche erreicht. Die Regeneration der Epithelzellen dauert bis ca. vier Wochen nach Bestrahlungsende. Die Epithelschicht bleibt jedoch weiterhin dünner und empfindlicher. [34,49,135,148]

Eine schwere Mukositis kann einen Schmerzmittelgebrauch bedingen und die orale Ernährung einschränken. Normalerweise stellt sie den limitierenden Faktor bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren durch Strahlentherapie dar. Es wurden Fortschritte gemacht um die Therapie zu verbessern und die Komplikationen zu mindern. [164,167,168]

Studien liefern kontroverse Ergebnisse bezüglich des Einflusses antibakterieller oder antifungizider Medikamente zur Prophylaxe der RT-induzierten Mukositis. Metaanalyse von 15 Studien belegte jedoch ihren Nutzen.[26,154,155,159] Duncan und Epstein et al. [37] zeigten in ihrer Arbeit jedoch keinen Vorteil der präventiven Anwendung .

Hautreaktion: Nach einer einmaligen Bestrahlung mit 4 Gy läuft die Hautreaktion in drei Phasen ab. Zunächst kann es zu einem Früherthem innerhalb Minuten bis 24 Stunden kommen, das in etwa zwei bis drei Tage anhält. Das eigentliche Hauterythem beginnt ca. sieben Tage nach Strahlenexposition und ist in etwa am zehnten Tag am stärksten ausgeprägt. Nach ca. sieben Wochen Bestrahlung tritt eventuell ein Späterthem auf. Alle diese Veränderungen sind reversibel. Bei höheren Strahlendosen, z.B. einmalig 10 Gy, kommt es zur akuten, teilweise irreversiblen Radiodermatitis mit Rötung (Erythem), Schuppung (Desquamation), Abhebung des Epithels bzw. Blasenbildung (trockener bzw. feuchte Epitheliolyse), Juckreiz, Schmerzen und Haarausfall (Epilation). [135]

Die akute Radiodermatitis ist primär eine Entzündungsreaktion der Haut. Das frühe Erythem wird bedingt durch die Dilatation der Dermiskapillaren und ein interstitielles Ödem. Einige Tage nach Beginn der Radiotherapie zeigt sich eine Schwellung und Proliferation des Gefäßendothels. Zusätzlich erfolgt eine Infiltration der Dermis durch neutrophile Granulozyten, später auch durch Makrophagen, eosinophile Granulozyten und Lymphozyten. Die fortschreitende Zelldegeneration der Epidermis führt zu einem Abfall der Epidermisdicke und einer Abflachung der Papillen. Dies ist das typische Bild der trockenen Desquamation. [142]

Im Initialstadium der exsudativen Radiodermatitis bilden sich intraepidermale Blasen, die konfluieren und rupturieren können. Die Entzündungsreaktion ist jetzt wesentlich stärker ausgeprägt als in der trockenen Desquamation. Entstandene Erosionen werden mit Fibrinbelägen bedeckt. Das histologische Bild ähnelt einer Verbrennung zweiten Grades. Ungefähr ein bis zwei Wochen nach der

Verschorfung der Epidermis zeigt sich eine Regeneration des Epithels durch überlebende Basalzellen, vor allem aus den Haarfollikeln. Nach der Erholung der akuten Dermatitis entwickelt sich histologisch das Bild einer chronisch atrophischen Haut über viele Monate. Die Epidermis ist verdünnt und es zeigen sich fokale Anreicherungen von Melanin in der oberflächlichen Dermis. Die Haarfollikel sind verschwunden mit Ausnahme der Musculi arrecti, die von Kollagen umgeben sind. Die Talgdrüsen sind stark atrophisch, während die Schweißdrüsen normal erscheinen. Zusätzlich können Teleangiektasien und Endothelproliferationen der oberflächlichen Dermis auftreten. In der chronischen Phase lassen sich jedoch keine Entzündungszeichen erkennen. Mit der Zeit nimmt die dermale und subkutane Fibrose besonders durch den Untergang elastischer Fasern und ödematöser Kollagenfaserbündel deutlich zu. [46,176]

Zeichen einer chronischen Radiodermatitis sind Atrophie, Epilation, Hyper- oder Depigmentierung, Teleangiektasien (erweiterte Hautkapillaren), Hyperkeratose (verstärkte Schuppung) und Ulzera. [135,163]

Dysphagie: Schluckbeschwerden und retrosternales Brennen treten ca. 10-12 Tagen nach Beginn der Bestrahlung auf. Diese Symptome dauern bis ca. 1-2 Wochen nach Bestrahlungsende an. Morphologisch zeigen sich im akuten Stadium vor allem Schäden an der Schleimhaut (siehe Mukositis). Die Langzeitdysphagie basiert insbesondere auf Veränderungen in der Muskelschicht (Konstriktion), Stenosen und Ulzera. Des weiteren spielt auch die Xerostomie eine wichtige Rolle in der Entstehung der Schluckbeschwerden (siehe unten).[34,135,136,148]

Xerostomie: Die Mundtrockenheit kann durch zwei Mechanismen entstehen. Operativ werden zumeist eine der beiden Glandulae submandibularis oder sublinguales bei der chirurgischen Therapie regionärer Lymphknoten mit entfernt. Zum anderen können die verbleibenden Speicheldrüsen durch die Radiotherapie akut oder dauerhaft - je nach Bestrahlungsdosis und -feld - geschädigt werden. Besonders gefährdet sind hierbei die Ohrspeicheldrüsen, da seröse Drüsen strahlensensibler sind als muköse. Ab 30-40 Gy erfolgt in der Regel schon eine irreversible Schädigung. Auch bis zu mehrere Monate nach Bestrahlungsbeginn kann der Speichelfluss ausbleiben, eine eventuelle Regenerierung ist - jedoch nicht bis zum Ausgangsniveau - möglich. Dies beeinflusst natürlich die physiologische

Selbstreinigung der Mundhöhle erheblich, wodurch es zu Strahlenkaries, Parodontose und Gewichtsabnahme durch erschwerte Nahrungsaufnahme kommen kann. [81,134]

Innerhalb weniger Stunden nach der ersten Bestrahlung tritt bereits eine akute Entzündungsreaktion und ein progredient fortschreitender Untergang vorallem der serösen Drüsenzellen [3,10] auf, der unabhängig von Zellproliferation, apoptotischen oder nekrotisierenden Prozessen ist. Das Ausmaß der Veränderungen der Speicheldrüsen ist direkt abhängig von der applizierten Dosis. [91] Grundlegend ist eine durch Strahlung bedingte Veränderung intrazellulärer Signaltransduktion, welche eine verminderte Mobilisierung von zellulärem Kalzium nach Stimulation von Muscarin-Acetylcholin-Rezeptoren zur Folge hat. Daraus resultiert wiederum eine Verminderung der sekretorischen Zelleistung. Diese Vorgänge bilden die Grundlage für die Entstehung der chronischen Xerostomie, die meist nach Abschluss der Bestrahlung auftritt und nur teilweise reversibel ist. [135,136]

Nach der akuten inflammatorischen Reaktion zeigen sich chronische Veränderungen, insbesondere Gewebsatrophie, Verlust an serösen Azini, Fibrose und chronische Entzündung. Ferner sieht man histologisch eine Erweiterung der Ausführungsgänge. Die Zellen des Gangepithels weisen einen Verlust der Polarität, atypische große Kerne und Metaplasien auf. Typisch für einen durch Radiotherapie bedingten Schaden der Speicheldrüsen sind außerdem intralobuläre Fettablagerungen, diffuse Infiltrate und eine fokale Akkumulation von Lymphozyten und Plasmazellen. In manchen Fällen treten zusätzliche Veränderungen an den Gefäßen wie hyaline Plaques in den Arteriolen, Teleangiektasien, Intimaproliferation und Endothelaufweitung auf. [57]

1.4.7.2 Nebenwirkungen der Radiochemotherapie

Durch Chemotherapie können organspezifische Begleitwirkungen auftreten, die die onkologische Therapie erheblich beeinträchtigen oder sogar ganz begrenzen können. Außerdem kann die Aktivierung und Elimination bestimmter Zytostatika durch die Beeinträchtigung der Organfunktion (z.B. Leber, Niere) deutlich beeinflusst werden. Ferner ist es wichtig zu unterscheiden, ob Schäden am Organ durch Chemotherapie, den Tumor selbst oder andere Begleiterkrankungen hervorgerufen worden sind (Basisuntersuchung vor Therapiebeginn).

Während bezüglich der Chemotherapie vor allem die akuten bzw. reversiblen Nebenwirkungen von Bedeutung sind, spielen in der Radioonkologie neben den akuten reversiblen auch die chronisch irreversiblen Strahlenfolgen, die auch histologisch nachweisbar sind, eine große Rolle. Um Vergleichbarkeit zu schaffen, sind von verschiedenen Gruppen einheitliche Klassifikationsschemata geschaffen worden (werden später erläutert). Wichtig ist es, alle Nebenwirkungen während und auch nach der Therapie exakt und prospektiv zu dokumentieren. [61,62,81]

Auf die chirurgischen Folgestörungen wird hier nicht genauer eingegangen.

1.4.7.3 Wesentliche Einflussfaktoren

Nebenwirkungen an Organen werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst: So spielen biologische (Einzel -und Gesamtdosis, Fraktionierung, Reparaturkinetik), physiologische (Pharmakokinetik), physikalische (Strahlenart, Energie, Dosisleistung, Applikationsform der Radiotherapie), kombinierte (Interaktion verschiedener Therapien) und individuelle Faktoren (Alter, Allgemein- und Ernährungszustand, Komorbidität) eine Rolle.

Durch Supportiva, die meist Nebenwirkungen lindern sollen, können wiederum auch selbst Begleiterscheinungen ausgelöst werden (z.B. Obstipation bei opioidhaltiger Analgesie).

Ebenso können durch kombinierte Radio-Chemotherapie, die bezüglich des Tumors additive, superadditive und subadditive Wirkung zeigen kann, eben gleiche Wirkungen auch in Form von organspezifischen Nebenwirkungen auftreten. Aus diesem Grund ist es wichtig, prospektiv schon vor der Therapie organspezifische Parameter zu erfassen: Hierzu zählen neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung auch Laborkontrollen und Bildgebung. Außerdem sollten Kontrollen während des weiteren Therapieverlaufs durchgeführt werden, damit eventuell nötige Dosismodifikationen vorgenommen bzw. Nebenwirkungen rechtzeitig behandelt werden können. [148]

1.4.8 Xerostomie und Einfluss auf die Lebensqualität

10% der Erwachsenen leiden unter Mundtrockenheit. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter, Systemerkrankungen und Medikamenteneinnahme. 30% der 65jährigen beschreiben eine Mundtrockenheit. [52,55] Insgesamt leiden 22-26% der Bevölkerung unter einem trockenen Mund. Eine Hyposalivation steigert das Risiko für Karies und Infektionen der Mundhöhle. [30,115] Die durch Strahlentherapie induzierte Xerostomie kann eine akute Folge der Bestrahlung sein, die mit der Zeit geringer wird. Meist ist sie jedoch bleibend und bedingt eine ernsthafte Beeinträchtigung des Patienten hinsichtlich der Lebensqualität. [20,43]

1.4.8.1 Funktionen und Produktion des Speichels

Speichel schützt die Zähne und die Schleimhaut des Mundes und des Ösophagus und ist beteiligt an der Verdauung des oberen Gastrointestinaltraktes. Er erleichtert die Nahrungsaufnahme, spült den Mund und ist entscheidend für den Schluckakt und die Sprache.

90% des Speichels werden in den 6 großen Speicheldrüsen gebildet. Er besteht zu 99% aus Wasser und zu 1% aus Proteinen und Salzen. Die normale tägliche Produktion beträgt ca. 0,5 bzw. 1,5 l. Im Ruhezustand werden 2/3 des Speichels in den submandibularen Drüsen gebildet. Nach Stimulation übernehmen die Parotiden mehr als die Hälfte der Speichelproduktion. Die sublingualen Drüsen sind ausschließlich für die Produktion einer geringen Menge an Speichel verantwortlich. Die kleinen Speicheldrüsen bilden zwar nur einen minimalen Anteil der Speichelmenge, sind jedoch extrem wichtig für die Benetzung der Schleimhaut, da ihr Speichel einen sehr hohen Proteinanteil besitzt.

Die Parotiden sind ausschließlich seröse Drüsen. Die kleinen Speicheldrüsen des Gaumens sind muköse und die Submandibular-, Sublingual- und die kleinen Drüsen der Wangenschleimhaut sind gemischte Drüsen (v.a.mukös).

Die Azinuszellen stellen ca. 80% der Masse dar. Sie bilden in den sekretorischen Endstücken den Primärspeichel. Dieser ist isoton und in der Zusammensetzung ähnlich dem Plasma. Die Modifikation durch die selektive Reabsorption von Natrium und Chlorid des Speichels erfolgt im dukalen System. Die Menge des sogenannten

Sekundärspeichels ist abhängig von dem primär gebildeten Speichel und somit von den Azinuszellen. Das Endprodukt ist hypoton und besitzt abhängig von der Flussrate 3-6x weniger Elektrolyte als das Plasma. Im Ruhezustand ist der Speichel hypotoner als nach Stimulation.

Eine wichtige Aufgabe des Speichels ist die Aufrechterhaltung eines für die Mundhöhle nicht schädlichen pH-Wertes (6-7,5). Die gute Pufferkapazität wird durch eine bestimmte Zusammensetzung an HCO_3^- , Phosphat und Proteinen aufrecht erhalten. Ein pH-Wert $< 5,5$ ist schädlich für Schleimhaut und Zähne. Vor allem die anorganischen Bestandteile des Speichels haben einen Einfluss auf die Speichelflussrate.

Die Azinuszellen und die dukta len Zellen sezernieren Proteine in den Speichel (exokrine Funktion) und ins Blut (endokrine Funktion). Diese Proteine stellen die hauptsächlichen Bestandteile des Speichels dar. Die Proteinkonzentration ist abhängig von der Dauer der Stimulation und von der Flussrate. Ihre Funktion liegt in der Verdauung (z.B. Amylase), der Befeuchtung der Schleimhaut und der antimikrobiellen Abwehr (Immunglobuline und Lysozyme). Außerdem enthält der Speichel eine Anzahl von Wachstumsfaktoren, die in den dukta len Zellen gebildet werden, wie z.B. den epidermal growth factor (EGF), der lokal auf die Schleimhaut wirkt, den transforming growth factor (TGF), der Zelldifferenzierung und Wachstum bedingen kann und den fibroblast growth factor (FGF), der eine entscheidende Rolle in der Wundheilung spielt. Des Weiteren enthält der Speichel auch andere organische Komponenten wie Cortisol, Sexualhormone, Glukose und Harnstoff, die auch zum Monitoring bestimmter Krankheiten verwendet werden können. [2,4,5,92,146]

1.4.8.2 Speicheldrüsenhypofunktion und Xerostomie

Eine Hypofunktion der Speicheldrüsen ist vor allem bei älteren Menschen ein häufiges Problem. Von einer Hyposalivation spricht man, wenn die Hypofunktion objektiv messbar ist.

Eine Hyposalivation resultiert aus einer anderen Zusammensetzung des Speichels. Diese ist assoziiert mit der Xerostomie, dem subjektiven Gefühl des trockenen Mundes. Generell erscheint dieses Symptom, wenn die unstimulierte

Speichelflussrate auf ca. 50% reduziert ist, d.h. es muss mehr als eine Speicheldrüse betroffen sein. Die unstimulierte Flussrate ist stärker mit der Xerostomie assoziiert als die stimulierte. [2] Das Symptom der Mundtrockenheit muss allerdings nicht unbedingt mit den Zeichen der Speicheldrüsenhypofunktion korrelieren. [128]

Eine Hypofunktion und damit verbundene Xerostomie können zum einen iatrogen ausgelöst werden. Zudem ist sie eine häufige Nebenwirkung vieler Medikamente wie z.B. Antidepressiva, Antihypertensiva, Antihistaminika, Antipsychotika und Schmerzmitteln, z.B. Opiaten. Auch Systemerkrankungen wie das Sjögren-Syndrom, eine HIV-Infektion, ein Diabetes mellitus - aufgrund Dehydratation durch Polyurie - oder eine Hypertension können zu Mundtrockenheit führen. Ein weiterer Risikofaktor ist das Rauchen. [2,7,31,45,52,54,75,124,145,150,156]

Zum anderen kann eine Xerostomie durch Alter und hormonelle Veränderungen (z.B. Menopause) bedingt sein, da mit zunehmendem Alter die Einnahme zahlreicher Medikamente ansteigt und das Volumen der Azinuszellen um 40-50% abnimmt [2,52,55]. In einer Studie von Nagler und Hershkovich et al. [114] zeigte sich bei älteren Menschen eine signifikant reduzierte Speichelflussrate und deutliche Veränderungen in der Zusammensetzung des Speichels im Vergleich zur jüngeren Vergleichsgruppe. Zum anderen wird in dieser Arbeit beschrieben, dass 50% der über 65-jährigen an Beschwerden mit Geschmacksveränderungen, brennendem Gefühl im Mund und Xerostomie leiden. Häufiger waren diese Beschwerden bei gleichzeitiger Medikamenteneinnahme.

In dieser Arbeit spielen vor allem die Auswirkung der Radiotherapie auf die Speichelproduktion eine wichtige Rolle. Durch die Therapie sinkt die Flussrate, der pH-Wert verschiebt sich ins Saure und der Speichel besitzt somit nur noch eine geringere Pufferkapazität und eine abnorme Elektrolyt- und Proteinzusammensetzung (evtl. auch bedingt durch eine Leckage vom Plasma in den Speichel). [4,134] Das Ausmaß der Hypofunktion ist abhängig vom Volumen des Drüsengewebes, das im Bestrahlungsfeld liegt und von der Gesamtdosis. [97] Klinisch wurde eine Xerostomie schon bei 2-3 mal 2 Gy beschrieben. Bei 30-50 Gy kann eine Hypofunktion noch teilweise reversibel sein. [91] Oberhalb von 60 Gy ist normalerweise mit einer irreversiblen Schädigung zu rechnen. Es können jedoch auch schon ab 30 Gy permanente Veränderungen bestehen bleiben. [38] Liegen die großen Speicheldrüsen im Bestrahlungsfeld, so sinkt die Speicheldrüsenfunktion

bereits um 50-60% in der ersten Woche. [53] Das Minimum wird ca. nach 2-3 Wochen (ca. 23 Gy) erreicht. [149] Der Schaden am Drüsengewebe ist bedingt durch direkte Strahleneffekte an den Azinuszellen und den dukталen Zellen und indirekt über eine Schädigung der Gefäße durch Zunahme der Kapillarpermeabilität, interstitielles Ödem und Entzündungsreaktion. Seröse Azinuszellen sind anfangs meist mehr durch Strahlenschaden betroffen als muköse und duktale Zellen. Die Speicheldrüsen besitzen zwar eine relativ langsame Zellteilung und sind deshalb auch relativ resistent gegenüber Strahlung, jedoch beeinflusst eine Radiotherapie auch die Zusammensetzung des Speichels und somit eine Veränderung der Flussrate. Ähnliches gilt auch für die Chemotherapie, die ebenfalls zu einer Veränderung der Flussrate und Zusammensetzung des Speichels führen kann. [2,5,82,116]

Eine Hyposalivation bedingt - vor allem während des Tages - das Gefühl des trockenen Mundes, das aber auch über die Nacht andauern und zu einem gestörten Schlaf wegen erhöhtem Flüssigkeitsbedarfs führen kann. Begleitend treten oft zusätzlich Schmerzen im Mund, Schwierigkeiten beim Kauen, Schlucken trockener Speisen oder Sprechen, Geschmacksveränderungen, saurer Reflux und Halitosis auf, was einen beträchtlichen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann. Eine permanente Hyposalivation resultiert normalerweise in einer klinisch nachweisbaren Veränderung der oralen Gewebe wie z.B. einer dünneren und empfindlichen oralen Mukosa. Der Speichel ist meist eingedickt und der dorsale Teil der Zunge erscheint trocken. Zudem kommt es zu einer Papillenatrophie und evtl. zu Fissurenbildung. Weitere häufige Symptome und klinische Zeichen eines permanent reduzierten Speichelflusses sind eine trockene, glänzende und gerötete Schleimhaut, das Gefühl des Brennens im Mund, Dysphonie, Schwierigkeiten beim Kauen trockener Speisen, Dysphagie, Schwierigkeiten beim Tragen von Zahnprothesen, Dysgeusie und Hypogeusie, Nausea, Durstgefühl, trockene, spröde Lippen und erhöhtes Risiko für Karies und orale Infektionen. [2] Der Zusammenhang zwischen verminderter Speichelflussrate bzw. des Symptoms der Mundtrockenheit und der vokalen Dysfunktion wurde durch eine koreanische Studie bestätigt. Jedoch zeigt sich keine signifikante Veränderung der akustischen und aerodynamischen Profile. [140]

Durch die Hyposalivation kommt es zu einer gestörten Infektabwehr, da die Barrierefunktion des Speichels beeinträchtigt ist und der Speichel-pH sinkt. Zudem verringern sich der Gehalt an Immunglobulinen (IgA, IgM, IgG), Lysozymen und

Peroxidasen. Dies begünstigt azidophile orale Mikroflora wie z.B. Streptokokkus mutans und Lactobazillen. Auch steigt das Risiko für orale Candidosen. [22,23,91]

Karies ist das Ergebnis der Interaktion vieler verschiedener Variablen wie oraler Hygiene, Ernährung, oraler Mikroflora und Zahnmorphologie. Kariogene Plaquebildungen können zu Zahnzerfall, Gingivitis, Peridontitis und Osteoradionekrose führen [8]. Sinkt die Speichelflussrate, können sich kariogene Läsionen sehr rasch vor allem entlang der Gingiva entwickeln. Eine chronische Hyposalivation kann zu frühem Zahnverlust aufgrund einer Verminderung der mechanischen Spülung und Reinigungsfunktion des Speichels führen. [22,92] Außerdem wird durch die veränderte Zusammensetzung des Speichels die Remineralisierung durch Calcium- und Phosphationen beeinträchtigt. [55] Das Tragen von Prothesen während der Behandlung und auch im Anschluss kann nicht nur zu Gewebsirritationen und Osteoradionekrose führen, sondern auch eine bestehende Mukositis verstärken. Des Weiteren besteht eine mögliche Verbindung zwischen oralem und dentalem Krankheitsgeschehen und Systemerkrankungen wie Arteriosklerose, KHK und zerebrovaskulärer Ischämie. [8,151]

Zudem bedingt eine reduzierte Speichelflussrate eine sinkende Bikarbonatkonzentration im geschluckten Speichel und somit eine geringere Neutralisationskapazität der Magensäure. Hieraus kann ein steigendes Risiko für ösophagealen Reflux und Ulcera resultieren. Es erfolgt eine Veränderung des Schleimhautschutzes durch die verminderte Benetzung der oralen, oropharyngealen und ösophagealen Schleimhaut infolge des zähen Speichels.

Die Dysphagie ist ein häufiges Problem bei Patienten mit Hyposalivation als Konsequenz der ösophagealen Dysmotilität und des veränderten Schluckmusters aufgrund der verringerten Speichelflussrate und der verlängerten Bolusformation. Auch beeinflusst eine Hyposalivation indirekt die Funktionen des Gastrointestinaltraktes aufgrund geringeren Appetits, Schmerzen, Gewichtsverlustes, Malabsorption und Malnutrition. [2,153]

Der Geschmack stellt den Hauptstimulus für die Speichelsekretion dar. Gleichzeitig kann sich Geschmack nur ausbilden, wenn Speichel im Mund vorhanden ist, da Geschmacksrezeptoren nur auf durch Speichel gelöste Substanzen eine Antwort zeigen. Der eingedickte Speichel stellt eine Barriere für diätische, thermische und mechanische Stimulation der Geschmacksknospen dar. Dies beeinflusst wiederum die Effektorantwort der Speicheldrüsen. Zusätzlich atrophiert die Schleimhaut der

Zunge mit einer folglich geringeren Oberfläche an Geschmacksknospen. Es kann zusammen mit der Mukositis ein signifikanter Appetitverlust auftreten. Bei nicht mehr möglicher suffizienter Nahrungsaufnahme kann der Gewichtsverlust allein signifikant ausschlaggebend für eine Unterbrechung der Tumorthherapie sein. [8,153]

Geschmacksveränderungen sind typisch für Patienten, die eine Radio- oder Chemotherapie erhielten. Die Speichelproduktion und Geschmacksbildung stehen somit in engem Zusammenhang. Die Geschmacksentwicklung beruht auf drei Faktoren. Zum einen bedarf es eines stimulierenden Moleküls, das Geschmack auslöst, zum anderen eines Geschmacksrezeptors und einer adäquaten Umgebung, die durch den Speichel gewährleistet wird. Der Speichel beeinflusst die Geschmacksbildung und die verschiedenen Geschmacksstimuli bedingen die unterschiedliche Zusammensetzung des Speichels. Der Speichel bewirkt die Auflösung der Nahrung, dient als Überträgerstoff der geschmacksauslösenden Moleküle zu den Geschmacksknospen und beeinflusst den Geschmack durch seine Zusammensetzung. Eine Veränderung der Speichelzusammensetzung oder des Speichelflusses hat somit starke Auswirkungen auf die Geschmacksfunktion. Umgekehrt spielen die Geschmacksstimuli eine entscheidende Rolle für die qualitative und quantitative Speichelbildung. Die Radiotherapie beeinflusst also sowohl die Speichelproduktion direkt als auch indirekt über eine Zerstörung und Atrophie der Geschmacksknospen. [2,5,23,97,135,152]

1.4.8.3 Therapiemanagement bei Patienten mit Xerostomie

Die Therapie der radiogenen Xerostomie beruht auf verschiedenen Prinzipien:

Zum einen können Speichelersatzstoffe eingesetzt werden. Zumeist empfinden die Patienten eine Erleichterung durch häufiges Trinken kleiner Wassermengen, jedoch kehren die Symptome schnell zurück. Es wurden Produkte auf der Basis von Muzinen und Polymeren entwickelt, die in manchen Studien einen länger anhaltenden Benetzungseffekt an der Schleimhaut zeigten, aber noch kontrovers diskutiert werden.

Zum anderen sollten die Patienten trockene, kariogene und klebrige Nahrung meiden. Zusätzlich können Alkohol und Nikotin die Mundtrockenheit verstärken. Sofern es möglich ist, könnte es in manchen Fällen hilfreich sein, die Medikation der Patienten auf Medikamente umzustellen, die weniger Einfluss auf die Speichelreduktion besitzen. Wichtig ist es auch, Patienten darüber aufzuklären, ihre Zahnprothesen über Nacht herauszunehmen und in einer Hypochlorlösung einzulegen, um einen Candidabelag der Prothesen zu vermeiden.

Ein weiterer Ansatzpunkt in der Therapie der radiogenen Xerostomie ist der Einsatz von Substanzen, die die Speichelsekretion direkt stimulieren sollen. Es wurden verschiedene Substanzen entwickelt, unter anderem Pilocarpin, dessen Einsatz bisher am ehesten Erfolg in der Therapie radiogener Xerostomie zeigte. Ursprünglich wurde es bei Glaukompatienten eingesetzt und zeigte als Nebenwirkung eine Hypersalivation. Beim Gebrauch in geringen Dosen zeigt dieses Medikament keine ausgeprägten Nebenwirkungen. Eine gleichzeitige Gabe von Pilocarpin während der Radiotherapie scheint jedoch keine Verbesserung bezüglich der subjektiven Xerostomie zu ergeben. Trotzdem könnte Pilocarpin bei denjenigen Patienten eine Verbesserung bedingen, bei welchen keine ausreichende Speicheldrüsenschonung erreicht werden kann. Ferner stellt die Prävention oraler Erkrankungen durch ausgiebige Mundhygiene mit häufigen Mundspülungen und Verwendung von fluoridierter Zahnpasta einen wichtigen Bestandteil dar. [16,23,30,45,107,123]

Ein weiterer Ansatz experimenteller Studien ist der chirurgische Speicheldrüsentransfer zur Prävention der Xerostomie. Diese konnten zum Teil einen verbessernden Einfluss auf die Ausprägung der Xerostomie zeigen. [71,149]

1.4.9 Rehabilitation, Nachsorge und Lebensqualität

Die Rehabilitation von Patienten beginnt bei der präoperativen Rehabilitation mit dem Aufklärungsgespräch über die Therapie inklusive Rekonstruktion und endet bei der posttherapeutischen Rehabilitation (psychosoziale und berufliche Integration).

Wichtige Punkte der präoperativen Reha sind bereits eine ausführliche Aufklärung des Patienten hinsichtlich eventueller Ursachen der Erkrankung und über mögliche Folgen, die sich aus der Behandlung ergeben können. Die Problematik liegt hier meist in einer geringen Compliance der Patienten, so dass bis zu 50% der Patienten posttherapeutisch angeben, selber keine Erklärung für ihre Tumorerkrankung zu haben. Dies hat zur Folge, dass der erste Ansatz der Rehabilitation und Behandlung, nämlich die konsequente Noxenvermeidung, meist nicht gegeben ist.

Die therapeutische Behandlung und Rehabilitation zielt vor allem auf eine primär möglichst umfassende organische Wiederherstellung des Funktionsraumes Mundhöhle bzw. Rachenraum bei geringer Begleitmorbidität z.B. von Entnahmedefekten ab.

In der posttherapeutischen Rehabilitation soll vor allem auf eine psychosoziale Stützung - neben einer physiotherapeutischen und logopädischen Betreuung - Wert gelegt werden. Idealerweise beinhaltet sie auch die berufliche Reintegration und Suchtbekämpfung.

Im Abstand von ca. 6 Wochen nach Beendigung der Radio(chemo)therapie sollte eine erste Nachsorgeuntersuchung mit Stellungnahme zum Behandlungserfolg - in Zusammenarbeit mit dem Operateur - durch den Radioonkologen durchgeführt werden. Des Weiteren ist es wichtig, zu diesem Zeitpunkt subakute Strahlenfolgen zu erfassen und zu behandeln. Bei einem entsprechend großen Bestrahlungsfeld oder nach einer Schilddrüsenteilresektion (z.B. im Rahmen einer Laryngektomie) ist es von entscheidender Bedeutung, auf eventuelle klinische und laborchemische Zeichen einer radiogen bedingten Hypothyreose zu achten und eine entsprechende Behandlung einzuleiten. Anschließend sollten die Patienten in 3-monatigen Abständen sowohl von einem HNO-Arzt als auch von einem Strahlentherapeuten gesehen werden. Gerade bei Nasopharynxkarzinomen können auch noch mehrere Jahre nach Therapiebeendigung Spätrezidive auftreten, die nicht als Zweitumoren gewertet werden.

Die häufigsten Beeinträchtigungen von Patienten mit einem Tumor der Kopf-Hals-Region in der posttherapeutischen Phase sind die Behinderung der Nahrungsaufnahme und ein evtl. daraus resultierender Gewichtsverlust, eine Verschlechterung der Sprache, Schluckbeschwerden und Sensibilitätsverlust. Zudem kommen ästhetische Probleme und Schmerzen. Darin begründet liegt auch die Tatsache, dass fast 50% der Patienten trotz funktioneller Behinderungen und Beeinträchtigung der äußeren Physiognomie, die Folgen der Therapie sind, weitere rekonstruktive Operationen ablehnen.

Weiterhin treten zusätzliche posttherapeutische Probleme wie verminderter Kontakt zu Mitmenschen, Wesensveränderungen im Sinne von Depressivität und Nervosität sowie Angst vor einem erneuten Tumorbefall auf. Dies erschwert wiederum die soziale und berufliche Reintegration, was zur Folge hat, dass die meisten Patienten nicht mehr in den Berufsalltag zurückkehren. Daraus resultieren oft jedoch erhebliche finanzielle Einbußen für einzelne Patienten.

Ein wichtiger Bestandteil der Rehabilitation ist natürlich auch eine adäquate Früherkennung (Primär- und Sekundärprävention) und die Tumornachsorge (Tertiärprävention). Bei der Primär- und Sekundärprävention - v.a. des Mundhöhlenkarzinoms - spielt der Zahnarzt eine entscheidende Rolle, der Risikogruppen (v.a. Raucher und Alkoholiker) selektieren sollte. Dies ist insbesondere wichtig, da Patienten der oben genannten Risikogruppe meist seltener den Zahnarzt aufsuchen oder nach dem Auftreten erster Krankheitssymptome durchschnittlich länger als drei Monate bis zum nächsten Arztbesuch warten. Wichtig ist auch, den Zahnarzt bei der Nachsorge hinzuzuziehen. [61,78,80,157]

Es ist von entscheidender Bedeutung - sowohl während der Behandlung als auch im Verlauf - auf eine entsprechende vor allem proteinreiche Ernährung zu achten, da diese das Outcome der Patienten positiv beeinflusst [133].

2 Material und Methodik

2.1 Aufklärung und Einschlusskriterien

Die Aufklärung zur Teilnahme an dieser Arbeit erfolgte im Rahmen des Erstgespräches in der Ambulanz der Strahlentherapie der Universität Regensburg vom jeweiligen betreuenden Arzt.

In die Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, bei denen aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors (Plattenepithelkarzinome) die Indikation zur Bestrahlung gestellt wurde. Die strahlentherapeutische Behandlung der Patienten fand zwischen September 2005 und August 2007 statt. Die Nachsorgen wurden bis August 2008 dokumentiert.

Jedem Patienten wurde mitgeteilt, dass er jederzeit ohne Begründung und ohne negative Folgen für die Behandlung die Studie abbrechen kann.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Soziodemografische Daten

Das Patientenkollektiv umfasste N = 35 Patienten. Es wurden 31 Männer (89%) und 4 Frauen (11%) in die Arbeit eingeschlossen.

Die Patienten waren im Mittel 54,4 Jahre alt (33 – 78 Jahre). 2 Patienten (6%) waren unter 40 Jahren, 12 (34%) zwischen 40 und 50 Jahren, 13 (37%) zwischen 50 und 60 Jahren, 5 (14%) zwischen 60 und 70 Jahren und 3 Patienten (9%) über 70 Jahre.

2.2.2 Tumorlokalisation und Histologie

Alle Patienten wurden wegen eines Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereiches behandelt.

Am häufigsten (19 (54,3%) Patienten) war der Tumor im Oropharynx lokalisiert und in 12 (34,3%) Fällen im Larynx-Hypopharynx. Bei 7 (20%) Patienten war die Mundhöhle (Mundboden, vordere 2/3 der Zunge, Lippen, Harter Gaumen) betroffen, bei 2 (5,7%) Patienten der Nasopharynx. Die genaue Verteilung der Histologie ist in Tabelle 1 zusammengestellt. Bei 28 (80%) Patienten lag ein mittelgradig differenziertes (G2), bei 6 (17,1%) ein gering differenziertes Plattenepithelkarzinom (G3) vor. Bei 33 (94%) der 35 Patienten ergab sich nach der TNM-Klassifikation ein Stadium III oder IV. Die Häufigkeiten der TNM-Klassifikation (UICC 2003) und die entsprechende Stadieneinteilung sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

	Häufigkeiten	Histologie			
		unverhorntes PEC	verhorntes PEC	lymphoepith. Karzinom	basaloides Karzinom
Mundhöhle	7 (20)	3	4		
Nasopharynx	2 (5,7)			2	
Oropharynx	19 (54,3)	5	13		1
Hypopharynx-Larynx	12 (34,3)	6	6		
Gesamt	40 (114,3)	14	23	2	1

Tabelle 1: Histologie der Tumorentitäten (Prozentangaben in Klammern)

[PEC = Plattenepithelkarzinom; Aufgrund Mehretagentumoren sind Mehrfachnennungen möglich]

TNM-Klassifikation	Häufigkeit	Stadium
T1N0M0	1 (2,9)	I
T1N2M0	2 (5,7)	IVa
T2N0M0	1 (2,9)	II
T2N1M0	2 (5,7)	III
T2N2M0	3 (8,6)	IVa
T3N1M0	1 (2,9)	III
T3N2M0	7 (20)	IVa
T4N0M0	1 (2,9)	IVa
T4N2M0	12 (34,3)	IVa
T4N3M0	5 (14,3)	IVb

Tabelle 2: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung (UICC Stand 2003)
(Prozentangaben in Klammern)

2.2.3 Angaben zur Therapieform

2.2.3.1 **Operation und Chemotherapie**

21 (60%) Patienten erhielten eine primäre simultane Radiochemotherapie.

14 (40%) Patienten wurden postoperativ bestrahlt, 7 (20 %) Patienten davon simultan mit einer kombinierten Chemotherapie behandelt. 7 (20%) Patienten wurden ausschließlich adjuvant bestrahlt.

Die Chemotherapie wurde nach drei verschiedenen Protokollen verabreicht, abhängig vom Allgemeinzustand der Patienten und einer vorhergegangenen Operation.

19 Patienten (54,3%) erhielten eine Monotherapie mit Cisplatin einmal pro Woche in einer Dosierung von 40mg/m² KÖF (4-6 Zyklen).

Bei 7 Patienten (20%) wurde eine Kombination aus F-Fluouracil (24h-Dauerinfusion über 5 Tage in der ersten Woche der Bestrahlung mit einer Dosis von 600 mg/m² KÖF) und Mitomycin (10mg/m² KÖF in Woche 1 und 5) durchgeführt.

2 Patienten (5,7%) erhielten 5-Fluouracil (24h-Dauerinfusion über 5 Tage in der ersten Woche der Bestrahlung mit einer Dosis von 600 mg/m² KÖF) zusammen mit Cisplatin (30 mg/m² KÖF einmal wöchentlich für 6 Zyklen).

Alle Chemotherapiepatienten erhielten entsprechende supportive Maßnahmen.

2.2.3.2 **Strahlentherapie**

Das therapeutische Konzept und die Dosierung basierte auf Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (www.degro.org).

Bestrahlungsplanung

Die erforderlichen Planungssysteme und Bestrahlungstechniken sind in der radioonkologischen Klinik als Routineverfahren etabliert. Die Strahlentherapie wurde in üblicher Technik ausgeführt. Zur Immobilisierung wurden zwei thermoplastische

Maskensysteme verwendet (Firma Reuther und BrainLAB), auf die die Isozentrumsmarkierungen aufgebracht werden können. Es erfolgte eine obligate 3D-CT-Planung. Es wurde das Planungssystem der Fa. Nucletron Oncentra Masterplan Vs. 3.1 Sp1 verwendet. Anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVHs) wurde die Dosisbelastung von angrenzenden Normalgeweben wie die der Parotiden oder die des Myelons kalkuliert. Für jeden Patienten wurde ein individuell optimierter Bestrahlungsplan in isozentrischer Mehrfeldertechnik erstellt. Die Schonung zervikaler und fazialer Risikostrukturen erfolgte mit individuell angepassten Multileafkollimatoren.

Durchführung der Bestrahlung

Die Dosisnormierung erfolgte jeweils auf das PTV (planning target volume), das sowohl das GTV (gross target volume = makroskopisch sichtbarer Tumor, befallene Lymphknoten und eventuell vorliegende Weichteilmetastasen) und das CTV (clinical target volume = GTV mit möglichem betroffenen Lymphabflussgebiet und Sicherheitssaum), sowie mögliche Setupfehler mit einschließt. Abhängig des jeweiligen Stadiums, der Tumorlokalisation, der Tumorentität und des klinischen Zustandes des Patienten erfolgte gegebenenfalls eine kleinvolumige Bestrahlung des CTVs (clinical target volume).

Bestrahlungstechnik, Dosimetrie und Bestrahlungsdauer

Die Bestrahlung erfolgte mittels verschiedener Techniken 3D-CT-geplant, entweder in 3D - Konformations – Technik (IMAT) oder als Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT).

Die Abkürzung IMAT steht für „Intensitätsmodulierte Bewegungsbestrahlung“ (intensity modulated arc therapy). Durch eine Kombination aus verschiedenen Rotations- und Stehfeldern ist es möglich, Unterdosierungen in z.B. konkaven Zielvolumen zu vermeiden und gleichzeitig Risikoorgane wie z.B. das Rückenmark zu schonen. [14]

Es wurden verschiedene Bestrahlungskonzepte angewendet.

In **IMAT-Technik** wurden 30 Patienten (85,7%) entweder neoadjuvant oder adjuvant bestrahlt.

Davon wurden 21 Patienten (60%) sequentiell kleinvoluming aufgesättigt.

Die Bestrahlung erfolgte in zwei Serien.

Für die 1. Serie errechnet sich ein Mittelwert für die applizierte Dosis von 55,21 Gy (48,43 - 64Gy) bezogen auf das PTV, für die 2. Serie ein Mittelwert von 11,14 Gy (2 – 19,50 Gy) auf das CTV.

Die mittlere GHD im CTV lag bei 66,34 Gy (55,76 – 71,24 Gy).

Die Dauer der Bestrahlung bei einem sequentiellen Boost betrug im Mittel 49 Tage (37-65 d).

9 Patienten (25,7%) wurden hyperfraktioniert akzeleriert mit einer simultan integrierten Aufsat tigung bestrahlt.

In der 1. Serie erfolgte die Bestrahlung einmal pro Tag mit einer Einzeldosis von 2 Gy im Bereich des PTVs bis zu einer Dosis von 30 Gy (15 Fraktionen).

Anschließend wurden die Patienten zweimal pro Tag bestrahlt mit einem Mindestabstand von 6 Stunden zwischen den beiden Sitzungen. In der 1. Sitzung erfolgte die Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer kumulativen Gesamtherddosis von 51 Gy (47,85 – 51,6 Gy) im Bereich des PTV und in der 2. Sitzung mit einer Einzeldosis von 1,5 Gy im Bereich des CTVs bis zu einer mittleren Dosis von 19,4 Gy (18 – 20,6y G).

Für die GHD im Bereich des CTVs errechnet sich ein mittlerer Wert von 70,6 Gy (69,6 – 72 Gy).

Hier lag die mittlere Bestrahlungsdauer bei 40 Tagen (36-45 d).

5 Patienten (14,3%) wurden mit **IMRT-Technik** bestrahlt.

Die Planung einer IMRT erfolgt mittels inverser Therapieplanung. Hierbei wurden dem Planungssystem Dosisgrenzvorgaben für das PTV und zu schonende Risikoorgane bzw. die Anzahl der Felder und deren Einstrahlrichtungen vorgegeben. Die verwendete Energie betrug auch hier 6 MeV. Aus diesen Vorgaben wurde durch das Planungssystem ein Plan errechnet, der z. B. durch Einfügung

von Hilfszielvolumina oder unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Risikostrukturen weiter modifiziert werden konnte.

Die Aufsättigung erfolgte in drei Fällen sequentiell, d.h. die Patienten erhielten in der ersten Serie eine mittlere Dosis normiert auf das PTV von 54,3 Gy (54-55 Gy) mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy. Die mittlere Bestrahlungsdauer dieser Serie betrug 51 Tage (49-53 Tage).

In einer zweiten Serie erfolgte die kleinvolumige Aufsättigung bis zu einer Gesamtherddosis im CTV von 71 Gy (69,72 Gy) (wiederum Einzeldosis von 1,8 Gy). Die Bestrahlungsdauer der 2. Serie betrug im Mittel 10,3 Tage (8-13).

Die Gesamtdauer der Bestrahlung lag im Mittel bei 61,3 Tagen (57-64 Tage).

Bei zwei Patienten wurde mittels einer integrierten kleinvolumigen Aufsättigung bis zu einer Gesamtherddosis im CTV von 72,1 Gy (70,2-74 Gy) mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy.

Hier betrug die mittlere Gesamtbestrahlungsdauer 59 Tage (58-60 Tage).

Risikoorgane

Da bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches Dosen - je nach Situation - zwischen 50 und 72 Gy verabreicht werden, ist es von entscheidender Bedeutung bei der Bestrahlungsplanung Risikobereiche, deren Toleranzdosen weit darunter liegen, besonders zu schonen. Wichtige Strukturen sind Rückenmark, Augen, Sehbahn, Innenohr, Kehlkopf, Kiefergelenke und Speicheldrüsen. [78] Im Folgenden wird besonderes Augenmerk auf die Speicheldrüsen gelegt.

Die Planungsziele der Bestrahlung waren der optimale Einschluss des Tumors in das Zielvolumen und die maximale Schonung mindestens einer der beiden Ohrspeicheldrüsen. Die Daten zur Lebensqualität und die szintigrafischen Ergebnisse mussten zum Zeitpunkt der Radiotherapieplanung vorliegen. Falls eine der beiden Parotiden bereits präradiotherapeutisch funktionell insuffizient war, sollte versucht werden, die funktionell unbeeinträchtigte Parotis nicht mit mehr als 26 Gy als mittlere Dosis zu bestrahlen (Toleranzdosisrichtlinie). In allen anderen Fällen sollte ebenfalls mindestens eine Parotis nicht mehr als 26 Gy erhalten. Die zu schonende Seite richtete sich in den letzten Fällen nach der individuellen Anatomie

und nach der Tumorausdehnung. Wenn diese Vorgabe der 26 Gy als Mittelwert mit einer 3D-Radiotherapie nicht erreicht werden konnte, sollte die IMRT zum Einsatz kommen.

Über die Dosisverteilung der Speicheldrüsen lassen sich folgende Aussagen treffen: Die mittleren auf die Speicheldrüsen applizierten Dosen lagen im Mittel rechts bei 50,99 Gy (20,87 – 70,74 Gy) und links bei 49,38 Gy (20,51-70,61 Gy). Die Volumina der Parotiden betrugen im Mittel 18,1 ml (4,92 – 39,71 ml) rechts und 19,45 ml (4,63 – 37,76ml) links.

2.2.3.3 Supportivtherapie

Vor Therapiebeginn erhielten die meisten Patienten eine PEG-Anlage, um - während der gesamten Therapie - eine ausreichende Ernährung gewährleisten zu können. Alle Patienten wurde vor Radio- oder Chemotherapie zahnärztlich untersucht und es erfolgte, wenn nötig, eine Sanierung geschädigter Zähne. Die Patienten wurden entweder durch den Stationsarzt oder den betreuenden Arzt am Beschleuniger in der regelmäßigen Durchführung von Mundspülungen angewiesen. Unter der Therapie auftretende Infektionen - insbesondere der Mundhöhle - wurden fungizid oder bakterizid behandelt. Bei einer simultanen Chemotherapie erhielten die Patienten zusätzlich eine entsprechende antiemetische Therapie.

2.2.4 Speicheldrüsenszintigrafie

Die Speicheldrüsenszintigrafie ist ein klinisches Routineverfahren, das nach allgemein akzeptierten Standards zur Anwendung kommt [13][16]. Die Szintigrafie ermöglicht im Vergleich zur Speichelanalyse, die auf die Parotiden beschränkt bleibt, eine globale Funktionsaussage und einen Vergleich mit den meisten anderen Studien, bei denen in der Regel die Szintigrafie eingesetzt wird.

2.2.4.1 Untersuchungsablauf

Die Speicheldrüsenszintigrafie wurde in der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Regensburg durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte mittels einer Basicam Kleinfeldkamera und des Icon Auswertungssystems. Die Patienten wurden unter der Kamera in Rückenlage mit leicht überstrecktem Kopf gelagert. Nach der intravenösen Applikation der Tracersubstanz (ca. 50 MBq Tc-99m Pertechnetat) wurde eine Sequenzuntersuchung über 30 Minuten durchgeführt. Es erfolgte eine Sequenzbilderaufnahme von 80 Bildern (15 Bilder/s). Neben dem maximalen Uptake (gemessen durch den Aktivitätsanstieg bzw. Akkumulation des Nuklids) wurde die Exkretionsrate (Aktivitätsabfall = Washout) bestimmt, nachdem 20 Minuten p.i. ein Reiz mittels Zitronensaft (ca. 5 ml) erfolgte. Im Anschluss daran wurden weitere 40 Bilder aufgenommen. Um die genaue applizierte Menge der Tracersubstanz bestimmen zu können, wurde sowohl vor als auch nach der Injektion die Aktivität der Spritze unter der Kleinfeldkamera gemessen und hieraus die Differenz gebildet.

2.2.4.2 Auswertung

Die Auswertung der Bilder erfolgte an der Hermes Workstation von Nuclear Diagnost. Es erfolgte eine Beurteilung der Parotiden und der Submandibulardrüsen. Die ausgegebenen Daten beziehen sich auf die jeweils applizierte Menge der Tracersubstanz (zwischen 45 und 70 MBq) und werden deshalb in Promille angegeben. Der Washout stellt jeweils die Differenz aus maximalem Uptake vor Reiz und minimalem Uptake nach Reiz dar. Da derzeit noch kein standardisiertes Auswertungsschema vorhanden ist, lässt sich nur eine qualitative Aussage über die Funktion der Speicheldrüse treffen. Bei uneingeschränkter Funktion sollte auf den Reiz hin eine vollständige Entleerung der Speicheldrüsen und somit in ein deutlichen Abfall des Uptakes in der ausgegebenen Kurve erfolgen (siehe Abbildung 1). Bei einer funktionellen Störung der Speicheldrüsen, wie z.B. auch durch die Radiotherapie bedingt, zeigt sich in der Auswertung kein adäquates Ansprechen und somit kein Abfall des Uptakes (siehe Abbildung 2). Außer dieser beiden Extreme können die Speicheldrüsen in ihrer Funktion nur eingeschränkt sein, was sich in einem nur sehr geringen Aktivitätsabfall äußern würde. Es lassen sich jedoch bislang keine quantitativen Aussagen über die Funktion der Speicheldrüsen treffen. In dem Fall, dass die Speicheldrüsen bereits strukturell vorgeschädigt sind oder durch die Radiotherapie eine Strukturschädigung erfahren haben, würde man dies in der Kurve als eine inadäquate Tracerakkumulation sehen können.

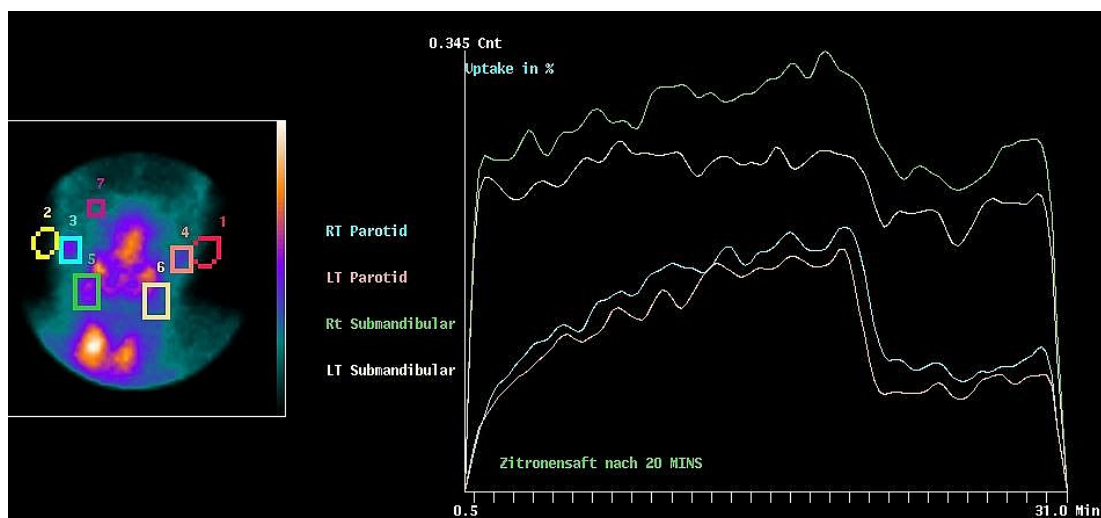


Abbildung 1: **Ergebnis einer Speicheldrüsenszintigrafie** – Kurvenverlauf einer unauffälligen Speicheldrüsenszintigrafie

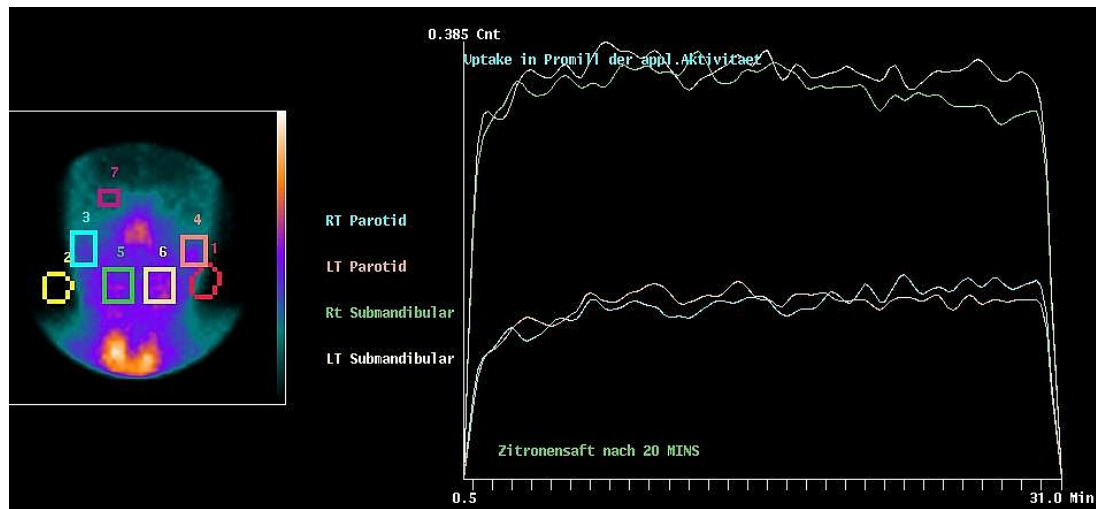


Abbildung 2: **Ergebnis einer Speicheldrüsenzintigrafie** – Kurvenverlauf einer pathologischen Speicheldrüsenzintigrafie. Kein Abfall des Uptakes aller vier Speicheldrüsen

2.3 Datenerhebung und Fragebögen

2.3.1 Allgemeines

Das Hauptaugenmerk der Datenerhebung bezog sich auf die Messung der Lebensqualität, der Toxizität, Scores zu Dysphagie und zur Xerostomie. Die Grundlage der Erhebung bildeten patientenbezogene Angaben: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Medikamentenanamnese, Angaben zum Alkohol- und Nikotinkonsum und Ernährungsanamnese.

Um die eigenen Daten mit denen anderer Arbeitsgruppen vergleichen zu können, wurden zur Bestimmung der Lebensqualität etablierte und validierte Module der EORTC eingesetzt: als Basismodul des Modul EORTC QLQ-C 30 (Version 3.0), als spezifisches Modul H&N 35 für Kopf-Hals-Tumore. Die Toxizität wurde nach den Kriterien der CTC (Version 2.0) graduiert. Für die subjektive Einschätzung der Xerostomie wurde der Overall Xerostomia Index angewandt, der auf der Beantwortung von drei Fragen basiert. Die Dysphagie wurde mit einem allgemein gebräuchlichen fünfstufigen Dysphagiescore graduiert. [20,64,173]

2.3.2 Validierte Elemente

2.3.2.1 EORTC QLQ-C30 und H&N35

Der Fragebogen der EORTC wird sowohl als Messinstrument für akute als auch für chronische Nebenwirkungen eingesetzt (siehe Anhang).

Der Fragebogen enthält 65 Items und wurde von den Patienten vor Beginn der strahlentherapeutischen Behandlung, nach Abschluss der Bestrahlung und zur Nachsorge nach 6 bzw. 12 Monaten ausgefüllt.

Das Basismodul QLQ-C30 (Version 3.0) besteht aus 30 Items. An Patientenangaben wird nach Initialen, Geburtsdatum, Abfragedatum und Identifizierungsnummer gefragt.

Dieses Modul gliedert sich in drei Teile. Der erste Teil beschäftigt sich mit der allgemeinen physischen Konstitution (PF) (fünf Items: körperliche Anstrengung, längerer Spaziergang, kurze Gehstrecke, tagsüber Liegen oder Sitzen, Hilfe beim

Essen, Anziehen, Waschen, Toilettengang). Die Bewertung durch den Patienten erfolgte in vier Stufen (überhaupt nicht zutreffend = 1, wenig zutreffend = 2, mäßig zutreffend = 3, sehr zutreffend = 4).

Der zweite Teil des Moduls QLQ-C30 geht vor allem auf Beschwerden - bezogen auf die letzte Woche - ein. Zwei Items beschäftigen sich mit der funktionellen Rolle in Arbeit oder Hobby (RF), zwei Items mit Schmerzen (PA), drei Items mit Müdigkeit und Schwäche (FA), zwei Items mit der kognitiven Funktion (CF), vier Items mit der emotionalen Funktion (EF), zwei Items mit der sozialen Funktion (SF). Des weiteren wurden Fragen gestellt zu Kurzatmigkeit (DY), Schlafstörungen (SL), Appetitmangel (AP), Obstipation (CO), Diarrhö (DI) und finanziellen Schwierigkeiten durch die Therapie (FI). Auch hier wurden alle Fragen in vier Bewertungsmöglichkeiten eingeteilt (4-stufige Likert-Skala) (überhaupt nicht zutreffend = 1, wenig zutreffend = 2, mäßig zutreffend = 3, sehr zutreffend = 4).

Der dritte Teil beschäftigt sich in zwei Items mit dem globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität. Hier erfolgte die Bewertung auf einer Skala mit 7 Schritten, wobei 1 = sehr schlecht - 7 = ausgezeichnet.

Das spezielle Modul für Kopf und Hals QLQ-H&N35 wurde zusätzlich an die Patienten ausgegeben und zu obigen drei Zeitpunkten von diesen bearbeitet. Es besteht aus 25 Items. Das Modul gliedert sich in zwei Teile. Es wird jeweils auf die Beschwerdesymptomatik der voran gehenden Woche eingegangen. Im ersten Teil erfolgte die Skalierung wiederum in vier Stufen (überhaupt nicht zutreffend = 1, wenig zutreffend = 2, mäßig zutreffend = 3, sehr zutreffend = 4). Vier Items wurden unter dem Überbegriff Schmerzen (HNPA) (Schmerzen im Mund, Kiefer, wund Stellen im Mund, Halsschmerzen) und vier unter dem Überbegriff Schlucken zusammengefasst (HNSW) (Probleme flüssige, weiche Kost, feste Kost zu schlucken, Verschlucken). Zwei Items fragten Sinnesbeschwerden (HNSE) (Geschmacks- und Geruchssinn), drei Items Sprechbeschwerden (HNSP) (Heiserkeit, Schwierigkeiten mit anderen Leuten zu sprechen oder am Telefon zu sprechen), vier Items soziale Essgewohnheiten (HNSO) (allgemeine Schwierigkeiten beim Essen, Essen im Beisein der Familie oder anderer Personen, Genießen einer Mahlzeit), fünf Items soziale Kontakte (HNSC) (durch Aussehen gestört, Schwierigkeiten im Umgang mit Familie, Freunden und anderen Personen, Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt mit Familie oder Freunden) und zwei

Items (HNSX) Sexualität (Interesse und Genießen) ab. Einzelfragen wurden gestellt zu Zahnproblemen (HNTE), Mundöffnen (HNOM), trockenem Mund (HNDR), klebrigem Speichel (HNSS), Husten (HNCO) und allgemeinem Krankheitsgefühl (HNFI).

Der zweite Teil bestand aus Ja-Nein-Fragen (nein = 1, ja = 2). Die Fragen beschäftigten sich mit der Einnahme von Schmerzmitteln (HNPK), Nahrungsergänzung durch Zusatzstoffe (z.B. Vitamine) (HNNU), Verwendung einer Ernährungssonde (HNFE) und Gewichtsverlust (HNWL) oder –zunahme (HNWG).

2.3.2.2 CTC-Kriterien

In verschiedenen Klassifikationsformen wird versucht, organspezifische Nebenwirkungen gemäß Schweregraden einzuteilen. Die Einleitung und Intensität der Therapiemaßnahmen steht nicht in Korrelation zur Dauer oder dem klinischen Verlauf von Nebenwirkungen.

Nebenwirkung, die nur kurzzeitig auftreten bzw. leicht medikamentös therapierbar sind, werden als leichter eingestuft, als Nebenwirkungen die geringe Ansprechraten aufweisen bzw. jene, die chirurgische oder intensivmedizinische Interventionen erfordern:

- Grad 0: Keine Nebenwirkungen
- Grad 1: Geringe und leichte Nebenwirkungen: Sie klingen spontan und ohne therapeutische Gegenmaßnahmen ab. Die vorgesehene onkologische Therapie kann ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.
- Grad 2: Mäßige bzw. deutliche Nebenwirkungen: Meist ist eine ambulante und medikamentöse Behandlung (z.B. peripher wirksame Analgesie) ausreichend und es ist keine wesentliche Verzögerung, Dosisreduktion (<10%) oder Unterbrechung der onkologischen Therapie erforderlich.
- Grad 3: Starke bzw. ausgeprägte Nebenwirkungen: Es sind eine Einweisung ins Krankenhaus, intensive medikamentöse bzw. supportive Maßnahmen erforderlich (z.B. zentral wirksame Analgetika, PEG Anlage). Oft ist eine Therapieunterbrechung bzw. eine Dosisreduktion (>10%) indiziert.
- Grad 4: Lebensbedrohliche Nebenwirkungen; Notfallmäßige Aufnahme ins Krankenhaus, intensivmedizinische oder chirurgische Intervention erforderlich. Sie führen meist zu einem Abbruch der Therapie.
- Grad 5: Letale Nebenwirkungen: Alle therapeutischen Nebenwirkungen, die zum Tode führen.

1988 wurden die akuten Toxizitätskriterien auf interdisziplinärer Ebene zu den sog. Common Toxicity Criteria (CTC-Kriterien) erweitert, die sich aus 12 Hauptkriterien und organspezifischen Einzelkriterien zusammensetzen. Sie sind wie die Klassifikation der WHO vor allem ausgelegt, um akute Nebenwirkungen nach Radiotherapie und Chemotherapie zu erfassen. Diese Kriterien wurden für den deutschen Sprachgebrauch etwas modifiziert und es besteht die Empfehlung, sie sowohl bei simultaner Radiochemotherapie als auch bei alleiniger Radio- bzw. Chemotherapie einzusetzen.

Die CTC-Kriterien wurden auch auf internationaler Ebene weiterentwickelt und finden vor allem Verwendung bei großen multizentrischen Studien. [78,148]

In der Studie wurde die Version 2.0 eingesetzt.

Aufbau der CTC-Kriterien: Es werden die Punkte Xerostomie, Mukositis, Dysphagie, Hauterythem und Schmerzen in jeweils einer Skala von Schweregrad 0 (keine Toxizität) bis Schweregrad 4 eingeteilt. In dieser Studie werden die ersten vier Kriterien abgefragt, da die Einteilung der Schmerzen objektiv durch den Untersucher nicht möglich ist.

Die Schweregrade der einzelnen Toxizitäten werden wie in Tabelle 3 definiert.

CTC 2.0	0	I	II	III	IV
Xerostomie	Keine	Leichte Mundtrockenheit, Eindickung des Speichels, Geschmacksveränderungen, geringe vermehrte Flüssigkeitsaufnahme nötig	Deutliche Mundtrockenheit, Verminderung der Zähflüssigkeit des Speichels, deutliche Geschmacksveränderungen	Komplette Mundtrockenheit, kompletter Geschmacksverlust	Akute Nekrose/ Fibrose der Speicheldrüse
Mukositis	Keine	Leichtes Erythem, geringfügige Schmerzen	Fleckenförmige Mukositis, evtl. blutige Beläge, mäßiges Ödem, mäßige Schmerzen	Konfluierende, fibrinöse Mukositis, massives Ödem, massive Schmerzen	Ausgedehnt konfluierende Nekrosen, tiefe Ulzerationen, massive Blutung
Dysphagie	Keine	Feste Nahrungsbestandteile	Weichgekautete Speisen können nicht geschluckt werden, Notwendigkeit pürrierter Kost	Notwendigkeit flüssiger Kost	Flüssigkeitsaufnahme nicht ausreichend möglich
Hauterythem	Kein	Leichtes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, verminderte Schweißsekretion	Deutliches Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolysen < 50%, mäßiges Ödem	Konfluierende feuchte Epitheliolysen > 50%, ausgedehntes Ödem	Ausgedehnte Ulzerationen, Hämorrhagien, Nekrose

Tabelle 3: CTC-Kriterien (Version 2.0)

Die Kriterien der CTC sollten als objektive Parameter der Einschätzung der Toxizitäten dienen. Im Vergleich dazu wurden als subjektive Messinstrumente der Overall Xerostomia (vierstufig) und der Dysphagiescore (fünfstufig) verwendet, die die Patienten selbst ausfüllten.

2.3.2.3 Overall Xerostomia Index und Dysphagiescore

Der Overall Xerostomia Index basiert auf der Beantwortung von drei Fragen. Die subjektive Einschätzung durch den Patienten beruht auf einer Skala mit den Stufen 1-4. Die Fragen beziehen sich allgemein auf die Xerostomie und auf die zum Essen bzw. Sprechen benötigte Trinkmenge (siehe Fragebogen 1)

Frage 1: Wie ernst ist Ihr Problem mit der Mundtrockenheit?

- 1 = normal
- 2 = mehr Mundtrockenheit als vor Beginn der Radiotherapie
- 3 = bedeutend schlimmer als vor Beginn der Radiotherapie
- 4 = permanente Beschwerden über einen trockenen Mund

Frage 2: Müssen Sie zum Essen Wasser trinken, um sich das Essen überhaupt zu ermöglichen?

- 1 = nein
- 2 = manchmal, abhängig von dem, was ich esse
- 3 = mehr als früher
- 4 = für jeden Bissen muss ich einen Schluck Wasser zu mir nehmen

Frage 3: Müssen Sie Wasser trinken, um überhaupt sprechen zu können?

- 1 = niemals
- 2 = ab und zu
- 3 = regelmäßig
- 4 = immer
- 5 = ich muss sogar das Gespräch unterbrechen, um einen Schluck Wasser zu trinken

Fragebogen 1: Overall Xerostomia Index

- 0 = Sie können sowohl feste, als auch weiche Kost zu sich nehmen
- 1 = Sie können noch ein bisschen weiche Kost zu sich nehmen
- 2 = Sie können nur noch breiähnliche Speisen zu sich nehmen
- 3 = Sie können nur noch flüssige Nahrung zu sich nehmen
- 4 = Sie können gar nicht mehr schlucken

Fragebogen 2: Dysphagiescore

2.3.2.4 Karnofsky-Index und ECOG-Klassifikation

Diese Scores dienen nur dazu, den globalen Zustand des Patienten einzuschätzen und beziehen sich nicht z.B. auf bestimmte Organsysteme.

	Karnofsky Index		ECOG Zubrot/WHO
100%	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	0	Volle Aktivität, normales Leben möglich
90%	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome		
80%	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	1	Eingeschränkte Aktivität, aber noch leichte Arbeit möglich
70%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen		
60%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe	2	Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, muss sich weniger als 50% der Tageszeit hinlegen/ruhen; nicht bettlägerig
50%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und häufige ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig		
40%	Patient bettlägerig, braucht spezielle Pflege	3	Selbstversorgung sehr eingeschränkt; mehr als 50% der Tageszeit ruhebedürftig (Bett/Sessel); Pflege/Hilfe notwendig
30%	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege ist notwendig		
20%	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportiv e Therapie erforderlich	4	Bettlägerig und völlig pflegebedürftig
10%	Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort		

Tabelle 4: Karnofsky-Index und ECOG-Graduierung

2.3.3 Nichtvalidierte Elemente

Zusätzlich zu den validierten Scores wurden patientenbezogene Daten erhoben, die sich im Wesentlichen auf Alkohol- und Nikotinkonsum, Ernährung (oral normale Kost, passierte Kost, Ernährung über eine PEG und parenterale Ernährung) und Medikamente (besonders Analgetika) bezogen.

Außerdem wurden Vitalparameter (Blutdruck, Puls), Gewicht und diverse Blutwerte (Natrium, Kalium, Kreatinin, C-reaktives Protein, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) bestimmt und dokumentiert.

2.3.4 Organisatorischer Ablauf

Eine Übersicht über die Datenerhebung ist in Tabelle 5 zusammengestellt.

	Zeitpunkt der Datenerhebung						
	Vor RT-Beginn	Am Ende Jeder Woche während RT	Nach RT- Abschluss	6 Wochen nach RT- Abschluss	3 Monate nach RT- Abschluss	6 Monate nach RT- Abschluss	12 Monate nach RT- Abschluss
Speicheldrüsenszintigrafie	X		X			X	
EORTC (QLQ-C30, H&N35)	X		X			X	X
Xerostomie (CTC, OXI)	X	X	X	X	X	X	X
Toxizität (CTC, Dysphagiescore)	X	X	X	X	X	X	X
Blutwerte	X	X	X	X	X	X	X
Gewicht	X	X	X	X	X	X	X
Blutdruck	X	X	X	X	X	X	X
Puls	X	X	X	X	X	X	X
Alkoholanamnese	X	X	X	X	X	X	X
Nikotinanamnese	X	X	X	X	X	X	X
Ernährungsanamnese	X	X	X	X	X	X	X
Medikamentenanamnese	X	X	X	X	X	X	X

Tabelle 5: Schema der Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte an Terminen, zu denen sich die Patienten in radioonkologischer Behandlung befanden, so dass für die Patienten keine zusätzlichen Termine vereinbart werden und die Patienten nur einen unwesentlichen Zeitaufwand durch die Teilnahme an der Studie hinnehmen mussten.

Die Behandlung der Patienten erfolgte teils ambulant, teils stationär je nach Therapieschema und Ausprägung der Nebenwirkungen durch Radio- oder Chemotherapie.

Die Speicheldrüsenszintigrafie erfolgte in der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Regensburg.

Die restliche Datenerhebung wurde immer unter gleichen Rahmenbedingungen in der Tagesklinik der Strahlentherapie der Universität Regensburg durchgeführt, was sich in etwa immer über einen Zeitraum von 15-20 Minuten erstreckte.

Die Patientenbefragung und Datenerhebung fand stets im Anschluss an die Bestrahlung statt. Die Patienten wurden in einer ungestörten Atmosphäre befragt bzw. untersucht. Zu Beginn erfolgte die Untersuchung und Befragung hinsichtlich Xerostomie, Mukositis, Dysphagie und Hauterythem. Auch wurde die Ernährungs-, Alkohol-, Nikotin- und Medikamentenanamnese durchgeführt. Im Anschluss daran füllten die Patienten die für den Termin jeweiligen Fragebögen aus. Zum Schluss (also nach mindestens 10-15 Minuten Ruhe) erfolgte im Sitzen die Blutdruck- und Pulsmessung und die Blutabnahme. Zuletzt wurden die Patienten gewogen. Für stationäre Patienten wurde die Befragung ebenfalls in der Tagesklinik durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte zu folgenden Zeitpunkten: Vor Beginn der Bestrahlung wurde bei allen Patienten, wenn es aufgrund der Compliance möglich war, eine Speicheldrüsenszintigrafie (Teil I) in der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Regensburg durchgeführt, um einen Ausgangsbefund der Funktion vor allem beider Parotiden zu bekommen. Dieser war ebenfalls für die Planung der Bestrahlung von Bedeutung. Des Weiteren wurde den Patienten der EORTC-Fragebogen ausgehändigt, den sie entweder in der Klinik oder zu Hause ausfüllen konnten (Teil I). Zu diesem Zeitpunkt wurden auch die Ausgangswerte der Xerostomie und Toxizität (Mukositis, Dysphagie, Hauterythem) sowohl anhand der CTC-Skalierung als auch mit Hilfe des OXI und Dysphagiescore erhoben (Teil II). Ebenfalls wurden Ausgangsdaten für Blutwerte (Natrium, Kalium, Kreatinin, CRP, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten), Gewicht, Blutdruck und Puls bestimmt (Teil II). Außerdem wurde bei allen Patienten eine Alkohol-, Nikotin-, Ernährungs- und Medikamentenanamnese durchgeführt (Teil II). Bezüglich der Ernährung war es vor allem wichtig, ob Patienten zusätzlich eine PEG-Anlage benutzen, die einige der Patienten schon vor der Bestrahlung erhielten.

Während der 6-8 Wochen Bestrahlung wurden die Patienten je am Ende einer Bestrahlungswoche befragt. Hier wurde jeweils nur noch Teil II der Datenerhebung durchgeführt.

Nach Abschluss der Bestrahlung wurde eine zweite Speicheldrüsenszintigrafie durchgeführt, die abhängig von den akuten Nebenwirkungen (vor allem der Mukositis) in einem zeitlichen Rahmen bis zu 6 Wochen nach Beendigung der Bestrahlung stattfinden konnte. Ebenfalls erhielten alle Patienten wiederum den EORTC-Bogen. Auch der Teil II der Daten wurde zu diesem Zeitpunkt erhoben.

6 Wochen und 3 Monate nach Abschluss der Bestrahlung wurden die Patienten erneut rekrutiert (Teil II). In der Nachsorge 6 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie sollte soweit möglich eine 3. Speicheldrüsenszintigrafie stattfinden. Auch erhob man die Lebensqualität zu diesem Zeitpunkt wiederum durch einen EORTC-Bogen. Auch Teil II wurde erneut durchgeführt. Selbiges erfolgte nach 12 Monaten. Allerdings wurde zu diesem Zeitpunkt keine weitere Speicheldrüsenszintigrafie veranlasst.

Die Daten wurden - soweit möglich - bei allen Patienten erhoben. Abbruchkriterien waren Tod, Rezidiv des Tumors, mangelnde Compliance oder extreme Toxizität (v.a. Mukositis).

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 15.0.

Bei der Auswertung des Fragebogens der EORTC wurde jeweils der Mittelwert (mittels T-Test) der einzelnen Itemgruppen oder Einzelitems, der Median, die Standardabweichung, die Varianz, der minimale und der maximale Wert bestimmt. Außerdem wurde die Signifikanz zwischen den Veränderungen, die sich zwischen den Befragungszeitpunkten ergaben, errechnet. Die angegebenen Signifikanzen in der Tabelle und im Text beziehen sich jeweils auf den Mittelwert.

Die Auswertung des Basismoduls erfolgte mittels einer standardisierten Syntax durch SPSS. Die Itemgruppen PF, RF, EF, CF, SF, QL wurden durch eine Berechnungsformel in Werte zwischen 0 und 100 (0 = sehr schlecht und 100 = sehr gut) umgerechnet. Die Gruppen/Einzelitems FA, NV, PA, DY, SL, AP, CO, DI, FI wurden ebenfalls in Werten zwischen 0 und 100 angegeben (aber hier: 0 = sehr gut, 100 = sehr schlecht).

Auch bei dem für Kopf-Hals-Tumoren spezifischen Modul erfolgte die Auswertung mittels einer standardisierten Syntax für SPSS. Es wurden die Patientenangaben ebenfalls durch eine Formel in Werte zwischen 0 und 100 umgerechnet, wobei hier 0 als sehr gut und 100 als sehr schlecht definiert ist.

Die Auswertung der CTC-Kriterien, des Overall Xerostomia Index, des Dysphagiescores und des Karnofskyindex erfolgte ebenfalls mittels SPSS Version 15.0. Hier wurden jeweils der Median, die Standardabweichung, die Varianz, der Minimalwert und der Maximalwert ermittelt.

Die Prozentangaben in der Tabelle beziehen sich jeweils auf die Gesamtanzahl der Patienten zu Beginn (N = 35) bzw. auf die Anzahl der Patienten zum jeweiligen Befragungszeitpunkt, die im Text und in den Diagrammen angegebenen Prozente nur auf die Anzahl der Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt.

Die Korrelationsbestimmung erfolgte mittels SPSS nach Spearman.

3 Ergebnisse

3.1 EORTC

Der EORTC-Fragebogen bestehend aus den zwei Modulen wurde vor Beginn der Strahlentherapie von N = 34 der 35 Patienten ausgefüllt. Nach Abschluss der Bestrahlung liegen von N = 31 Patienten der 35 Patienten Daten vor. Nach 6 Monaten konnten noch N = 22 Bögen ausgewertet werden. Gründe für den Verlust waren mangelnde Compliance, Therapieabbruch bzw. Tod der Patienten. Die Auswertung der Fragebögen ergab folgende Tabellen.

3.1.1 Basismodul

Eine Übersicht über alle Itemgruppen des Basismoduls zeigt Tabelle 6. Es erfolgte eine Zusammenfassung einzelner Items zu bestimmten Itemgruppen.

	Beginn (N = 34)		Ende (N = 31)		6 Monate (N = 22)		Signifikanzen		
	MW	Med	MW	Med	MW	Med	B vs. E	E vs. 6Mo	B vs. 6Mo
PF Allgemeine physische Konstitution	80,39	86,67	73,76	80,00	77,58	83,33	ns	ns	ns
RF Funktionelle Rolle	64,71	66,67	54,84	50,00	53,03	58,33	ns	ns	ns
DY Kurzatmigkeit	23,59	16,67	27,96	0,00	25,76	0,00	ns	ns	ns
PA Schmerz	30,39	16,67	42,47	33,33	31,82	33,33	ns	ns	ns
SL Schlafstörungen	24,51	13,67	35,48	33,33	24,24	0,00	ns	ns	ns
AP Appetitmangel	20,59	0,00	46,24	33,33	28,79	33,33	0,000	0,050	0,009
FA Müdigkeit, Schwäche	33,33	27,78	42,30	33,33	37,88	38,88	0,043	ns	ns
NV Übelkeit/Erbrechen	2,45	0,00	13,44	0,00	6,06	0,00	0,001	ns	ns
CO Obstipation	12,75	0,00	21,51	0,00	7,58	0,00	ns	0,019	ns
DI Diarrhö	14,71	0,00	18,28	0,00	6,06	0,00	ns	ns	ns
CF Kognitive Funktion	85,78	91,67	77,96	83,33	79,55	83,33	ns	ns	ns
EF Emotionale Funktion	65,93	62,50	63,98	66,67	69,70	66,67	ns	ns	ns
SF Soziale Funktion	69,11	66,67	63,44	66,67	73,48	66,67	ns	ns	ns
FI Finanzielle Schwierigkeiten durch Behandlung	27,45	16,67	27,96	33,33	27,27	33,33	ns	ns	ns
QL Globaler Gesundheitsstatus, Lebensqualität	60,78	62,50	48,11	50,00	58,71	58,33	0,008	ns	ns

Tabelle 6: EORTC – Basismodul: Auswertung mittels spezifischer Maske

PF, RF, EF, CF, SF, QL (0 = sehr schlecht und 100 = sehr gut); FA, NV, PA, DY, SL, AP, CO, DI, FI (0 = sehr gut, 100 = sehr schlecht)

EORTC - Signifikante Veränderungen im Basismodul zwischen den Erhebungszeitpunkten „Beginn (B)“, „Ende (E)“ und nach „6 Monaten (6Mo)“

ns = nicht signifikant ($p > 0,050$)

Ergebnisse

	Beginn (N = 34)				Ende (N = 31)				6 Monate (N = 22)			
	Überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	Überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	Überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
PF Allgemeine physische Konstitution												
Schwierigkeiten beim Tragen eines schweren Gegenstandes	13 (38)	7 (21)	9 (27)	5 (15)	7 (23)	13 (42)	5 (16)	6 (19)	5 (23)	7 (32)	9 (41)	1 (5)
Schwierigkeiten bei einem längeren Spaziergang	18 (53)	8 (24)	3 (9)	5 (15)	10 (32)	11 (35)	5 (16)	5 (16)	7 (32)	6 (27)	7 (32)	2 (9)
Schwierigkeiten bei kurzer Gehstrecke	26 (76)	4 (12)	4 (12)	0	21 (68)	5 (16)	3 (10)	2 (6)	15 (68)	5 (23)	2 (9)	0
Tagsüber liegen und sitzen	25 (73)	4 (12)	4 (12)	1 (3)	17 (55)	10 (32)	2 (6)	2 (6)	16 (73)	2 (9)	4 (18)	0
Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Toilettengang	32 (94)	1(3)	0	1(3)	26 (84)	3 (10)	1 (3)	1 (3)	21 (95)	1 (5)	0	0
RF Funktionelle Rolle												
Einschränkung im Beruf und Alltag	13 (38)	10 (29)	5 (15)	6 (18)	7 (23)	11 (35)	8 (26)	5 (16)	5 (23)	7 (32)	6 (27)	4 (18)
Einschränkung bei Freizeitbeschäftigungen	15 (44)	8 (24)	7 (21)	4 (12)	8 (26)	8 (26)	11 (35)	4 (13)	6 (27)	5 (23)	7 (32)	4 (18)
DY Kurzatmigkeit	17 (50)	12 (35)	3 (9)	2 (6)	17 (55)	6 (19)	4 (13)	4 (13)	12 (55)	5 (23)	3 (14)	2 (9)
PA Schmerz												
Schmerzen	14 (41)	12 (35)	5 (15)	3 (9)	7 (23)	10 (32)	9 (29)	5 (16)	9 (41)	6 (27)	5 (23)	2 (9)
Beeinträchtigung des Alltags durch Schmerzen	16 (47)	8 (24)	7 (21)	3 (9)	9 (29)	10 (32)	10 (32)	2 (6)	10 (45)	5 (23)	6 (27)	1 (5)
SL Schlafstörungen	17 (50)	11 (32)	4 (12)	2 (6)	10 (32)	12 (39)	6 (19)	3 (10)	13 (59)	4 (18)	3 (14)	2 (9)
AP Appetitmangel	19 (56)	11 (32)	2 (6)	2 (6)	9 (29)	7 (23)	9 (29)	6 (19)	10 (45)	6 (27)	5 (23)	1 (5)
FA Müdigkeit, Schwäche												
Ausruhen	12 (35)	14 (41)	5 (15)	3 (9)	4 (13)	14 (45)	8 (26)	5 (16)	7 (32)	5 (23)	9 (41)	1 (5)
Schwächegefühl	10 (29)	16 (47)	4 (12)	4 (12)	7 (23)	14 (45)	8 (26)	2 (6)	7 (32)	6 (27)	9 (41)	0
Müdigkeit	12 (35)	12 (35)	9 (26)	1(3)	8 (26)	11 (35)	10 (32)	2 (6)	7 (32)	5 (23)	10 (45)	0
NV Übelkeit/Erbrechen												
Übelkeit	29 (85)	5 (15)	0	0	16 (52)	12 (39)	3 (10)	0	17 (77)	4 (18)	1 (5)	0
Erbrechen	34 (100)	0	0	0	25 (81)	5 (16)	1 (3)	0	21 (95)	0	1 (5)	0
CO Opstipation	25 (74)	6 (18)	2 (6)	1(3)	18 (58)	8 (26)	3 (10)	2 (6)	19 (86)	1 (5)	2 (9)	0
DI Diarrhoe	25 (74)	4 (12)	4 (12)	1(3)	20 (65)	7 (23)	2 (6)	2 (6)	18 (82)	4 (18)	0	0
CF Kognitive Funktion												
Konzentrationsschwierigkeiten	21 (62)	9 (26)	4 (12)	0	16 (52)	8 (26)	5 (16)	2 (6)	11 (50)	9 (41)	1 (5)	1 (5)
Erinnerungsprobleme	24 (71)	8 (24)	2 (6)	0	19 (61)	9 (29)	1 (3)	2 (6)	11 (50)	9 (41)	2 (9)	0
EF Emotionale Funktion												
Angespannt	13 (38)	14 (41)	7 (21)	0	12 (39)	12 (39)	5 (16)	2 (6)	9 (41)	11 (50)	2 (9)	0
Sorgen	11 (32)	8 (24)	8 (24)	7 (21)	9 (29)	7 (23)	11 (35)	4 (13)	5 (23)	12 (55)	5 (23)	0
Reizbarkeit	14 (41)	9 (26)	9 (26)	2 (6)	11 (35)	11 (35)	7 (23)	2 (6)	6 (27)	9 (41)	5 (23)	2 (9)
Niedergeschlagenheit	11 (32)	14 (41)	8 (24)	1(3)	10 (32)	10 (32)	9 (29)	2 (6)	7 (32)	12 (55)	3 (14)	0
SF Soziale Funktion												
Beeinträchtigung des Familienlebens durch Krankheit oder Behandlung	10 (29)	17 (50)	6 (18)	1(3)	11 (35)	10 (32)	4 (13)	6 (19)	8 (36)	10 (45)	3 (14)	1 (5)
Finanzielle Schwierigkeiten durch Krankheit oder Behandlung	17 (50)	8 (24)	7 (21)	2 (6)	13 (42)	11 (35)	6 (19)	1 (3)	10 (45)	7 (32)	4 (18)	1 (5)

Tabelle 7: EORTC – Basismodul: Häufigkeiten der Antworten bezüglich der einzelnen Items und

Schweregrade

Die in Klammern angegebenen Werte sind Prozentangaben und beziehen sich auf die zum jeweiligen Zeitpunkt vorhandene Patientenzahl

		Beginn (N = 34)						
		1	2	3	4	5	6	7
QL Gesundheitszustand, Lebensqualität								
Gesundheitszustand		0	1 (3)	3 (9)	10 (29)	13 (38)	5 (15)	2 (6)
Lebensqualität		0	2 (6)	7 (21)	5 (15)	13 (38)	3 (9)	4 (12)
		Ende (N = 31)						
		1	2	3	4	5	6	7
QL Gesundheitszustand, Lebensqualität								
Gesundheitszustand		1 (3)	2 (6)	7 (23)	11 (35)	6 (19)	3 (10)	1 (3)
Lebensqualität		1 (3)	6 (19)	7 (23)	8 (26)	6 (19)	1 (3)	2 (6)
		6 Monate (N = 22)						
		1	2	3	4	5	6	7
QL Gesundheitszustand, Lebensqualität								
Gesundheitszustand		0	0	3 (14)	8 (36)	7 (32)	4 (18)	0
Lebensqualität		0	0	5 (23)	6 (27)	6 (27)	5 (23)	0

Tabelle 8: EORTC – Basismodul: Häufigkeiten der Antworten bezüglich des Items Lebensqualität und globaler Gesundheitsstatus

Die in Klammern angegebenen Werte sind Prozentangaben und beziehen sich auf die zum jeweiligen Zeitpunkt vorhandene Patientenzahl

Da viele Studien direkt die Häufigkeiten der von den Patienten gewählten Antworten angeben, erfolgte eine zusätzlich Auswertung dieser Häufigkeiten einzeln bezüglich jeder Frage. Die Zusammenstellung dieser Häufigkeiten und der dazugehörigen Prozentangaben (bezogen auf die jeweilige Patientenzahl) ist in den Tabelle 7 und 8 zusammengestellt.

Im Basismodul ergaben sich folgende signifikante Veränderungen im Verlauf der Untersuchungen bezüglich Appetitmangel, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Obstipation (siehe Abbildung 3). Des Weiteren konnte eine deutliche Veränderung des globalen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität beobachtet werden (siehe Abbildung 4).

Die folgenden Werte beziehen sich auf die Auswertung mittels einer Maske. Die einzelnen Häufigkeiten der gegebenen Antworten sind im Folgenden nicht mehr separat ausgeführt und können den Tabellen 7 und 8 entnommen werden.

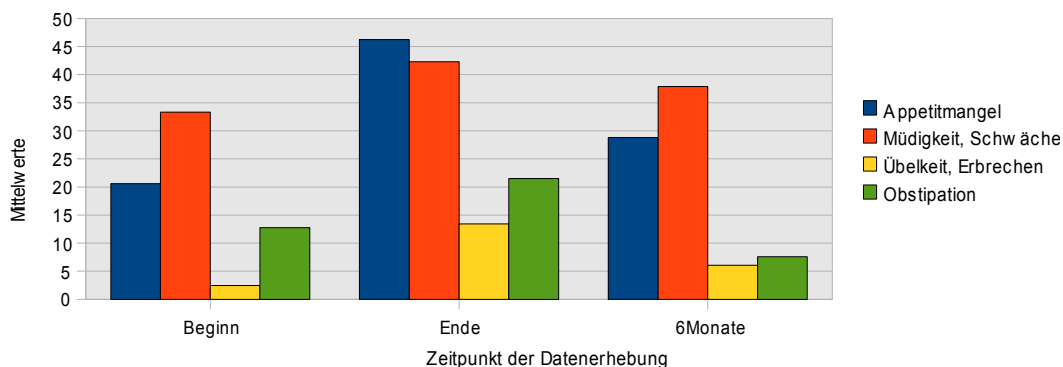


Abbildung 3: **EORTC – Basismodul:** *Appetitmangel, Müdigkeit/Schwäche, Übelkeit/Erbrechen, Obstipation*

Der *Appetitmangel* stieg signifikant ($p < 0,001$) von einem Mittelwert von 20,59 auf 46,24. Nach 6 Monaten sank er wieder auf 28,79 ($p < 0,050$). Der Ausgangswert wurde nach 6 Monaten nicht erreicht und es ergab sich weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten vor Therapiebeginn und nach 6 Monaten ($p < 0,010$).

Die Items bezüglich *Müdigkeit und Schwäche* wurden vor Therapiebeginn mit einem Mittelwert von 33,33 und nach Therapieende mit einem Mittelwert von 42,30 bewertet ($p < 0,050$). Nach Abschluss der Therapie zeigen sich hinsichtlich des Mittelwertes eine geringe Verbesserung (MW 37,88), die jedoch nicht als signifikant anzusehen war ($p > 0,050$). Der Vergleich zwischen Beginn der Therapie und Nachsorge nach 6 Monaten ergab keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,050$).

Auch die Beschwerden bezüglich *Übelkeit und Erbrechen* stiegen während der Behandlung signifikant an von einem Mittelwert von 2,45 auf 13,44 ($p < 0,001$). Ebenfalls ließ sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen Ende bzw. Beginn der Therapie und Nachsorge nach 6 Monaten zeigen (MW nach 6 Monaten 6,06).

Von Beginn der Therapie bis zum Therapieabschluss stieg der Mittelwert bezüglich *Obstipation* von 12,75 auf 21,51 an; dies lag jedoch unter dem Signifikanzniveau. Eine signifikante Veränderung ergab sich aber zwischen Therapieende und Nachsorge nach 6 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt (MW 7,58) litten im Vergleich zum Ende der Therapie (MW 21,51) weniger Patienten an Obstipation ($p < 0,050$).

Ebenfalls ein bedeutender Unterschied ergab sich in der Bewertung des *globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität* während der Therapie (Abbildung 4).

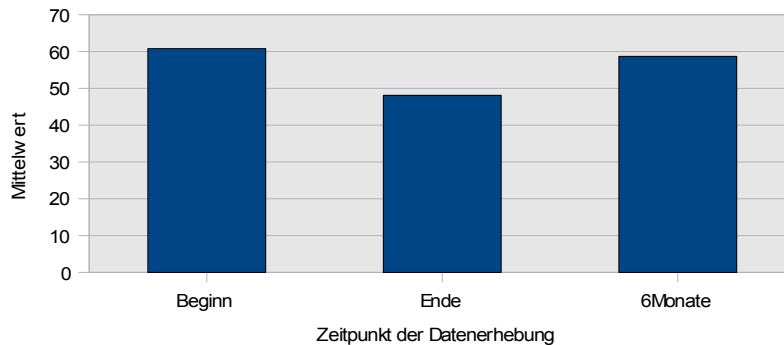


Abbildung 4: **EORTC – Basismodul:** globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität

Hier sank der Wert von im Mittel 60,78 auf 48,11 ($p < 0,010$). Nach 6 Monaten schätzten die Patienten ihren Gesundheitsstatus und ihre Lebensqualität wieder höher ein als zum Ende der Therapie (MW 58,71), jedoch lag dies unter dem Signifikanzniveau. Der Ausgangswert für den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität wurde nicht ganz erreicht. Beim Vergleich der Werte vor Therapie und nach 6 Monaten ergab sich somit kein signifikanter Unterschied mehr ($p > 0,050$).

Zusammenfassend für das Basismodul konnte man beobachten, dass sich alle Items im Laufe der Therapie verschlechterten. Im Anschluss an die Therapie bis zur Nachsorge nach 6 Monaten trat jedoch bei allen - bis auf die funktionelle Rolle - wieder eine Verbesserung ein. Kurzatmigkeit, Schmerz, allgemeine physische Funktion, Schlafstörungen, finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung und der globale Gesundheitsstatus bzw. die Lebensqualität erreichten annähernd Ausgangswerte. Besser als die Basisdaten waren nach 6 Monaten die Werte bezüglich Verstopfung, Durchfall, emotionaler und sozialer Funktion. Weiterhin schlechter als die Werte vor Therapiebeginn jene bezüglich Appetitmangel, funktionelle Rolle, Müdigkeit und Schwäche, Übelkeit und Erbrechen und kognitiver Funktion.

Es ergaben sich für alle Items - außer Appetitmangel - keine Unterschiede ($p < 0,010$) zwischen den Daten bei Therapiebeginn und nach 6 Monaten ($p \geq 0,050$).

3.1.2 Kopf-Hals-Modul

Eine Übersicht über alle Itemgruppen des Kopf-Hals-Moduls zeigt Tabelle 9. Wiederum erfolgte bei einzelnen vergleichbaren Fragen eine Zusammenfassung der Items zu Itemgruppen.

	Beginn (N = 34)		Ende (N = 31)		6 Monate (N = 22)		Signifikanzen		
	MW	Med	MW	Med	MW	Med	B vs. E	E vs. 6Mo	B vs. 6Mo
HNSA Schmerz	31,62	25,00	48,12	41,67	30,68	33,33	0,012	0,009	ns
HNSW Schlucken	25,00	20,83	54,67	50,00	31,82	29,17	0,000	0,004	ns
HNTE Zahnprobleme	50,00	33,33	44,09	33,33	42,42	33,33	ns	ns	ns
HNOM Probleme Mund zu öffnen	47,06	33,33	56,99	66,67	45,45	50,00	ns	ns	ns
HNDR Trockener Mund	34,31	33,33	63,44	66,67	68,25	66,67	0,000	ns	0,002
HNSS Klebriger Speichel	36,27	33,33	65,59	66,67	50,00	33,33	0,000	0,043	ns
HNSE Geruch/Geschmacksprobleme	19,61	8,33	51,08	50,00	30,30	33,33	0,000	0,005	ns
HNSO Husten	25,49	33,33	43,01	33,33	34,47	37,50	0,004	0,016	ns
HNSP Sprechprobleme	28,43	22,22	38,35	33,33	24,24	22,22	0,040	ns	ns
HNFI Krankheitsgefühl	34,31	33,33	47,31	66,67	22,73	16,67	0,020	0,021	ns
HNSO Soziales Essen	37,75	25,00	54,57	50,00	34,47	37,50	0,003	0,049	ns
HNSC Sozialer Kontakt	22,94	13,33	25,81	20,00	14,24	10,00	ns	ns	ns
HNSX Sexualität	40,69	33,33	45,16	33,33	37,12	33,33	ns	ns	ns
HNPKE Schmerzmittelinnahme	19,61	33,33	25,81	33,33	9,09	0,00	ns	0,000	ns
HNNU Zusatzstoffe in Nahrung	11,76	0,00	19,35	33,33	9,09	0,00	0,043	ns	ns
HNFE Ernährungssonde	14,71	0,00	24,73	33,33	13,64	0,00	0,020	0,010	ns
HNWL Gewichtsabnahme	15,69	0,00	19,35	33,33	12,12	0,00	ns	ns	ns

Tabelle 9: EORTC – Kopf-Hals-Modul: Auswertung mittels spezifischer Maske

Bei allen Items des Kopf-Hals-Moduls gilt: 0 = sehr gut, 100 = sehr schlecht

EORTC - Signifikante Veränderungen im Kopf-Hals-Modul zwischen den Erhebungszeitpunkten „Beginn (B)“, „Ende (E)“ und nach „6 Monaten (6Mo)“

ns = nicht signifikant ($p > 0,050$)

Ergebnisse

	Beginn (N = 34)				Ende (N = 31)				6 Monate (N = 22)			
	Überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	Überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	Überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
HNSA Schmerz												
Schmerzen im Mund	10 (29)	9 (26)	12 (35)	3 (9)	2 (6)	7 (23)	15 (48)	7 (23)	6 (27)	5 (23)	9 (41)	2 (10)
Schmerzen im Kiefer	18 (53)	8 (24)	5 (15)	3 (9)	13 (42)	8 (26)	9 (29)	1 (3)	12 (55)	7 (32)	2 (10)	1 (5)
Wunde Stellen im Mund	22 (65)	3 (9)	4 (12)	5 (15)	7 (23)	5 (16)	11 (35)	8 (26)	10 (45)	9 (41)	2 (10)	1 (5)
Halsschmerzen	14 (41)	10 (29)	6 (18)	4 (12)	8 (26)	10 (32)	8 (26)	5 (16)	8 (36)	9 (41)	4 (18)	1 (5)
HNSW Schlucken												
Probleme, flüssige Kost zu schlucken	19 (56)	10 (29)	4 (12)	1 (3)	10 (32)	10 (32)	5 (16)	6 (19)	13 (59)	7 (32)	1 (5)	1 (5)
Probleme, weiche Kost zu schlucken	22 (65)	9 (26)	2 (6)	1 (3)	8 (26)	4 (13)	9 (29)	10 (32)	11 (50)	7 (32)	2 (10)	2 (10)
Probleme, feste Kost zu schlucken	10 (29)	8 (24)	8 (24)	8 (24)	2 (6)	3 (10)	4 (13)	22 (71)	4 (18)	6 (27)	5 (23)	7 (32)
Verschlucken	20 (59)	11 (32)	3 (9)	0	11 (35)	9 (29)	6 (19)	5 (16)	10 (45)	7 (32)	4 (18)	1 (5)
HNTE Zahnprobleme	10 (29)	8 (24)	5 (15)	11 (32)	11 (35)	6 (19)	7 (23)	7 (23)	8 (36)	5 (23)	4 (18)	5 (23)
HNOM Probleme Mund zu öffnen	12 (35)	6 (18)	6 (18)	10 (29)	3 (10)	11 (35)	9 (29)	8 (26)	7 (32)	4 (18)	7 (32)	4 (18)
HNDR Trockener Mund	13 (38)	9 (27)	10 (29)	2 (6)	1 (3)	8 (26)	15 (48)	7 (23)	3 (14)	3 (14)	5 (23)	11 (50)
HNSS Klebriger Speichel	15 (44)	6 (18)	8 (24)	5 (15)	1 (3)	7 (23)	15 (48)	8 (26)	2 (10)	12 (55)	3 (14)	5 (23)
HNSE Geruch/Geschmacksprobleme												
Probleme mit Geruchssinn	22 (65)	10 (29)	2 (6)	0	11 (35)	11 (35)	5 (16)	4 (13)	14 (64)	5 (23)	2 (10)	1 (5)
Probleme mit Geschmackssinn	19 (56)	6 (18)	7 (21)	2 (6)	3 (10)	4 (13)	14 (45)	10 (32)	5 (23)	7 (32)	9 (41)	1 (5)
HNCO Husten	16 (47)	12 (35)	4 (12)	2 (6)	4 (13)	17 (55)	7 (23)	3 (10)	8 (36)	12 (55)	1 (5)	1 (5)
HNSP Sprechprobleme												
Heiserkeit	20 (59)	6 (18)	5 (15)	3 (9)	9 (29)	14 (45)	3 (10)	5 (16)	10 (45)	10 (45)	1 (5)	1 (5)
Schwierigkeiten mit anderen Leuten zu sprechen	19 (56)	6 (18)	3 (9)	6 (18)	11 (35)	9 (29)	7 (23)	4 (13)	11 (50)	8 (36)	3 (14)	0
Schwierigkeiten am Telefon zu sprechen	18 (53)	6 (18)	4 (12)	6 (18)	11 (35)	8 (26)	7 (23)	5 (16)	9 (41)	7 (32)	6 (27)	0
HNFI Krankheitsgefühl	14 (41)	10 (29)	5 (15)	5 (15)	6 (19)	9 (29)	13 (42)	3 (10)	11 (50)	7 (32)	4 (18)	0
HNSO Soziales Essen												
Schwierigkeiten beim Essen	5 (15)	13 (38)	10 (29)	6 (18)	2 (6)	7 (23)	7 (23)	15 (48)	3 (14)	9 (41)	6 (27)	4 (18)
Schwierigkeiten im Beisein der Familie zu essen	19 (56)	7 (21)	4 (12)	4 (12)	13 (42)	7 (23)	3 (10)	8 (26)	12 (55)	9 (41)	1 (5)	0
Schwierigkeiten im Beisein anderer Leute zu essen	17 (50)	7 (21)	6 (18)	4 (12)	11 (35)	8 (26)	4 (13)	8 (26)	9 (41)	8 (36)	3 (14)	2 (10)
Schwierigkeiten, Mahlzeiten zu genießen	11 (32)	9 (26)	6 (18)	8 (24)	6 (19)	5 (16)	5 (16)	15 (48)	7 (32)	5 (23)	8 (36)	2 (10)
HNSC Sozialer Kontakt												
Durch Aussehen gestört	13 (38)	7 (21)	6 (18)	8 (24)	18 (58)	6 (19)	3 (10)	4 (13)	14 (64)	5 (23)	2 (10)	1 (5)
Schwierigkeiten im Umgang mit der Familie	20 (59)	11 (32)	2 (6)	1 (3)	18 (58)	9 (29)	2 (6)	2 (6)	14 (64)	8 (36)	0	0
Schwierigkeiten im Umgang mit Freunden	21 (62)	9 (26)	2 (6)	2 (6)	16 (52)	11 (35)	2 (6)	2 (6)	14 (64)	8 (36)	0	0
Schwierigkeiten unter Leute zu gehen	21 (62)	8 (24)	3 (9)	2 (6)	14 (45)	9 (29)	3 (10)	5 (16)	14 (64)	6 (27)	2 (10)	0
Schwierigkeiten bei körperlichem Kontakt mit Familie und Freunden	22 (65)	9 (26)	1 (3)	2 (6)	15 (48)	9 (29)	4 (13)	3 (10)	13 (59)	9 (41)	0	0
HNSX Sexualität												
Weniger Interesse an Sexualität	12 (35)	8 (24)	6 (18)	8 (24)	11 (35)	6 (19)	7 (23)	7 (23)	7 (32)	9 (41)	2 (10)	4 (18)
Sexualität weniger genießen	14 (41)	7 (21)	7 (21)	6 (18)	9 (29)	8 (26)	7 (23)	7 (23)	8 (36)	8 (36)	2 (10)	4 (18)

Tabelle 10: EORTC – Kopf-Hals-Modul: Häufigkeiten der Antworten bezüglich der einzelnen Items und ihrer Schweregrade
Die in Klammern angegebenen Werte sind Prozentangaben und beziehen sich auf die zum jeweiligen Zeitpunkt vorhandene Patientenzahl

	Beginn (N = 34)		Ende (N = 31)		6 Monate (N = 22)	
	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
HNPK Schmerzmitteeinnahme	14 (41)	20 (59)	7 (23)	24 (77)	16 (73)	6 (27)
HNNU Zusatzstoffe in Nahrung	22 (65)	12 (35)	13 (42)	18 (58)	16 (73)	6 (27)
HNFE Ernährungssonde	19 (56)	15 (44)	8 (26)	23 (74)	13 (59)	9 (41)
HNWL Gewicht abgenommen	18 (53)	16 (47)	13 (42)	18 (58)	14 (64)	8 (36)
HNWG Gewicht zugenommen	27 (79)	7 (21)	29 (94)	2 (6)	15 (68)	7 (32)

Tabelle 11: EORTC – Kopf-Hals-Modul: Häufigkeiten der Antworten bezüglich einzelner Items und Schweregrade

Die in Klammern angegebenen Werte sind Prozentangaben und beziehen sich auf die zum jeweiligen Zeitpunkt vorhandene Patientenanzahl

Die Zusammenstellung dieser Häufigkeiten und der dazugehörigen Prozentangaben (bezogen auf die jeweilige Patientenanzahl) ist in den Tabellen 10 und 11 zusammengestellt.

Im speziellen Teil des Fragebogens zu Kopf und Hals H&N35 ergaben sich zwischen den Zeitpunkten folgende signifikante Änderungen bezüglich Schmerzen, Schluckbeschwerden, trockenem Mund, klebrigem Speichel, Geruchs- und Geschmacksproblemen, Husten und Sprechproblemen (siehe Abbildungen 5,6,7). Die Werte beziehen sich auf die Auswertung mittels einer Maske. Die einzelnen Häufigkeiten der gegebenen Antworten sind im Folgenden nicht mehr alle separat ausgeführt und können den Tabellen 10 und 11 entnommen werden.

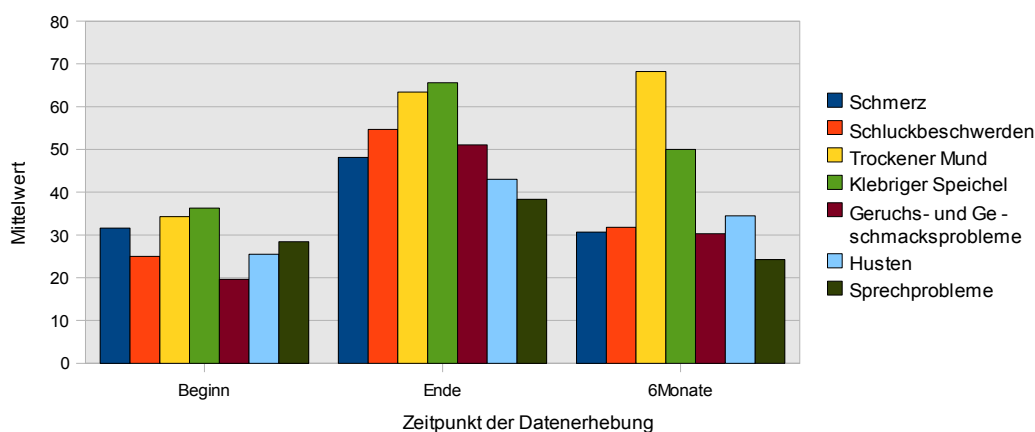


Abbildung 5: EORTC – Kopf-Hals-Modul: Schmerz, Schluckbeschwerden, trockener Mund, klebriger Speichel, Geruchs- und Geschmacksprobleme, Husten, Sprechprobleme

Die *Schluckbeschwerden* stiegen von Beginn (MW 25,00) bis zum Therapieende (MW 54,67) an ($p < 0,001$). Der Abfall nach Therapie bis zum Nachsorgetermin nach 6 Monaten (MW 31,82) war ebenfalls signifikant ($p < 0,010$). Auch hier wurden nach 6 Monaten annähernd Ausgangswerte erreicht ($p > 0,050$).

Die Beschwerden mit einem *trockenen Mund* (MW vor Therapie 34,31, nach Therapie 63,44) und klebrigem Speichel (MW vor Therapie 36,27, nach Therapie 65,59) nahmen unter der Strahlen- bzw. kombinierten Strahlenchemotherapie deutlich (p jeweils $< 0,001$) zu. Nur 13 der anfänglich 34 ausgewerteten Patienten (37%) hatten vor Therapiebeginn keine subjektiven Beschwerden mit einem „trockenem Mund“.

Vor Therapiebeginn klagten 12 Patienten (35%) über mäßige bis starke Mundtrockenheit bzw. 13 Patienten (37%) über mäßig bis stark ausgeprägten klebrigen Speichel. Nach Ende der Therapie beschrieben 22 Patienten (71%) mäßige bis starke Xerostomie und 23 (74%) mäßig bis stark ausgeprägten klebrigen Speichel. 97% der Patienten hatten nach Therapieabschluss Beschwerden mit einem trockenen Mund. Lediglich ein Patient beschrieb keine Beschwerden.

Der Mittelwert hinsichtlich eines trockenen Mundes stieg sogar – jedoch nicht signifikant ($p > 0,050$) - bis zur Nachsorge nach 6 Monaten weiter auf einen Wert von 68,25 an. Zu diesem Zeitpunkt beschrieben 16 der verbliebenen 22 Patienten (73%) noch deutliche Xerostomie (mäßig, sehr). Nur 3 Patienten (14%) gaben überhaupt keine Mundtrockenheit an. Über den gesamten Zeitraum betrachtet ergibt sich also von Beginn der Therapie bis zur Nachsorge nach 6 Monaten ein signifikanter Unterschied ($p < 0,010$).

Unter klebrigem Speichel litten nach 6 Monaten signifikant ($p < 0,050$) weniger Patienten als nach Abschluss der Therapie (MW nach 6 Monaten 50,00). 8 Patienten (37%) klagten weiterhin über deutlich klebrigeren Speichel. Diesbezüglich lässt sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen Beginn und Nachsorge nach 6 Monaten erkennen ($p > 0,050$).

Die Probleme bezüglich *Geruch* und *Geschmack* verstärkten sich während der Therapie (MW vor Therapie 19,61, nach Therapie 51,08, $p < 0,001$). Nach 6 Monaten klagten die Patienten im Mittel über weniger Beschwerden als nach Therapieabschluss (MW 30,30, $p < 0,010$).

Eine ähnliche Tendenz lässt sich bezüglich der *Hustenproblemen* erkennen. Nach Therapie lag der Mittelwert (43,01) deutlich ($p < 0,010$) höher als vor der Therapie (MW 25,49). Wiederum trat nach Abschluss der Therapie eine Verbesserung ein (MW 34,47, $p < 0,050$).

Auch die *Sprechprobleme* nahmen im Verlauf der Therapie zu (MW vor Therapie 28,43, nach Therapie 38,35, $p < 0,050$). Hier zeigte sich ebenso nach Therapieabschluss bis zur Kontrolle nach 6 Monaten eine Verbesserung der Werte (MW nach 6 Monaten 24,24). Es ergab sich statistisch jedoch keine Signifikanz.

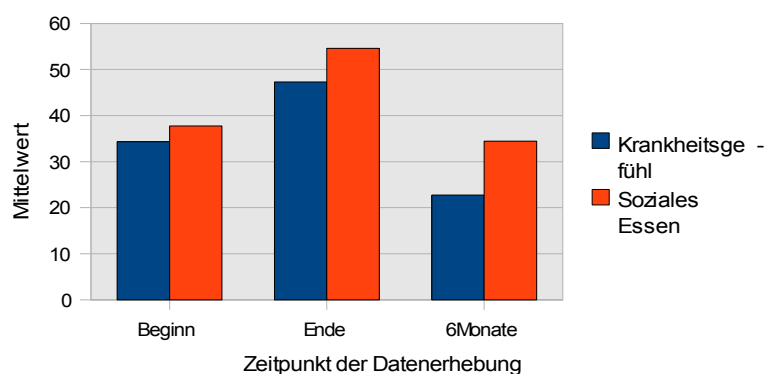


Abbildung 6: **EORTC – Kopf-Hals-Modul: Krankheitsgefühl und Probleme bezüglich sozialem Essen**

Das *allgemeine Krankheitsgefühl* (MW vor Therapie 34,31, nach Therapie 47,31, $p < 0,050$) und die Probleme hinsichtlich *sozialen Essgewohnheiten* (MW vor Therapie 37,75, nach Therapie 54,57, $p < 0,010$) verschlechterten sich ebenfalls unter der Therapie. Auch hier wurden die Beschwerden nach 6 Monaten von den Patienten geringer eingeschätzt: allgemeines Krankheitsgefühl Mittelwert 22,73 ($p < 0,050$), soziale Essgewohnheiten Mittelwert 34,47 ($p < 0,050$).

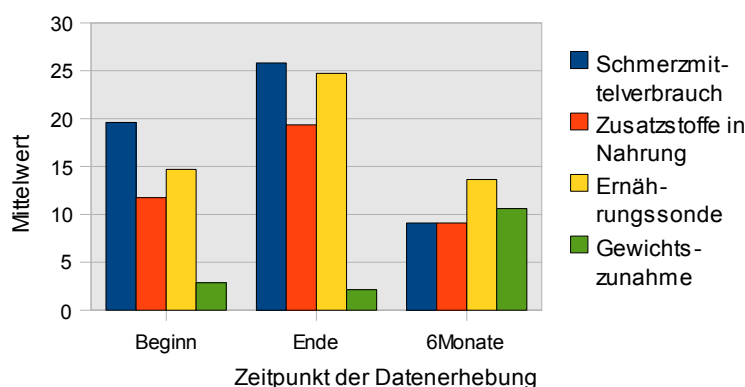


Abbildung 7: **EORTC – Kopf-Hals-Modul:** Schmerzmittelverbrauch, Verwendung von Zusatzstoffen in der Nahrung, Verwendung einer Ernährungssonde und Gewichtszunahme

Nach 6 Monaten verwendeten signifikant weniger Patienten *Schmerzmittel* (MW 9,09) im Vergleich zum Zeitpunkt nach Abschluss der Therapie (MW 25,81) ($p < 0,001$).

Der *Gebrauch von Zusatzstoffen* zur Nahrung stieg während der Therapie an (MW vor Therapie 11,76, nach Therapie 19,35, $p < 0,050$). Nach 6 Monaten nahmen wiederum weniger Patienten Zusatzstoffe ein (MW 9,09, $p < 0,050$).

Dem gleichen Muster folgte auch die *Verwendung der Ernährungssonde*. Der Mittelwert zu Beginn lag bei 14,71 und am Ende der Therapie stieg er auf 24,73 ($p < 0,050$). Bei der Nachsorge nach 6 Monaten ernährten sich im Mittel weniger Patienten als im Anschluss an die Therapie mittels einer Ernährungssonde (MW 13,64, $p < 0,050$).

Im Vergleich zum Therapieende (MW 2,15) konnte man eine Steigerung der *Gewichtszunahme* nach 6 Monaten erkennen (MW 10,61, $p < 0,050$).

Bei Betrachtung des gesamten Moduls für Kopf-Hals konnte man folgende Tendenzen beobachten:

Am Ende der Therapie wiesen alle Items schlechtere Werte auf als vor der Therapie - ausgenommen Zahnprobleme und Gewichtszunahme. Auch hier trat wie beim Basismodul eine Verbesserung aller Werte bis zur Nachsorge nach 6 Monaten auf – außer Gewichtszunahme.

Die Wertangaben hinsichtlich Schmerz, Probleme den Mund zu öffnen, Soziales Essen und der Verwendung einer Ernährungssonde lagen wieder in etwa auf Ausgangsniveau.

Eine Verbesserung der Werte nach 6 Monaten bezüglich der Basisdaten ergab sich bei Zahnproblemen, Sprechproblemen, allgemeinem Krankheitsgefühl, sozialem Kontakt, Sexualität, Schmerzmittelverbrauch und Gewichtszunahme, eine Verschlechterung beim Schlucken, trockenem Mund, klebrigem Speichel, Geruchs- und Geschmacksproblemen, Husten und Gewichtsabnahme.

Außer bezüglich der Xerostomie ($p < 0,010$) wurden bei allen Items keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ausgangswerten und denen nach 6 Monaten (p jeweils $> 0,050$) festgestellt.

Im weiteren Verlauf erfolgte eine Auswertung des EORTC-Lebensqualitätsfragebogens 12 Monate oder später im Anschluss an die Radiotherapie. Hierbei ergaben sich weder im Basismodul noch im Kopf-Hals-Modul signifikante Veränderungen im Vergleich zur Kontrolle 6 Monate nach Abschluss der Radiotherapie. Demnach wurden die Ergebnisse nicht mehr aufgeführt.

3.2 CTC-Kriterien

Zu Beginn der Therapie lagen Daten von N = 35 der Patienten vor, bei Abschluss der Therapie N = 34, nach 3 Monaten N = 26, nach 6 Monaten N = 22 und nach 12 Monaten N = 21. Die Prozentangaben in der Tabelle beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten zum jeweiligen Befragungszeitpunkt.

In Tabelle 12 sind die Häufigkeiten der einzelnen Toxizitäten zu den obigen Zeitpunkten zusammengestellt.

	Beginn (N = 35)					Ende (N = 34)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Xerostomie	30 (86)	5 (14)	0	0	0	1 (3)	8 (24)	13 (38)	12 (35)	0
Mukositis	28 (80)	6 (17)	0	1 (3)	0	1 (3)	8 (24)	14 (41)	11 (32)	0
Dysphagie	19 (54)	13 (37)	3 (9)	0	0	4 (12)	9 (27)	12 (35)	9 (27)	0
Hauterythem	34 (97)	1 (3)	0	0	0	2 (6)	20 (59)	9 (27)	3 (9)	0

	6 Wochen (N = 27)					3 Monate (N = 26)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Xerostomie	1 (4)	8 (30)	16 (59)	2 (7)	0	1 (4)	10 (39)	11 (42)	4 (15)	0
Mukositis	10 (37)	11 (41)	6 (22)	0	0	16 (62)	9 (35)	1 (4)	0	0
Dysphagie	9 (33)	7 (26)	9 (33)	1 (4)	1 (4)	12 (46)	8 (31)	3 (12)	2 (8)	1 (4)
Hauterythem	23 (85)	2 (7)	2 (7)	0	0	24 (92)	2 (8)	0	0	0

	6 Monate (N = 24)					12 Monate (N = 21)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Xerostomie	1 (4)	13 (54)	9 (38)	1 (4)	0	2 (10)	13 (62)	6 (28)	0	0
Mukositis	22 (92)	2 (8)	0	0	0	21 (100)	0	0	0	0
Dysphagie	13 (54)	8 (33)	1 (4)	2 (8)	0	11 (52)	7 (33)	2 (10)	1 (5)	0
Hauterythem	22 (92)	2 (8)	0	0	0	21 (100)	0	0	0	0

Tabelle 12: CTC – Kriterien: Häufigkeiten und Schweregrade der Xerostomie, Mukositis, Dysphagie und des Hauterythems

Die in Klammern angegebenen Werte sind Prozentangaben und beziehen sich auf die zum jeweiligen Zeitpunkt vorhandene Patientenanzahl

	Signifikanzen					
	B vs. E	B vs. 6Mo	E vs. 3Mo	E vs. 6Mo	3Mo vs. 6Mo	6Mo vs. 12 Mo
Xerostomie	0,000	0,000	ns	0,015	ns	ns
Mukositis	0,000	ns	0,000	0,000	0,020	ns
Dysphagie	0,000	ns	0,012	0,001	ns	ns
Hauterythem	0,000	ns	0,000	0,000	ns	ns

Tabelle 13: CTC – Kriterien: Signifikante Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten

CTC - Signifikante Veränderungen zwischen den Erhebungszeitpunkten „Beginn (B)“, „Ende (E)“, „nach 3 Monaten (3Mo)“, nach „6 Monaten (6 Mo)“ und nach „12 Monaten (12Mo)“

ns = nicht signifikant ($p > 0,050$)

Im Folgenden soll nun genauer auf den Verlauf der einzelnen Parameter der CTC-Kriterien eingegangen werden. Die Prozentangaben in den Diagrammen beziehen sich auf die zu dem jeweiligen Zeitpunkt untersuchte Patientenzahl.

Xerostomie

Den Verlauf des Medians während des untersuchten Zeitraumes zeigt Abbildung 8.

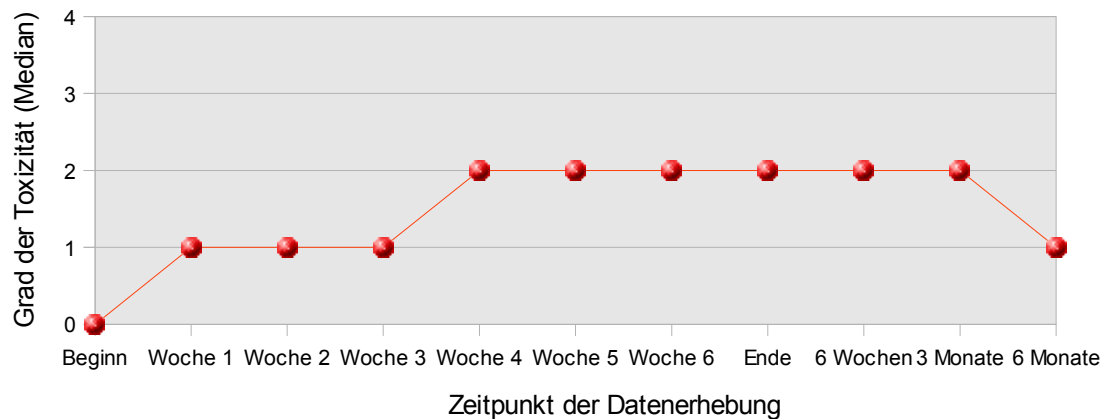


Abbildung 8: CTC – Kriterien: Xerostomie im Verlauf (Median)

Für den Median der Xerostomie zu Beginn errechnete sich der Wert 0. Bei 30 (85,7%) der Patienten lag zu diesem Zeitpunkt keine Mundtrockenheit (Grad 0) vor, bei 5 (14,3%) Grad 1. (Grad 2,3 und 4 jeweils 0%).

Bei der Datenerhebung nach Beendigung der Radiotherapie ergab sich folgende Verteilung: Grad 0: 1 Patient (2,9%), Grad 1: 8 (23,5%), Grad 2: 13 (38,2%) und Grad 3: 12 Patienten (35,3%). Dieser Anstieg der Xerostomie (Median 2) sowohl in Inzidenz als auch bezüglich der Schwere ergab eine Signifikanz von $p < 0,001$.

Nach 6 Wochen im Anschluss an die Therapie wurde eine signifikante Veränderung der Mundtrockenheit im Verteilungsmuster festgestellt (Median 2, $p < 0,050$) (Grad 0: 1 (3,7%), Grad 1: 8 (29,6%), Grad 2: 16 (59,3%), Grad 3: 2 (7,4%)).

Die Mundtrockenheit zeigte nach 3 Monaten nach Ende der RT keinen weiteren signifikanten Abfall (Median 2, $p < 0,050$) (Grad 0: 1 (3,8%), Grad 1: 10 (38,5%), Grad 2: 11 (42,3%), Grad 3: 4 (15,4%)).

Erst nach 6 Monaten ließ sich eine deutliche Minderung der Xerostomie gegenüber den Werten nach RT erkennen (Median 1, $p < 0,050$) (Grad 0: 1 (4,1%), Grad 1: 13 (54,2%), Grad 2: 9 (37,5%), Grad 3: 1 (4,1%)), jedoch wurden die Ausgangswerte nicht erreicht.

Es bestand weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangswerten und den Werten nach 6 Monaten ($p < 0,001$).

Nach 12 Monaten ergaben sich keine Veränderungen im Vergleich zu 6 Monaten.

Der Verlauf der Xerostomie während der Bestrahlung lässt sich wie folgt beschreiben:

Nach der ersten Woche (N = 35 Patienten) zeigte sich bezüglich des Medians eine deutliche Veränderung im Vergleich zu den Ausgangsdaten, die vor Therapiebeginn erhoben worden sind ($p < 0,001$). 14 (40%) Patienten litten zu diesem Zeitpunkt noch nicht unter einer Mundtrockenheit, 19 (54,3%) Patienten wurden nun mit Grad 1 Toxizität eingestuft, 2 (5,7%) bereits unter Grad 2.

Auch nach Abschluss der zweiten Therapiewoche ergab sich ein deutlicher Unterschied in der Toxizitätenverteilung ($p < 0,001$). Der Median lag wiederum bei 1. Für die Toxizitäten wurden folgende Werte dokumentiert: Grad 0: 7 (20%), Grad 1: 19 (54,3%), Grad 2: 9 (25,7%).

Nach 3 Wochen lagen noch Daten von N = 34 Patienten vor. Es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der Xerostomie (Median 1, $p = 0,004$, Grad 0: 5 (14,3/14,7%), Grad 1: 15 (42,9/44,1%), Grad 2: 12 (34,3/35,3%), Grad 3: 2 (5,7/5,9%).

Auch im weiteren Verlauf stiegen die Toxizitäten deutlich an. Nach Abschluss der vierten Therapiewoche (N = 34 Patienten) lag der Median bereits bei 2 ($p < 0,050$). Nur noch 2 Patienten (5,9%) hatten keine Beschwerden mit einem trockenen Mund. Grad 1 Toxizität: 12 (35,3%) Patienten, Grad 2: 16 (47,1%), Grad 3: 4 (11,8%).

Im Anschluss an die fünfte Woche (N = 34) (Median 2, $p < 0,010$) litten insgesamt 23 Patienten (67,7%) an Toxizität Grad 2 (14 Patienten (41,2%)) und 3 (9 Patienten (26,5%)). Wiederum 2 Patienten (5,9%) klagten nicht über einen trockenen Mund und 9 (26,5%) Patienten gaben eine leichte Mundtrockenheit (Grad 1) an.

Der Median nach der sechsten Woche (N = 32) (Median 2, Grad 0: 0 (0%), Grad 1: 10 (31,3%), Grad 2: 12 (37,5%), Grad 3: 10 (31,3%)) und auch nach Abschluss der gesamten Therapie unterlag keiner signifikanten Veränderung mehr ($p > 0,050$).

Zu keinem Zeitpunkt wurde eine Toxizität Grad 4 bei der Xerostomie beobachtet.

Die vom Untersucher erhobene CTC-Toxizität der Xerostomie korrelierte positiv mit der Selbsteinschätzung der Patienten im EORTC H&N35-Fragebogen am Ende der Therapie ($p < 0,001$; KF ,632) und nach 6 Monaten ($p < 0,010$; KF ,494).

Der Einfluss der Xerostomie auf die Lebensqualität wird weiter unten behandelt.

Auch für die anderen Parameter (Mukositis, Dysphagie und Hauterythem) ergab sich am Therapieende ein signifikanter Anstieg im Gegensatz zu den Ausgangswerten. Schon 3 Monate nach Therapie zeigt sich bei allen 3 Parametern ein signifikanter Abfall. Mukositis und Hauterythem erreichten zu diesem Zeitpunkt sogar schon Ausgangsniveau. Nach 6 Monaten ergab sich auch bezüglich der Dysphagie kein relevanter Unterschied mehr im Vergleich zu den Daten zu Beginn. Im Folgenden sollen die Verläufe der Mukositis, Dysphagie und des Hauterythems noch genauer beschrieben werden.

Mukositis

Abbildung 9 zeigt den Medianverlauf zu den einzelnen Befragungszeitpunkten.

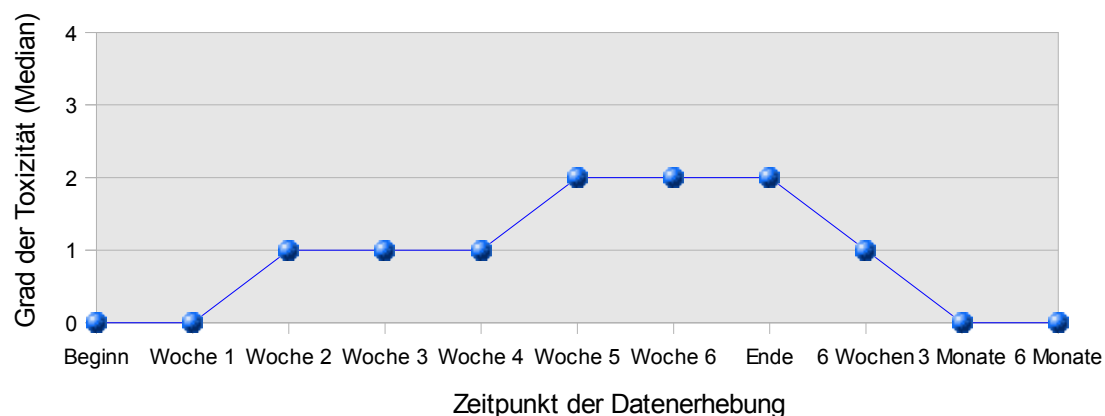


Abbildung 9: **CTC – Kriterien: Mukositis im Verlauf (Median)**

Bei Betrachtung der Daten der Mukositis nach der ersten Therapiewoche (N = 35) ergab sich noch keine signifikante Veränderung (Median 0, $p > 0,050$) im Vergleich zu den Ausgangsdaten. Schon nach zwei Wochen (N = 35) stieg der Median auf 1 an ($p < 0,001$). Signifikante Steigerungen der Toxizität wurden auch nach drei (N = 35, $p < 0,001$, Median 1), vier (N = 35, $p < 0,050$, Median 1), fünf (N = 35, $p < 0,050$, Median 2) und sechs Wochen (N = 32, $p < 0,050$, Median 2) beobachtet. Nach der sechsten Woche bis zum Ende der Therapie stieg die Mukositis nicht mehr deutlich an ($p > 0,050$). Im Vergleich zu Beginn der Therapie ließ sich also - den gesamten Zeitraum betrachtet - eine deutliche Steigerung der Mukositis von einem Median von 0 auf einen Median von 2 beobachten ($p < 0,001$). Bereits nach 6 Wochen nach Ende der Bestrahlung sank der Median auf einen Wert von 1 ($p < 0,001$). Auch nach 3 (Median 0, $p < 0,050$) und 6 Monaten (Median 0, $p < 0,050$) ließen sich jeweils noch deutliche Verbesserungen beobachten. Im Zeitraum vom Ende der Bestrahlung bis zur Nachsorge nach 6 Monaten veränderte sich der Median also von 2 auf 0 ($p < 0,001$). Schon die Daten nach 3 bzw. 6 Monaten unterschieden sich nicht mehr deutlich von denen zu Beginn der Therapie ($p > 0,050$).

Für die Mukositis am Ende der Therapie ergaben sich statistische Zusammenhänge zu der Mundtrockenheit (s.u. CTC und EORTC), Dysphagie (,564; $p = 0,001$), Dysphagiescore (,531 $p = 0,001$) und Karnofsky-Index (-,582; $p = 0,000$) am Ende der Therapie. Außerdem bestand eine Korrelation zum Dysphagiescore (,566; $p = 0,005$) und der Ernährung (,401; $p = 0,05$) nach 6 Monaten.

Dysphagie

In Abbildung 10 ist graphisch der Verlauf des Medians zu den einzelnen Befragungszeitpunkten dargestellt.

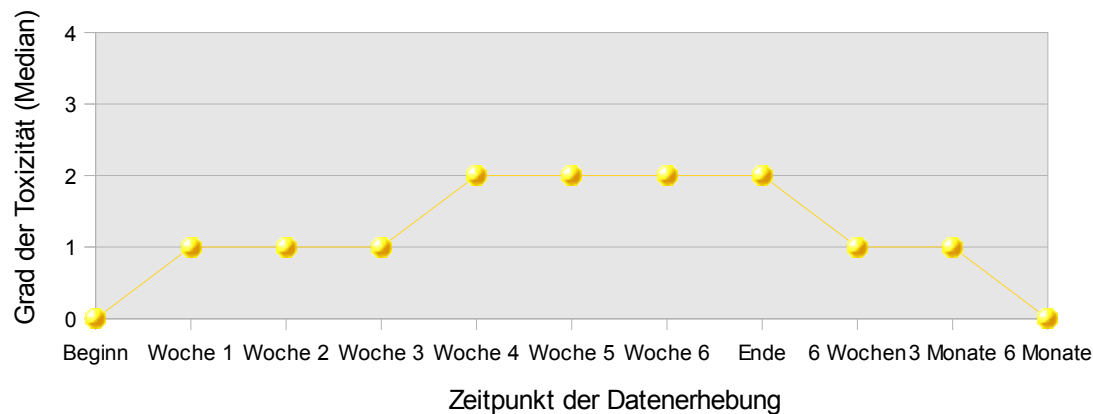


Abbildung 10: **CTC – Kriterien: Dysphagie im Verlauf (Median)**

Der Verlauf des Medians lässt sich wie folgt beschreiben:

Schon im Anschluss an die erste Therapiewoche zeigte sich bei den Schluckbeschwerden ein signifikanter Anstieg von einem Median von 0 zu Beginn auf einen Median von 1 ($p < 0,010$). Innerhalb der zweiten Woche traten keine wesentlichen Veränderungen auf ($p > 0,050$). Nach der dritten Woche lag der Median weiterhin bei 1, jedoch traten höhere Toxizitäten auf ($p < 0,010$). Bei der Befragung nach der vierten Woche ergab sich bereits ein Median von 2 ($p > 0,050$). Bis zum Ende der nächsten Woche veränderte sich die Verteilung der Toxizitäten kaum ($p > 0,050$). Nach der sechsten Woche stieg der Median nicht weiter an, jedoch die Inzidenz des Grades 3 der Toxizität ($p < 0,050$). Bis zum Ende der Therapie ergab sich kein wesentlicher Unterschied mehr ($p > 0,050$).

Bei der Gegenüberstellung der Daten, die vor Therapiebeginn erhoben wurden (Median 0), mit den Daten nach Therapieabschluss zeigte sich insgesamt eine signifikante Steigerung der Dysphagie (Median 2, $p < 0,001$). Nach 6 Wochen im Anschluss an die Therapie ist der Median bereits auf einen Wert von 1 gesunken ($p < 0,001$). Bis zur Nachsorge nach 3 Monaten im Anschluss an die Therapie ergab sich keine weitere Verbesserung ($p > 0,050$). Im Zeitraum bis zur letzten Befragung nach 6 Monaten trat wiederum eine Verbesserung auf (jedoch nicht signifikant). Der Median lag zu diesem Zeitpunkt wieder auf Ausgangsniveau (Median 0, $p > 0,050$).

Nach Abschluss der Therapie bis zur letzten Nachsorge ergab sich also eine Verminderung der Toxizität von Median 2 auf Median 0 ($p < 0,001$). Im Vergleich zu den Ausgangsdaten ließ sich nun kein relevanter Unterschied mehr feststellen ($p > 0,050$).

Die vom Untersucher erhobene CTC-Toxizität der Dysphagie korrelierte positiv mit der Selbsteinschätzung der Patienten im EORTC H&N35-Fragebogen zu Beginn der Therapie ($p < 0,001$; KF ,709), am Ende der Therapie ($p < 0,050$; KF ,497) und nach 6 Monaten ($p < 0,050$; KF ,512).

Der Einfluss der Dysphagie auf die Lebensqualität wird ebenfalls im Weiteren genauer behandelt.

Hauterythem

Die Toxizität der Haut zeigte folgenden Verlauf (siehe Abbildung 11).

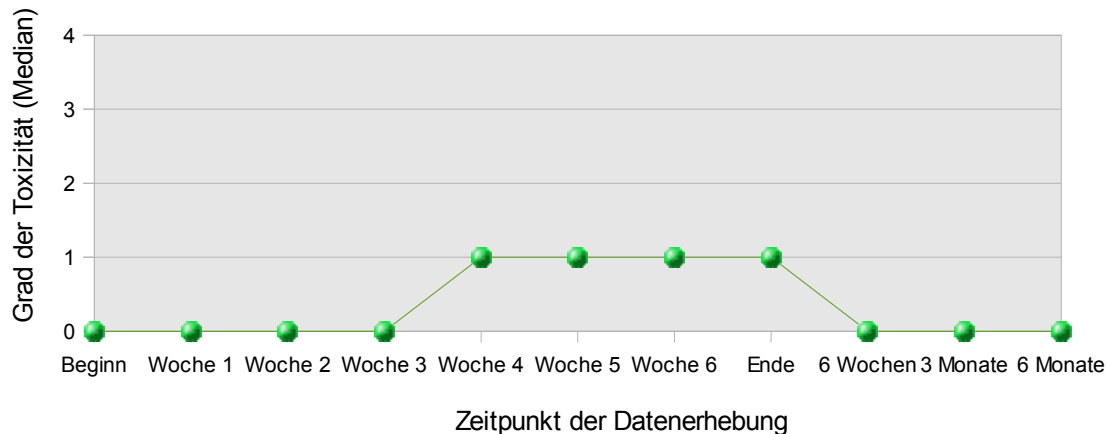


Abbildung 11: **CTC – Kriterien: Hauterythem im Verlauf (Median)**

Innerhalb der ersten Woche ließ sich noch keine relevante Veränderung feststellen ($p > 0,050$) (Median 0). Auch am Ende der zweiten und dritten Woche lag der Median noch bei 0, jedoch zeigte sich eine deutliche Veränderung des Verteilungsmusters der Toxizitätsgrade ($p < 0,050$). Erst nach der vierten abgeschlossenen Bestrahlungswoche stieg der Median auf einen Wert von 1 an ($p < 0,010$). Die anschließenden zwei Wochen verharrte er auf gleichem Niveau, aber wiederum zeigte die Verteilung der Toxizitäten eine deutliche Veränderung ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,050$). Mit Abschluss der sechsten Woche bis zum Ende der Therapie ergab sich kein relevanter Unterschied mehr ($p > 0,050$). Die gesamte Steigerung des Medians von Beginn (Median 0) bis zum Ende der Therapie (Median 1) war also signifikant ($p < 0,001$). Bei der ersten Nachsorge nach 6 Wochen zeigte sich bereits ein Abfall auf einen Median von 0 ($p < 0,001$), jedoch wurden im Verteilungsmuster noch nicht die Ausgangsdaten erreicht. Bis zu den weiteren Nachsorgeterminen veränderten sich die Daten nicht mehr signifikant ($p > 0,050$).

Nach Abschluss der Therapie bis zur Nachsorge nach 6 Monaten ergab sich also ein signifikante Veränderung von Median 1 auf Median 0 ($p < 0,001$). Schon nach 3 Monaten konnte statistisch kein relevanter Unterschied mehr zu den Ausgangsdaten festgestellt werden ($p > 0,050$). Noch kleiner war dieser nach 6 Monaten ($p > 0,050$).

3.3 Overall Xerostomia Index (OXI) und Dysphagiescore

Wiederum lagen vor Therapiebeginn Daten von N = 35 (100%) der Patienten vor, bei Abschluss der Therapie N = 34, nach 3 Monaten N = 26, nach 6 Monaten N = 22. Die Prozentangaben in der Tabelle beziehen sich jeweils auf die Gesamtanzahl der Patienten zu Beginn (N = 35) bzw. auf die Anzahl der Patienten zum jeweiligen Befragungszeitpunkt, die im Text und in den Diagrammen angegebenen Prozente nur auf die Anzahl der Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt. Nach 12 Monaten wurden keine Daten bezüglich des OXI oder des Dysphagiescores erhoben.

	Beginn (N = 35)					Ende (N = 34)				
	1	2	3	4		1	2	3	4	
OXI1	35 (100)	0	0	0		5 (15)	14 (41)	12 (35)	3 (9)	
OXI2	24 (69)	6 (17)	4 (11,4)	1 (3)		8 (24)	10 (29)	12 (35)	4 (12)	
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
OXI3	28 (80)	5 (14)	2 (6)	0	0	10 (29)	16 (47)	7 (21)	1 (3)	0
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Dysphagiescore	13 (37)	14 (40)	7 (20)	0	1 (3)	5 (15)	5 (15)	10 (29)	12 (35)	2 (6)
	3 Monate (N = 26)					6 Monate (N = 24)				
	1	2	3	4		1	2	3	4	
OXI1	6 (23)	16	2 (8)	2 (8)		3 (13)	14 (58)	5 (21)	2 (8)	
OXI2	9 (35)	9 (35)	5 (19)	3 (12)		7 (29)	10 (42)	3 (13)	4 (17)	
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
OXI3	11 (42)	11 (42)	3 (12)	1 (4)	0	11 (46)	10 (42)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Dysphagiescore	10 (38)	7 (27)	4 (15)	5 (19)	0	11 (46)	6 (25)	4 (17)	3 (13)	0

Tabelle 14: Overall Xerostomia Index und Dysphagiescore: Häufigkeiten und Schwere der einzelnen Fragen des Overall Xerostomia Index und Dysphagiescores

Die in Klammern angegebenen Werte sind Prozentangaben und beziehen sich auf die zum jeweiligen Zeitpunkt vorhandene Patientenzahl

	Signifikanzen				
	B vs. E	Bvs. 6Mo	E vs. 3Mo	E vs. 6Mo	3Mo vs. 6Mo
OX1	0,000	0,000	0,050	ns	ns
OX2	0,000	0,003	ns	ns	ns
OX3	0,000	0,003	ns	ns	ns
Dysphagiescore	0,000	ns	0,017	0,006	ns

Tabelle 15: Overall Xerostomia Index und Dysphagiescore: Signifikante Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten

Overall-Xerostomia-Index und Dysphagiescore - signifikante Veränderungen zwischen den Erhebungszeitpunkten „Beginn (B)“, „Ende (E)“, „nach 3 Monaten (3Mo)“ und nach „6 Monaten (6 Mo)“.

ns = nicht signifikant ($p > 0,050$)

Das Verteilungsmuster der Antworten auf die einzelnen Fragen (in Häufigkeit und Prozent) lässt sich Tabelle 14 entnehmen.

Es soll im weiteren Verlauf nun auf die Beantwortung der einzelnen Fragen des Overall Xerostomia Indexes und des Dysphagiescores eingegangen werden.

Zuerst wird jeweils der Verlauf an den Eckpunkten des Beobachtungszeitraumes (vor Therapiebeginn, nach Ende der Therapie, Nachsorge nach 3 Monaten und Nachsorge nach 6 Monaten) und im Anschluss der Verlauf während der Strahlentherapie beschrieben.

Overall Xerostomia Index 1

In der Abbildung 12 wird der Verlauf des Medians graphisch dargestellt.

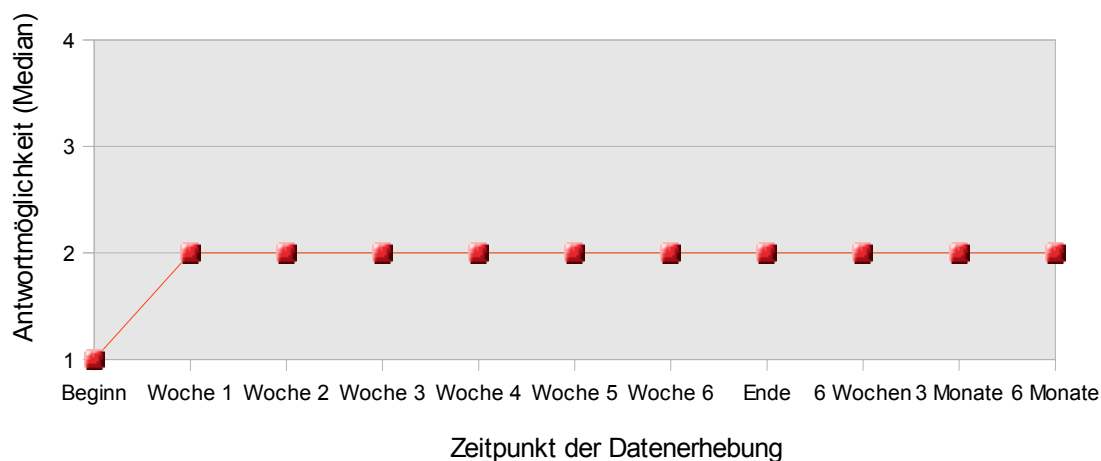


Abbildung 12: **Overall Xerostomia Index 1 im Verlauf (Median)**

Zur ersten Frage nach der Mundtrockenheit machten die Patienten folgende Angaben:

Zu Beginn stuften alle Patienten ihr Problem mit der Mundtrockenheit als „normal“ ein (Median 1). Im Anschluss an die Therapie waren es immerhin noch 5 Patienten (14,7%). 14 Patienten (41,2%) litten an „mehr Mundtrockenheit als vor Beginn der Radiotherapie“, 12 Patienten (35,3%) beschrieben die Mundtrockenheit als „bedeutend schlimmer als vor Beginn der Radiotherapie“ und 3 Patienten (8,8%) gaben sogar an „permanente Beschwerden bezüglich einen trockenen Mundes“ zu haben (Median 2, $p < 0,00$ im Vergleich zu den Ausgangswerten).

Nach 3 Monaten im Anschluss an die Therapie bewerteten 6 Patienten (23,1%) die Mundtrockenheit als „normal“, 16 (61,5%) „mehr als vor Beginn der Radiotherapie“, 2 (7,7%) als „bedeutend schlimmer als vor Beginn der Radiotherapie“ und ebenso viele als „permanent“ (Median 2). Im Vergleich zum Ende der Bestrahlung ergibt sich eine Signifikanz von $p < 0,050$.

Bei Betrachtung der Daten nach 6 Monaten erhielt man keine signifikante Veränderung mehr (Median 2, $p < 0,050$). Antwort 1: 3 (12,5%), Antwort 2: 14 (58,3%), Antwort 3: 5 (20,8%), Antwort 4: 2 (8,3%). Nach 6 Monaten erg sich also immer noch ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Ausgangsdaten.

Bezüglich des Verlaufes während der Therapie ergaben sich folgende Daten: Schon im Laufe der ersten Woche trat eine deutliche Veränderung auf (Median nach der

ersten Woche 2, $p < 0,001$). Zwar blieb der Median über den gesamten weiteren Zeitraum unverändert, aber das Verteilungsmuster der einzelnen Antworten änderte sich signifikant innerhalb der zweiten ($p < 0,050$), dritten ($p < 0,050$), vierten ($p < 0,050$) und fünften ($p < 0,050$) Woche. Danach trat bis zum Ende der Therapie keine Veränderung mehr auf. 6 Wochen nach Abschluss verschob sich das Verteilungsmuster ($p < 0,050$) zu niedrigeren Beschwerdegraden hin.

Overall Xerostomia Index 2

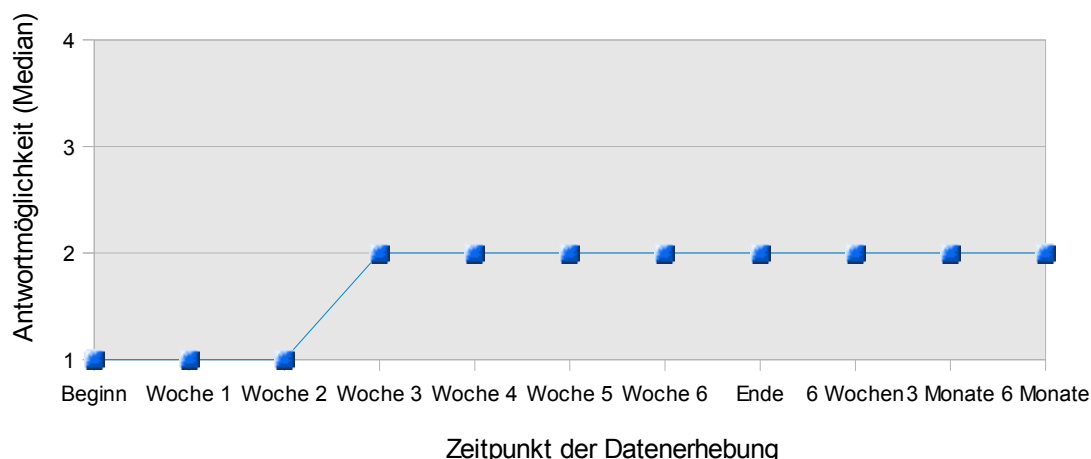


Abbildung 13: Overall Xerostomia Index 2 im Verlauf (Median)

Auf die zweite Frage: „Müssen Sie zum Essen Wasser trinken, um sich das Essen überhaupt zu ermöglichen?“ antworteten die Patienten wie folgt:

Vor Therapie antworteten 24 (68,6%) Patienten mit „nein“ (Antwort 1). 6 (17,1%) wählten die Antwort 2 „manchmal, abhängig von dem, was ich esse“, 4 (11,4%) Patienten die Antwort 3 „mehr als früher“ und 1 (2,9%) Patient die Antwort 4 „für jeden Bissen muss ich einen Schluck Wasser zu mir nehmen“. Der Median lag vor Beginn der Therapie bei 1 und stieg bis zum Therapieende auf einen Median von 2 ($p < 0,001$) (Antwort 1: 8 (23,5%), Antwort 2: 10 (29,4%), Antwort 3: 12 (35,3%), Antwort 4: 4 (11,8%)).

Vom Ende der Therapie bis nach 6 Monaten trat keine relevante Veränderung ein ($p > 0,050$).

Die erste signifikante Veränderung ergab sich nach 2 Wochen. Innerhalb der dritten Woche stieg der Median von 1 auf 2 ($p < 0,050$). In den folgenden zwei Wochen ergaben sich jeweils deutliche Unterschiede im Verteilungsmuster ($p < 0,050$ bzw. $p < 0,050$). Nach der fünften Woche folgte keine relevante Veränderung mehr ($p > 0,050$).

6 Wochen nach Abschluss der Therapie zeigte sich ein verändertes Verteilungsmuster im Vergleich zum Ende der Therapie ($p < 0,050$).

Overall Xerostomia Index 3

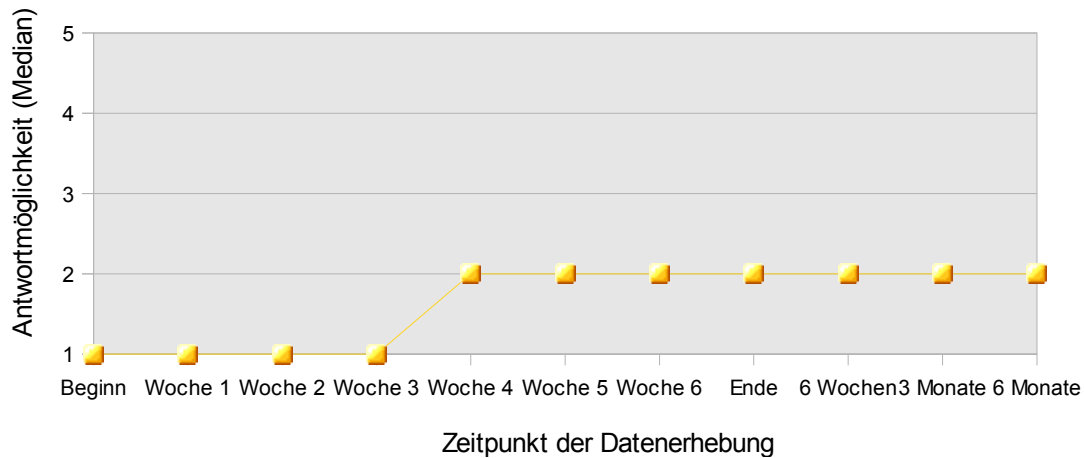


Abbildung 14: **Overall Xerostomia Index 3 im Verlauf (Median)**

Die dritte Frage lautete: „Müssen Sie Wasser trinken, um überhaupt sprechen zu können?“

Auch hier zeigte sich eine ähnliche Tendenz wie bei Frage 2:

Bei der ersten Befragung wählten 28 (80%) Patienten die Antwort 1 „niemals“, 5 (14,3%) die Antwort 2 „ab und zu“ und 2 (5,7%) Patienten die Antwort 3 „regelmäßig“ (Median 1). Auch hier zeigt sich eine Verschlechterung bis zum Therapieende (Median 2, $p < 0,001$). 10 (29,4%) beantworteten die Frage mit „niemals“, 16 (47,1%) mit „ab und zu“, 7 (20,6%) mit „regelmäßig“ und 1 (2,9%) Patient mit „immer“.

Bei beiden Fragen (2 und 3) ergab sich weder nach 3 noch nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung. Die Werte nach 6 Monaten waren immer noch bedeutend schlechter als vor Beginn der Therapie (jeweils $p < 0,010$).

Bei der Betrachtung des genaueren Verlaufs während der Therapie ergaben sich signifikante Veränderung zwischen Beginn und der ersten Woche (Median 1, $p < 0,050$) und in der vierten Woche (Median 2, $p < 0,050$).

Dysphagiescore

Der für den Dysphagiescore zum jeweiligen Zeitpunkt errechnete Median ist in Abbildung 15 dargestellt.

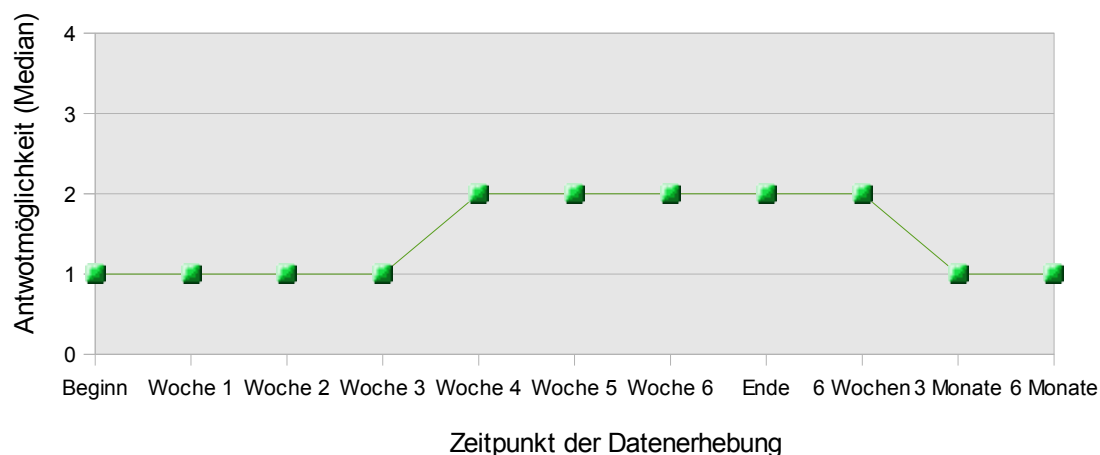


Abbildung 15: **Dysphagiescore im Verlauf** (Median)

Vor der Bestrahlung konnten 13 (37,1%) Patienten „sowohl feste, als auch weiche Kost problemlos zu sich nehmen“, 14 (40%) Patienten „noch ein bisschen feste Kost“, 7 (20%) Patienten „nur noch breiähnliche Speisen“ und 1 (2,9%) Patient konnte „gar nichts mehr schlucken“ (Median 1).

Auch hier trat während der Therapie bis zum Abschluss eine signifikante Verschlechterung der Schluckbeschwerden auf. Am Ende der Therapie betrug der Median 2 ($p < 0,001$).

Jedoch trat hier schon nach 3 Monaten eine deutliche Verbesserung der Dysphagie auf (Median 1, $p < 0,050$ im Vergleich zum Ende der Therapie). Bei der Gegenüberstellung der Ausgangswerte mit den Daten nach 6 Monaten (Median 1) ergab sich kein signifikanter Unterschied mehr ($p > 0,050$).

Im Therapieverlauf kamen in den ersten beiden Wochen keine relevanten Unterschiede vor. Erst nach der abgeschlossenen dritten (Median 1, $p < 0,050$) und vierten (Median 2, $p < 0,010$) Woche veränderten sich die Werte signifikant.

3.4 Karnofsky-Index

	Beginn (N = 35)	Ende (N = 35)	3 Monate (N = 26)	6 Monate (N = 24)
Median	90	80	80	90
Mittelwert (MW)	84,86	75,29	83,08	86,25
Minimum	40	40	70	70
Maximum	90	90	90	100

Signifikanzen	B vs. E	E vs. 3Mo	E vs. 6Mo	3Mo vs. 6Mo	B vs. 6Mo
	0,000	0,050	0,002	0,034	ns

Tabelle 16: Karnofsky-Index im Verlauf

Karnofsky-Index - Signifikante Veränderungen zwischen den Erhebungszeitpunkten „Beginn (B)“, „Ende (E)“, „nach 3 Monaten (3Mo)“ und nach „6 Monaten (6Mo)“

ns = nicht signifikant ($p > 0,050$)

Bezüglich des Karnofsky-Indexes (siehe Tabelle 16) lassen sich folgende Aussagen treffen. Zu Beginn ergab die Auswertung einen Median von 90. Nach Abschluss der Therapie fiel der Median auf 80 (MW 75,29) ($p < 0,001$). 5 Patienten starben in der Zeit bis zur 3-Monats-Nachsorge. Die überlebenden Patienten erreichten einen höheren Karnofsky-Index als bei Therapieende von einem Median von 80 (MW 83,08) (signifikante Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert $p < 0,050$). Eine weitere Steigerung und sogar ein höherer Wert als der Ausgangswert vor Therapie ergab sich nach 6 Monaten (Median 90, MW 86,25, $p < 0,050$) (kein signifikanter Unterschied im Gegensatz zum Ausgangswert: $p > 0,050$). Nach 12 Monaten zeigten sich keine Veränderungen im Vergleich zur Kontrolle nach 6 Monaten.

Korrelationen des Karnofsky-Indexes

Für den Karnofsky-Indexes konnten statistische Zusammenhänge vor Beginn der Strahlentherapie mit der Dysphagie zu Beginn (s.u.), dem Dysphagiescore zu Beginn (-,614; $p = 0,000$) und der Ernährung zu Beginn (,509; $p = 0,002$) festgestellt werden. Auch korrelierte der Karnofsky-Index zu Beginn mit dem Karnofsky-Index zum Ende der Therapie (,518; $p = 0,002$) und nach 6 Monaten (,366; $p = 0,043$).

Eine Korrelation bestand ebenfalls zwischen dem Karnofsky-Index nach Therapieabschluss und der Ernährung zu diesem Zeitpunkt (-,397; $p = 0,020$), nach 3 Monaten (-,492; $p = 0,012$) und nach 6 Monaten (-,435; $p = 0,038$). Auch ergab sich ein Zusammenhang zu der Xerostomie (-,549; $p = 0,001$), der Mukositis (-,582; $p = 0,000$), der Dysphagie (-,644; $p = 0,000$), dem OXI 1 (-,514; $p = 0,002$) und dem Dysphagiescore (-,571; $p = 0,000$) am Therapieende.

3.5 Ernährung und Gewicht

		Beginn (N = 35)	Ende (N = 35)	3 Monate (N = 26)	6 Monate (N = 24)
Median		oral	PEG mit oral	PEG mit oral	oral
Häufigkeiten	oral	23 (66)	3 (9)	10 (39)	14 (58)
	passiert	2 (6)	4 (11)	0	1 (4)
	PEG mit oral	8 (23)	17 (49)	14 (54)	7 (29)
	PEG ohne oral	2 (6)	11 (31)	2 (8)	2 (8)
	parenteral	0	0	0	0
Signifikanzen		B vs. E	E vs. 3Mo	E vs. 6Mo	3Mo vs. 6Mo
		0,000	0,007	0,001	0,050
					B vs. 6Mo
					ns

Tabelle 17: Ernährung im Verlauf

Die in Klammern angegebenen Werte sind Prozentangaben und beziehen sich auf die zum jeweiligen Zeitpunkt vorhandene Patientenzahl

Oral	=	ausreichende alleinige orale Nahrungsaufnahme (auch feste Kost) möglich
Passiert	=	Ernährung nur durch weiche oder passierte Kost möglich
PEG mit oral	=	Ergänzung der oralen Ernährung durch Ernährung über PEG-Sonde notwendig
PEG ohne oral	=	ausschließliche Ernährung über die PEG-Anlage nötig
Parenteral	=	parenterale Ernährung erforderlich

Ernährung - signifikante Veränderungen zwischen den Erhebungszeitpunkten „Beginn (B)“, „Ende (E)“, „nach 3 Monaten (3Mo)“ und nach „6 Monaten (6Mo)“

ns = nicht signifikant ($p > 0,050$)

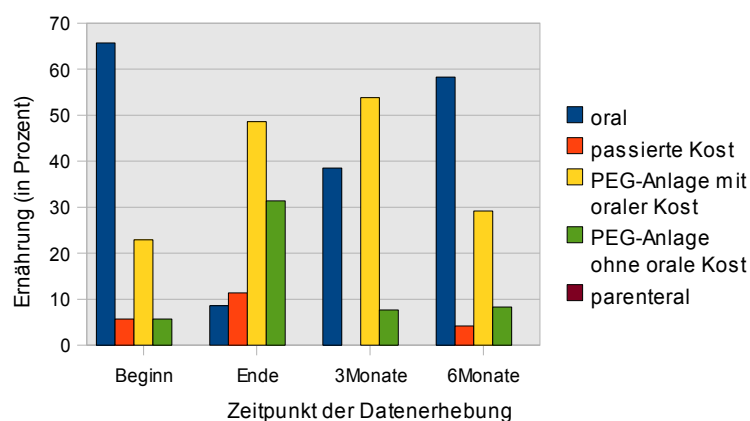


Abbildung 16: Ernährung im Verlauf

Vor Beginn der Bestrahlung konnten sich die meisten Patienten (N = 25, 71,4%) oral ohne PEG-Anlage ernähren. 10 (28,6%) Patienten benutzten schon zu Therapiebeginn eine PEG-Anlage. Davon ernährten sich 8 Patienten zusätzlich oral. Bei der Befragung nach Therapieabschluss waren 28 Patienten (80%) auf die zusätzliche oder alleinige Ernährung durch eine Magensonde angewiesen. Nur noch 7 Patienten (20%) ernährten sich normal oral oder durch passierte Kost (signifikante Änderung im Vergleich zu den Ausgangswerten: $p < 0,001$).

Von den überlebenden Patienten benutzten nach 3 Monaten noch 16 (61,5%) eine PEG-Anlage, während sich die restlichen 10 Patienten (38,5%) normal ernähren konnten ($p < 0,010$).

Nach 6 Monaten verbesserte sich das Bild nochmals deutlich ($p < 0,001$ im Vergleich zum Ende der Therapie, $p < 0,050$ im Vergleich zu 3 Monaten). 15 Patienten ernährten sich oral ohne Magensonde (62,5%), nur noch 9 Patienten (37,5%) mit einer PEG-Anlage.

Der Vergleich der Ernährung vor Therapie und nach 6 Monaten nach Beendigung der Therapie lieferte keinen signifikanten Unterschied ($p < 0,050$).

Auch hinsichtlich der Ernährung oder des Gewichtes zeigten sich nach 12 Monaten keine Veränderungen im Vergleich zu 6 Monaten nach Abschluss der Therapie.

Korrelationen der Ernährung

Bezüglich der Ernährung lassen sich folgende Aussagen treffen (Ernährung umso schlechter, je größere Werte): Zu Beginn zeigten sich Korrelationen zu der Dysphagie (,338; $p = 0,047$), dem Dysphagiescore (,721; $p = 0,000$) und dem Karnofsky-Index (-,409; $p = 0,015$) vor der Bestrahlung. Nach Abschluss der Therapie standen folgende Parameter mit der Ernährung zu diesem Zeitpunkt im Zusammenhang: Dysphagie (,375; $p = 0,029$), Dysphagiescore (,470; $p = 0,005$) und Karnofsky-Index (,397; $p = 0,020$). Auch nach 3 und 6 Monaten trat diese Beobachtung wieder auf: Dysphagie (,493; $p = 0,012$ bzw. ,662; $p = 0,000$), Dysphagiescore (,600; $p = 0,002$ bzw. ,616; $p = 0,001$).

Verhalten des Body-Mass-Index und des Gewichtsverlustes in Prozent

Bei der Betrachtung des Body-Mass-Index (BMI) vor Beginn und nach Abschluss der Therapie zeigte sich ein Verlust von im Mittel 0,77 BMI-Punkten (Min -2,42, Max 4,57) (bei 7 Patienten ≥ 2 Punkte). Der Gewichtsverlust in Prozent betrug im Mittel 2,7% (Min -15,85, Max 18,64). 10 Patienten verloren während der Therapie $> 5\%$ ihres Körpergewichtes, 1 Patient $> 10\%$.

Auch nach Ende der Therapie sank der BMI bis nach 6 Monaten weiter ab (Mittelwert 0,58 Punkte, Min -2,42, Max 3,50) (bei 6 Patienten ≥ 2 Punkte). Der mittlere Gewichtsverlust betrug ebenfalls 2,7% (Min -12,11, Max 15,21). 10 Patienten verloren im Verlauf nach der Therapie $> 5\%$, 4 Patienten $> 10\%$ ihres Körpergewichtes nach der Therapie.

Insgesamt lag der BMI im Mittel nach 6 Monaten um 1,32 Punkte niedriger als zu Beginn der Therapie (Min -2,42, Max 3,50). Der Gewichtsverlust über die gesamte untersuchte Zeit betrug im Mittel 5,9% (Min -12,77, Max 17,47). 16 Patienten verloren > 5%, 10 Patienten > 10% ihres Ausgangsgewichtes.

3.6 Einfluss der Xerostomie und Dysphagie auf die Lebensqualität

3.6.1 Einfluss der Xerostomie auf die Lebensqualität

	Xerostomie (Toxizität CTC)												
	Beginn	Ende			6 Monate				12 Monate				
	ges	1	2	3	ges	1	2	3	ges	1	2	3	ges
PF Allgemeine physische Konstitution	ns	ns	ns	0,050	ns	ns	ns	*	0,021	ns	ns	*	ns
RF Funktionelle Rolle	ns	ns	ns	0,038	+	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
DY Kurzatmigkeit	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
PA Schmerz	ns	ns	ns	0,023	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	0,031
SL Schlafstörungen	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
AP Appetitmangel	ns	+	0,016	ns	+	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
FA Müdigkeit, Schwäche	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
NV Übelkeit/Erbrechen	ns	ns	0,041	0,016	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
CO Obstipation	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
DI Diarrhoe	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
CF Kognitive Funktion	ns	ns	ns	ns	0,039	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
EF Emotionale Funktion	ns	ns	ns	ns	0,008	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
SF Soziale Funktion	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
FI Finanzielle Schwierigkeiten durch Behandlung	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	0,033	ns	ns	*	ns
QL Globaler Gesundheitsstatus, Lebensqualität	ns	0,050	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNPA Schmerz	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNSW Schlucken	ns	+	ns	0,004	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNTE Zahnprobleme	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNOM Probleme Mund zu öffnen	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNDR Trockener Mund	ns	0,014	0,004	0,021	0,000	ns	0,017	*	0,050	0,050	ns	*	ns
HNSS Klebriger Speichel	ns	0,048	0,027	0,010	0,006	ns	ns	*	0,039	ns	ns	*	ns
HNSE Geruch/Geschmacksprobleme	ns	0,012	0,038	0,029	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNSC Husten	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNSP Sprechprobleme	ns	ns	ns	0,021	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNFI Krankheitsgefühl	ns	ns	ns	0,046	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNSO Soziales Essen	ns	+	ns	0,033	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNSC Sozialer Kontakt	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNSX Sexualität	ns	ns	0,050	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNPKE Schmerzmittelinnahme	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	0,018	ns	ns	*	0,029
HNNU Zusatzstoffe in Nahrung	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNFE Ernährungssonde	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNWL Gewichtsabnahme	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns
HNWG Gewicht zugenommen	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns

Tabelle 18: Einfluss der verschiedenen Schweregrade der Xerostomie auf die Lebensqualität

ns = nicht signifikant ($p > 0,050$), + = Tendenz ($0,050 < p < 0,055$),

* = statistisch nicht auswertbar (zu kleine Untergruppe)

Der Einfluss der einzelnen Toxizitätsgrade nach CTC der Xerostomie am Ende der Therapie und nach 6 Monaten ist Tabelle 18 zu entnehmen. Die angegebenen Signifikanzen beziehen sich jeweils auf die Ausgangswerte der Patienten.

Die bereits vor Therapiebeginn vorliegende Xerostomie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die verschiedenen Domänen der Lebensqualität.

Am Ende der Therapie ergaben sich folgende signifikante Effekte der Xerostomie auf die einzelnen Items der Lebensqualität.

Insgesamt zeigte die Xerostomie (alle Toxizitätsgrade) einen Einfluss auf die emotionale (-,469) und kognitive Funktion (-,372) der Patienten. Eine Tendenz ergab sich für die funktionelle Rolle und den Appetitmangel. Bei der Betrachtung aller Toxizitätsparameter zusammen zeigte sich kein Einfluss auf den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität.

Bei Xerostomie Grad 1 ließ sich ein signifikanter Einfluss auf den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität erkennen ($p = 0,050$). Des Weiteren beeinflusste sie auch subjektiv die Beschwerden mit einem trockenen Mund und klebrigem Speichel sowie die Geruchs- und Geschmacksprobleme. Allenfalls Tendenzen zeigten sich bezüglich des Appetitmangels, Beschwerden mit Durchfall, Schluckbeschwerden und Schwierigkeiten bezüglich des sozialen Essen.

Die Xerostomie Grad 2 zeigte eine deutliche Verstärkung des Appetitmangels und vermehrte Beschwerden bezüglich Übelkeit und Erbrechen. Außerdem verstärkten sich die subjektiven Beschwerden bezüglich des trockenen Mundes und des klebrigen Speichels. Wiederum ergab sich ein Zusammenhang mit den Geruchs- und Geschmacksproblemen. Hinzu kamen Probleme hinsichtlich der Sexualität. Es zeigte sich allerdings kein Einfluss mehr auf den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität.

Eine Grad 3 Xerostomie wirkte sich signifikant auf die allgemeine physische Konstitution, die funktionelle Rolle, den Schmerzzustand und die Beschwerden bezüglich Übelkeit und Erbrechen aus. Im speziellen Teil des Fragebogens zeigte sich eine Verstärkung der Schluckbeschwerden, weiterhin trockener Mund, klebriger Speichel, Geruchs- und Geschmacksprobleme, verstärkte Sprechprobleme, erhöhtes Krankheitsgefühl und Schwierigkeiten beim sozialen Essen. Wiederum war kein Effekt auf den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität erkennbar.

Bei der Betrachtung der Xerostomie (alle Toxizitätsgrade) nach 6 Monaten zeigten sich signifikante Effekte auf die allgemeine physische Funktion (-,490) und finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung (-,457). Wiederum zeigte sich kein Einfluss auf die Lebensqualität.

Nach 6 Monaten ergaben sich keine signifikanten Effekte der Xerostomie auf die Lebensqualität gemessen mit dem EORTC-Fragebogen bei der Betrachtung der einzelnen Toxizitätsgrade.

Nach 12 Monaten konnte bei der Betrachtung aller Toxizitätsgrade kein signifikanter Einfluss auf die allgemeine physische Funktion mehr nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine Auswirkung der Xerostomie auf den Schmerz ($p < 0,050$) und auf den Verbrauch von Schmerzmitteln ($p < 0,050$).

Bei der Unterscheidung nach den einzelnen Graden der Toxizität zeigten sich wie auch nach 6 Monaten keine signifikanten Ergebnisse.

Korrelation der Xerostomie (CTC) und der Beschwerden durch einen trockenen Mund und klebrigen Speichel

Es ergab sich sowohl nach Abschluss der Therapie als auch nach 6 Monaten eine signifikante Korrelation zwischen der mittels CTC-Kriterien bestimmten Xerostomie und den Beschwerden, die die Patienten bezüglich des trockenen Mundes oder klebrigen Speichel empfanden.

Vor Beginn der Therapie und auch in der Kontrolle nach 12 Monaten konnte jedoch keine statistisch signifikante Beziehung festgestellt werden.

Korrelationen hinsichtlich Lebensqualität, Gesundheitszustand und Xerostomie

Ferner zeigten sich einige signifikante Korrelationen. Zum einen ergab sich ein statistischer Zusammenhang zwischen den einzelnen Items des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität nach Abschluss der Therapie (,790; $p = 0,000$) und nach 6 Monaten (,706; $p = 0,000$).

Zum anderen trat eine signifikante Korrelation zwischen dem Gesundheitszustand am Ende der Therapie und der Xerostomie nach 6 Monaten (-,487; $p = 0,021$) auf.

Es zeigten sich jedoch keine Korrelationen zwischen der Xerostomie am Ende der Therapie oder nach 6 Monaten mit der globalen Lebensqualität zu diesen Zeitpunkten.

Korrelationen Xerostomie Therapieende bzw. nach 6 Monaten und EORTC

Des Weiteren wurde folgender Zusammenhang deutlich: Je höher die Xerostomie am Ende der Therapie war, desto geringer war die emotionale (-,469; $p = 0,008$) und die kognitive Funktion am Ende der Therapie (-372; $p = 0,039$) und desto größer waren die Beschwerden mit Diarrhö nach 6 Monaten (,592; $p = 0,005$).

Die Xerostomie nach 6 Monaten korrelierte mit der physischen Konstitution am Ende der Therapie (-,452; $p = 0,035$), mit der Einnahme von Schmerzmitteln nach Therapieabschluss (,508; $p = 0,016$) und mit der Nahrungsergänzung durch Zusatzstoffe nach der Therapie (,489; $p = 0,021$).

Weitere Korrelationen der Xerostomie

Die Xerostomie (CTC) am Ende der Therapie stand in positiver Korrelation mit der Mukositis (,341; $p = 0,048$), der Dysphagie (,406; $p = 0,017$), den subjektiv eingeschätzten Fragen 1 (,802; $p = 0,000$) und 3 des Overall Xerostomia Index (,494; $p = 0,003$) und dem Dysphagiescore (,357; $p = 0,038$). Außerdem zeigte sich ein Zusammenhang mit dem Karnofsky-Index (-,549; $p = 0,001$) am Ende der Therapie.

Die Mundtrockenheit nach 3 Monaten korrelierte mit den Fragen 1-3 des Overall Xerostomia Index: 1 (,717; $p = 0,000$); 2 (,501; $p = 0,009$); 3 (,581; $p = 0,007$) nach 3 Monaten.

Auch nach 6 Monaten bestand noch ein statistischer Zusammenhang: 1 (,559; $p = 0,005$); 2 (,448; $p = 0,028$); 3 (,441; $p = 0,031$).

3.6.2 Einfluss der Dysphagie auf die Lebensqualität

	Dysphagie (Toxizität CTC)												
	Beginn	Ende				6 Monate				12 Monate			
	ges	1	2	3	ges	1	2	3	ges	1	2	3	ges
	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p
PF Allgemeine physische Konstitution	0,007	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
RF Funktionelle Rolle	0,035	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
DY Kurzatmigkeit	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
PA Schmerz	0,001	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
SL Schlafstörungen	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
AP Appetitmangel	ns	ns	0,026	ns	ns	0,045	*	*	0,041	ns	*	*	0,001
FA Müdigkeit, Schwäche	0,000	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
NV Übelkeit/Erbrechen	ns	ns	0,011	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
CO Obstipation	0,007	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
DI Diarrhoe	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
CF Kognitive Funktion	0,004	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
EF Emotionale Funktion	0,000	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
SF Soziale Funktion	0,025	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
FI Finanzielle Schwierigkeiten durch Behandlung	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
QL Globaler Gesundheitsstatus, Lebensqualität	ns	ns	0,033	ns	ns	0,050	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNSA Schmerz	0,005	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNSW Schlucken	0,000	ns	0,025	0,012	0,030	ns	*	*	0,015	ns	*	*	0,025
HNTE Zahnprobleme	0,001	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNOM Probleme Mund zu öffnen	0,008	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNDR Trockener Mund	ns	0,027	0,013	0,011	ns	0,018	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNSS Klebriger Speichel	0,035	ns	ns	0,018	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNSE Geruch/Geschmacksprobleme	ns	0,027	ns	0,012	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNSO Husten	0,018	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNSP Sprechprobleme	ns	ns	ns	0,017	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNFI Krankheitsgefühl	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNSO Soziales Essen	ns	ns	ns	0,012	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNSC Sozialer Kontakt	0,046	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNSX Sexualität	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNPK Schmerzmitteleinnahme	0,022	ns	ns	ns	ns	+	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNNU Zusatzstoffe in Nahrung	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNFE Ernährungssonde	ns	ns	ns	0,019	0,027	ns	*	*	0,000	ns	*	*	0,035
HNWL Gewichtsabnahme	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns
HNWG Gewichtszunahme	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	*	*	ns

Tabelle 19: Einfluss der verschiedenen Schweregrade der Dysphagie auf die Lebensqualität

ns = nicht signifikant ($p > 0,050$), + = Tendenz ($0,050 < p < 0,055$),

* = statistisch nicht auswertbar (zu kleine Untergruppen)

Bei der Betrachtung aller Dysphagie-Grade zeigten sich schon vor Beginn der Therapie deutliche Auswirkungen auf alle funktionellen Skalen des Basismoduls (allgemeine physische Funktion (-,454), funktionelle Rolle (-,362), emotionale Funktion (-,569), kognitive Funktion (-,483), soziale Funktion (-,384)). Außerdem konnte man Effekte auf die Fatigue (,587), Schmerz (,525), Husten (,453), Schmerz im Mundbereich (,475), sozialen Kontakt (,345), Zahnprobleme (,547), Probleme den Mund zu öffnen (,446), klebrigen Speichel (,362), soziales Essen (,404) und den Gebrauch von Schmerzmitteln (,383) beobachten. Es zeigte sich kein deutlicher Zusammenhang zum globalen Gesundheitszustand und der Lebensqualität.

Die Dysphagie am Ende der Therapie (alle Toxizitätsgrade) zeigte ausschließlich eine Auswirkung auf den Gebrauch einer Ernährungssonde (,397). Auch zu diesem Zeitpunkt fand sich bei der Betrachtung aller Toxizitätsgrade gemeinsam keine Auswirkung auf den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität.

Am Ende der Therapie hatte bereits eine Dysphagie Grad 1 Auswirkungen auf einen trockenen Mund und Geruchs- und Geschmacksbeschwerden.

Bei Grad 2 zeigte sich ein verstärkter Appetitmangel und Zunahme der Übelkeit und Erbrechen. Außerdem war ein signifikanter Einfluss auf den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität festzustellen ($p = 0,033$). Hinzu kamen subjektive Schluckbeschwerden und weiterhin Probleme mit einem trockenen Mund. Bei Grad 3 Toxizität zeigten sich keine Auswirkungen auf die Lebensqualität, was statistisch dadurch bedingt sein, dass die Patienten, die am Ende der Therapie unter einer Dysphagie Grad 3 litten, schon vor Therapiebeginn mindestens eine Dysphagie Grad 1 hatten. Im speziellen Kopf-Hals-Modul ergab sich weiterhin ein Einfluss der Dysphagie auf die Schluckbeschwerden, Beschwerden mit einem trockenen Mund, klebrigem Speichel, Geruchs- und Geschmackseinschränkungen, Sprechprobleme, Beschwerden beim sozialen Essen und Zunahme der Verwendung einer Ernährungssonde.

Nach 6 Monaten hatte die Dysphagie (alle Toxizitätsgrade) eine Auswirkung auf den Appetitmangel (,440) und die Verwendung einer Ernährungssonde (,689).

Nach 6 Monaten konnte wiederum schon bei Grad 1 Dysphagie ein signifikanter Einfluss auf die Lebensqualität festgestellt werden ($p = 0,050$). Außerdem verstärkte sich der Appetitmangel. Auch zeigte sich eine Verbindung zu den Beschwerden mit einem trockenen Mund und eine Tendenz zu erhöhtem Schmerzmittelgebrauch.

Bei Grad 2 und 3 konnten statistisch keine Daten erhoben werden aufgrund der zu geringen Patientenzahl.

Korrelation der Dysphagie (CTC) und der Schluckbeschwerden des EORTC

Zu allen Zeitpunkten zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der mittels CTC-Kriterien ermittelten Dysphagie und des Items bezüglich Schluckbeschwerden im EORTC-Lebensqualitätsfragebogen.

Weitere Korrelationen der Dysphagie

Die Dysphagie (CTC), die bei Beginn der Therapie bestand, ergab einen Zusammenhang mit dem Dysphagiescore (,721; $p = 0,000$), dem Karnofsky-Index (-, 409; $p = 0,015$) und der Ernährung zu Beginn der Therapie (,388; $p = 0,047$).

Die Schluckbeschwerden im Anschluss an die Strahlentherapie korrelierten mit der Xerostomie und Mukositis (s.o.), den Fragen 1 (,340; $p = 0,049$) und 3 (,381; $p = 0,026$) des Overall Xerostomia Index, dem Dysphagiescore (,804; $p = 0,000$) und dem Karnofsky-Index (-,644; $p = 0,000$) nach Therapie. Außerdem bestand ein statistischer Zusammenhang zur Ernährung nach Therapie (,357; $p = 0,029$), nach 3 Monaten (,438; $p = 0,029$) und nach 6 Monaten (,620; $p = 0,002$).

Auch nach 3 und 6 Monaten korrelierten die Schluckbeschwerden mit dem Dysphagiescore (, 752; $p = 0,000$ bzw. , 686; $p = 0,000$) und der Ernährung (,493; $p = 0,012$ bzw. ,662; $p = 0,000$).

3.7 Einfluss des Alters auf die Lebensqualität

Die Einteilung der Patienten erfolgte in 2 Altersgruppen. Die Grenze wurde unter Berücksichtigung des Medians und des Mittelwertes bei 55 Jahren gesetzt (Gruppe 1 < 55 Jahre 17 Patienten, Gruppe 2 ≥ 55 Jahre 18 Patienten). Die angegebenen Mittelwerte (MW) bzw. Minimal- und Maximalwerte (Min bzw. Max) beziehen sich auf den EORTC-Fragebogen bzw. auf die CTC-Toxizität, den OXI und den Dysphagiescore. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich hinsichtlich der allgemeinen physischen Funktion, des globalen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität, den Schlafstörungen, der Ernährung bzw. Dysphagie, Müdigkeit und Schwäche, Kurzatmigkeit und Xerostomie.

Bei den jüngeren Patienten ergaben sich zu allen Zeitpunkten bessere Werte bezüglich der *allgemeinen physischen Funktion* als bei den älteren Patienten. Zu Beginn lag der Mittelwert in der Altersgruppe 1 bei 87,84 (Min 46,67, Max 100) in der Altersgruppe 2 bei 72,94 (Min 6,67, Max 100) ($p < 0,050$). Am Ende der Therapie sank der Mittelwert bei beiden Gruppen. Für die jüngeren Patienten errechnet sich ein Mittelwert von 85,71 (Min 66,67, Max 100), für die älteren zu diesem Zeitpunkt ein Mittelwert von 63,92 (Median 73,33, Min 0, Max 100) ($p < 0,050$). Wie auch im Gesamtkollektiv stieg der Mittelwert in beiden Gruppen nach 6 Monaten wieder an: Altersgruppe 1: MW 86,67 (Min 53,33, Max 100), Altersgruppe 2: MW 68,49 (Min 33,33, Max 100) ($p < 0,050$).

Auch bezüglich des *Karnofsky-Index* erreichten die jüngeren Patienten deutlich bessere Werte. Der Mittelwert am Ende der Therapie war bei den jüngeren Patienten signifikant ($p < 0,050$) höher (MW 79,14, Median 80, Min 40, Max 90) als bei den älteren (MW 71,18, Median 70, Min 40, Max 90). Auch nach 3 Monaten ergab sich noch ein deutlicher Unterschied der beiden Gruppen ($p < 0,050$). Auch zu diesem Zeitpunkt war der Mittelwert der jüngeren Patienten größer (MW 75, Median 90, Min 0, Max 90) als der der älteren (MW 65,29, Median 80, Min 0, Max 90). Nach 6 Monaten zeigte sich jedoch kein Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen.

Bei der Betrachtung des *globalen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität* erreichte ebenfalls das jüngere Kollektiv die besseren Werte am Ende der Therapie und nach 6 Monaten (siehe Abbildung 17).

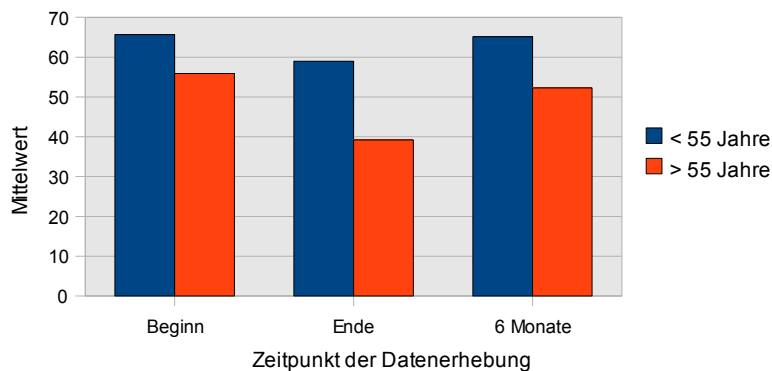


Abbildung 17: **EORTC – Basismodul:** Globaler Gesundheitszustand und Lebensqualität abhängig vom Alter

Nach Abschluss der Bestrahlung lag der Mittelwert in Gruppe 1 bei 58,93 (Min 25, Max 100) und in Gruppe 2 bei 39,22 (Min 0, Max 83,33) ($p < 0,050$). Auch nach 6 Monaten schätzten die jüngeren Patienten ihren globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität besser ein: MW 65,15 (Min 33,33, Max 83,33). Im Vergleich dazu lag der Mittelwert der Gruppe 2 bei 52,27 (Min 33,33, Max 75) ($p < 0,050$).

Ältere Patienten klagten zu Beginn der Therapie häufiger über *Schlafstörungen* (MW 35,29, Min 0, Max 100) als jüngere Patienten (MW 13,73, Min 0, Max 66,67) ($p < 0,050$).

Hinsichtlich der *Ernährung* zeigte sich, dass ältere Patienten häufiger schon vor der Therapie eine PEG-Anlage benutzten (MW 21,57, Min 0, Max 33,33) als jüngere (MW 7,84, Min 0, Max 33,3) ($p < 0,050$). Des Weiteren zeigte sich eine positive Korrelation zwischen zunehmendem Alter und *Dysphagiescore* am Ende der Therapie ($r = 0,330$; $p = 0,057$). Ansonsten ließen sich bezüglich der Ernährung keine weiteren wesentlichen Unterschiede feststellen.

Weitere deutliche Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen ergaben sich auch nach 6 Monaten:

Es litten weniger Patienten der jüngeren Gruppe unter *Müdigkeit und Schwäche* (MW 26,26, Min 0, Max 66,67) als in der älteren Gruppe (MW 49,50, Min 0, Max 66,67) ($p < 0,050$).

Ebenso klagten deutlich ($p < 0,050$) mehr ältere Patienten nach 6 Monaten über *Kurzatmigkeit* (MW 42,42, Min 0, Max 100) als jüngere Patienten (MW 9,09, Min 0, Max 33,33) ($p < 0,050$).

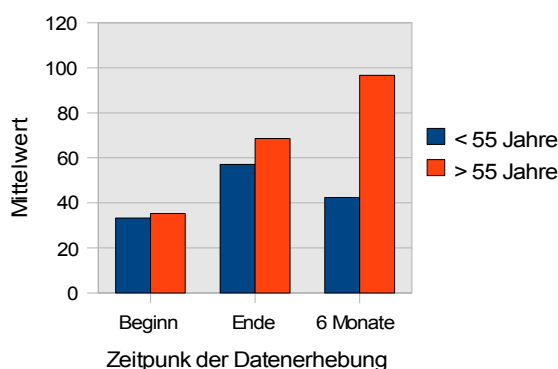


Abbildung 18: **EORTC – Kopf-Hals-Modul: Xerostomie** abhängig vom Alter

Die *Xerostomie* war nach 6 Monaten bei dem Kollektiv der älteren Patienten wesentlich stärker ausgeprägt als bei den jüngeren. Fast alle Patienten (MW 96,67, Min 66,67, Max 100) klagten über einen trockenen Mund, während es im Vergleichskollektiv der jüngeren Patienten erheblich ($p < 0,001$) weniger waren (MW 42,42, Min 0, Max 100).

Auch die Probleme mit einem klebrigen Speichel waren bei den älteren Patienten deutlicher ausgeprägt (Mittelwert 66,67, Min 33,3, Max 100) als bei der Vergleichsgruppe (Mittelwert 33,33, Min 0, Max 66,67) ($p < 0,050$).

Nach 6 Monaten lag die Mundtrockenheit (CTC-Kriterium) bei den Patienten unter 55 bei einem Median von 1 (Min 0, Max 3), während die Patienten über 55 Jahren unter einer stärkeren Xerostomie litten (Median 2, Min 1, Max 2) ($p < 0,050$). Es zeigte sich außerdem eine positive Korrelation zwischen dem zunehmenden Alter und der steigende Xerostomie nach 6 Monaten ($r = 0,432$; $p = 0,035$).

Auch die zweite Frage des Overall Xerostomia Index (OXI 2) wurde nach 3 Monaten von den älteren Patienten schlechter beantwortet. Während in der Gruppe 1 der Median bei 1 (Min 1, Max 3) lag, ergab sich für die Gruppe 2 ein Median von 2 (Min 1, Max 4) ($p < 0,050$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die jüngeren Patienten (< 55 Jahre) zu allen Zeitpunkten eine bessere allgemeine physische Funktion bzw. einen höheren Karnofsky-Index sowie einen höheren globalen Gesundheitszustand und Lebensqualität aufwiesen. Zu Beginn der Therapie klagten mehr ältere Patienten über Schlafstörungen und es mussten sich zu diesem Zeitpunkt eine größere Anzahl von Patienten mit einer Magensonde ernähren. Die Schluckbeschwerden am Ende der Therapie waren mit zunehmendem Alter deutlich stärker. Nach 6 Monaten litten weniger Patienten des jüngeren Kollektives unter Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit. Bei den älteren Patienten zeigte sich nach 6 Monaten eine stärkere Ausprägung der Xerostomie.

Um eine Vergleichbarkeit zu anderen Studien zu schaffen, die als Altersgrenze meist 65 Jahre verwendeten, wurde als zweiter Schritt die Altersgrenze bei 65 Jahren gesetzt. Es ergab sich jedoch für diese Arbeit eine schlechtere Gruppenverteilung ($N = 27$ Patienten < 65 , $N = 8$ Patienten > 65).

Wesentliche Unterschiede im Vergleich zu der anderen Gruppenaufteilung fielen hinsichtlich der *kognitiven* Funktion auf, die am Ende der Therapie bei den Patienten > 65 Jahre deutlich reduziert war im Gegensatz zum Vergleichskollektiv (MW 64,28 vs. 81,94, $p < 0,050$).

Nach 6 Monaten berichteten signifikant mehr ältere Patienten über *Probleme mit dem Sprechen* (MW 38,89 vs. 18,75, $p < 0,010$).

Außerdem zeigte sich eine stärkere Ausprägung der *Schluckbeschwerden* zu Beginn (Dysphagiescore: Med 1,5 vs. 1, $p < 0,050$) und am Ende der Therapie (Dysphagiescore: Med 3 vs. 2, $p < 0,050$) bei den älteren Patienten. Es ergaben sich wie auch bei der anderen Gruppeneinteilung keine Unterschiede der Schluckbeschwerden nach 6 Monaten.

Bezüglich des *globalen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität* erreichten wiederum am Ende der Therapie Patienten der älteren Gruppe schlechtere Werte (MW 35,71 vs. 51,73, $p < 0,050$). Nach 6 Monaten ließ sich jedoch in dieser Gruppeneinteilung kein signifikanter Unterschied mehr erkennen.

Für die *Xerostomie* ergaben sich auch hier deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Nach 6 Monaten litten wiederum die älteren Patienten unter einer stärkeren Xerostomie. Für die CTC-Xerostomie ergab sich bei den älteren Patienten ein Median von 2, bei den jüngeren ein Median von 1 ($p < 0,050$). Dies spiegelt sich auch im EORTC H&N 35 wieder. Der Mittelwert der Beschwerden hinsichtlich eines trockenen Mundes lag in der älteren Gruppe bei 94,40 in der jüngeren bei 57,78 ($p < 0,050$).

Zusammenfassend zeigte sich hinsichtlich höherer Altersgrenze ein Unterschied in der kognitiven Funktion am Ende der Therapie und Probleme beim Sprechen nach 6 Monaten. Die Gruppe der älteren Patienten schnitt jeweils schlechter ab. Des Weiteren fiel eine weitere Verstärkung der Schluckbeschwerden bei den älteren Patienten von Beginn der Therapie an bis zum Ende der Therapie auf. Weiterhin ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wie auch bei der anderen Altersverteilung hinsichtlich der Dysphagie nach 6 Monaten.

Auch zeigte sich eine deutliche Xerostomie nach 6 Monaten, die ebenfalls stärker bei den älteren Patienten ausgeprägt war. Für den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität nach Abschluss der Therapie ergab sich wiederum eine schlechtere Bewertung bei den älteren Patienten, jedoch zeigte sich bei dieser Altersverteilung kein Unterschied bei 6 Monaten hinsichtlich der Xerostomie.

Insgesamt ließ sich eine positive Korrelation zwischen zunehmendem Alter und *Dysphagiescore* am Ende der Therapie ($,330$; $p = 0,057$) und zwischen dem zunehmenden Alter und der steigenden Xerostomie nach 6 Monaten ($,432$; $p = 0,035$) feststellen.

Des Weiteren wurde auch hinsichtlich des Alters der Einfluss der Xerostomie auf die Lebensqualität bestimmt.

Bei der Altersgrenze von 55 Jahren ergaben sich am Ende der Therapie folgende signifikante Effekte: Die jüngeren Patienten zeigten eine deutliche Beeinträchtigung aller funktionellen Skalen außer der allgemeinen physischen Funktion: Funktionelle Rolle (-,546; $p < 0,050$), emotionale Funktion (-,660; $p < 0,010$), kognitive Funktion (-,585; $p < 0,050$), soziale Funktion (-,528; $p < 0,050$). Auch zeigte sich eine Auswirkung auf den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität (-,528; $p < 0,050$), die Schluckbeschwerden (,687; $p < 0,010$), den sozialen Kontakt (,661; $p < 0,050$) und Probleme beim Öffnen des Mundes (,765; $p < 0,001$). In der Vergleichsgruppe der älteren Patienten ergaben sich außer einer Korrelation mit der subjektiven Mundtrockenheit keine signifikanten Effekte. Nach 6 Monaten ließen sich - außer des Effektes auf die Verwendung von Zusatzstoffen in der Nahrung bei jüngeren Patienten (,853; $p < 0,001$) und eine Auswirkung auf das Krankheitsgefühl bei älteren Patienten (-,724; $p < 0,010$) - keine Auswirkungen erkennen.

Setzt man die Altersgrenze wiederum bei 65 Jahren, so zeigen sich folgende Effekte der Xerostomie auf die Lebensqualität: Am Ende der Therapie waren in der jüngeren Gruppe wiederum alle funktionelle Skalen außer der allgemeinen physischen Funktion beeinträchtigt (funktionelle Rolle, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion). Kein Einfluss ließ sich nun bezüglich des globalen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität erkennen. Auch zeigte sich wiederum eine Auswirkung auf die Schluckbeschwerden und die Probleme den Mund zu öffnen. Keinen Einfluss hatte die Xerostomie in dieser Altersgruppe auf den sozialen Kontakt. Bei den älteren Patienten ergab sich zu diesem Zeitpunkt ausschließlich eine Auswirkung auf den Appetitmangel (,891; $p < 0,001$). Nach 6 Monaten konnten bei den jüngeren Patienten keine Korrelationen mehr beobachtet werden, bei den älteren Patienten zeigten sich Auswirkungen auf die allgemeine physische Funktion (-,508; $p < 0,050$), auf Diarrhö (,605; $p < 0,010$) und auf die Verwendung von Zusatzstoffen in der Nahrung (,563; $p < 0,050$).

Die Auswertung bezüglich des Alters ergab nach 12 Monaten im Vergleich zur Kontrolle nach 6 Monaten keine statistischen Veränderungen.

3.8 Einfluss des Geschlechtes auf die Lebensqualität

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern (N = 32) und Frauen (N = 3).

3.9 Einfluss einer simultanen Chemotherapie auf die Lebensqualität

Beim Vergleich der Patienten, die eine simultane Chemotherapie erhalten hatten (N = 28) und denen, die ausschließlich bestrahlt worden waren (N = 7), ergaben sich folgende Unterschiede:

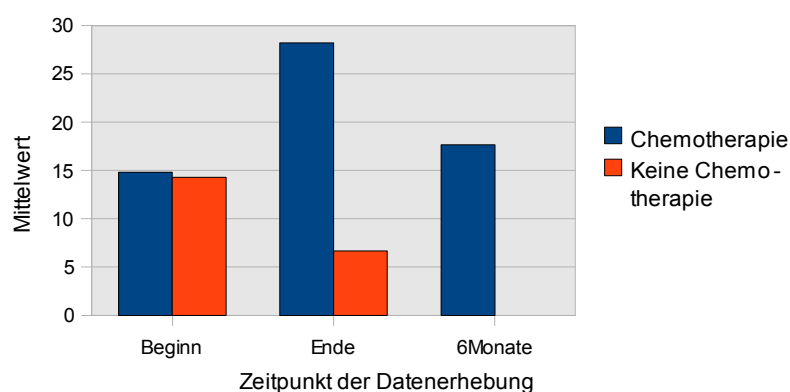


Abbildung 19: **EORTC – Kopf-Hals-Modul: Ernährungssonde abhängig simultane Chemotherapie**

Schon während des Therapieverlaufes (ab der vierten Woche) zeigt sich eindeutiger Unterschied in der *Ernährung* der Patienten. Die Patienten mit Chemotherapie benutzten nach Abschluss der Therapie signifikant häufiger eine PEG-Anlage (MW 28,21, Min 0, Max 33,33) als Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten (MW 6,67, Min 0, Max 33,33) ($p < 0,010$). Selbige Beobachtungen konnten für die weiteren Nachsorgen gemacht werden. Auch nach 6 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten zeigten sich weiterhin signifikante Unterschiede bezüglich der Ernährung. Während bei den Patienten ohne Chemotherapie nach 6 Monaten keiner der Patienten mehr auf die Unterstützung durch eine PEG- Anlage angewiesen war (MW 0, Min 0, Max 0), lag der Mittelwert nach Chemotherapie bei 17, 65 (Min 0, Max 33,33) ($p < 0,050$).

In der Gruppe ohne Chemotherapie ernährten sich die meisten Patienten (Median) am Ende der Therapie mit weicher Kost (Min 1 = oral, Max 3 = PEG mit oraler Zusatzernährung), während die Patienten nach einer simultanen Chemotherapie meist eine PEG-Anlage benötigten (Min 1 = oral, Max 4 = PEG ohne orale Zusatzernährung) ($p < 0,001$).

Nach 3 Monaten zeigte sich bei den Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten, eine Verbesserung. So konnten sich alle Patienten wieder normal oral ernähren (Min 1 = oral, Max 1). In der Vergleichsgruppe mit Chemotherapie benutzten die meisten Patienten noch eine PEG-Anlage zur Unterstützung der Nahrungsaufnahme (Min 1, Max 4). Auch nach 6 Monaten zeigte sich noch ein deutlicher Unterschied ($p < 0,050$) zwischen den beiden Gruppen, denn auch zu diesem Zeitpunkt ernährten sich die meisten Patienten mit Chemotherapie zwar wieder mit passierter Kost (Min 1, Max 4), jedoch benutzte ein Teil weiterhin ausschließlich die PEG-Anlage.

Dementsprechend unterschieden sich die Patienten deutlich hinsichtlich der *Schluckbeschwerden*.

Die Dysphagie (CTC) nach 6 Monaten lag bei den Patienten ohne Chemotherapie bei einem Median von 0 (Min 0, Max 0). Keiner der Patienten hatte also nach 6 Monaten Beschwerden, feste Speisen zu schlucken. Bei der Gruppe mit Chemotherapie ergab sich ein Median von 1 (Min 0, Max 3) ($p < 0,050$).

Das gleiche Ergebnis zeigte sich für die subjektive Einschätzung der Schluckbeschwerden in den Fragen, die die Patienten selbst ausfüllten (Dysphagiescore). Am Ende der Therapien schätzten die Patienten ohne Chemotherapie ihre Schluckbeschwerden mit einem Median von 2 (Min 0, Max 2) und die Patienten mit simultaner Chemotherapie mit einem Median von 3 (Min 0, Max 4) ein ($p < 0,050$). Nach 6 Monaten ergab sich ein Median von 0 (Min 0, Max 0) ohne Chemotherapie und ein Median von 1 (Min 0, Max 3) ($p < 0,050$) bei simultaner Chemotherapie.

Der *Karnofsky-Index* lag nach Abschluss der Therapie bei den Patienten ohne Chemotherapie im Mittel bei 84,29 (Med 90, Min 70, Max 90) und somit höher als bei den Patienten, die eine simultane Chemotherapie erhielten und einen Mittelwert 72,96 (Med 70, Min 40, Max 90) erreichten. Nach 6 Monaten stellte sich jedoch keine Differenz in den beiden Gruppen dar.

Zusammenfassend zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Schluckbeschwerden, der Ernährung und des Karnofsky-Indexes. Am Ende der Therapie und auch nach 6 Monaten ergaben sich bei der Betrachtung des Dysphagiescores und der CTC-Dysphagie wesentliche Unterschiede. Die Patienten, die eine simulaten Chemotherapie erhalten hatten, klagten zu diesen Zeitpunkten über deutlich stärkere Schluckbeschwerden als die Vergleichsgruppe ohne Chemotherapie. Demzufolge zeigte sich auch zu allen Erhebungsabschnitten eine schlechtere Ernährung der Patienten, die Chemotherapie erhielten. Nach 6 Monaten konnten sich alle Patienten ohne simultane Chemotherapie wieder ausschließlich oral ernähren, während in der anderen Gruppe einige Patienten weiterhin auf eine PEG-Anlage angewiesen waren.

Am Ende der Therapie wiesen die Patienten ohne Chemotherapie einen deutlich höheren Karnofsky-Index auf, nicht mehr jedoch nach 6 Monaten. Im weiteren Verlauf bis nach 12 Monaten ließen sich keine signifikanten Veränderungen mehr erkennen.

3.10 Dosimetrie

Aufgrund der sehr geringen Anzahl der Patienten, deren Parotiden geschont werden konnten war eine aussagekräftige statistische Auswertung nicht möglich.

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den auf die Parotiden applizierten Dosen (Median und MW) und der Xerostomie im Anschluss an die Therapie oder nach 6 Monaten.

Auch ergab sich keine Korrelation zwischen den maximal applizierten Dosen auf die Parotiden und der Xerostomie am Ende der Therapie. Man konnte allenfalls eine Tendenz ($r = 0,388$, $p = 0,074$) zur Mundtrockenheit nach 6 Monaten aufzeigen.

Außerdem war kein signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen dem PTV-Volumen und der Xerostomie am Ende oder nach 6 Monaten erkennbar.

Diese Ergebnisse sind somit aufgrund der geringen Fallzahl nicht als valide zu betrachten.

3.11 Speicheldrüsenszintigrafie

	Beginn (N = 34)			Ende (N = 28)			6 Monate (N = 23)			Signifikanzen		
	MW	Min	Max	MW	Min	Max	MW	Min	Max	B vs. E	E vs. 6Mo	B vs. 6Mo
Uptake re Parotis	0,40	0,19	1,05	0,41	0,19	0,74	0,34	0,18	0,57	ns	ns	ns
Uptake li Parotis	0,43	0,20	0,90	0,42	0,19	0,91	0,37	0,20	0,71	ns	ns	ns
Uptake re Submandibularis	0,42	0,23	0,82	0,49	0,20	0,94	0,39	0,19	0,70	0,034	0,010	ns
Uptake li Submandibularis	0,40	0,20	0,84	0,46	0,06	1,06	0,41	0,23	0,69	ns	ns	ns
Washout re Parotis	40,36	3,65	63,43	15,65	1,89	38,93	15,73	-3,92	54,26	0,000	ns	0,000
Washout li Parotis	47,50	12,53	72,05	15,55	-5,93	49,00	17,01	-5,55	61,31	0,000	ns	0,000
Washout re Submandibularis	24,95	-4,77	56,76	17,27	0,45	38,79	10,03	0,76	34,31	0,001	0,035	0,000
Washout li Submandibularis	25,86	3,73	58,24	15,76	-3,46	36,86	9,07	4,04	14,54	0,001	0,009	0,000

Tabelle 20: Speicheldrüsenszintigrafie: Auswertung (Uptake: Werte in Promille, Washout: Werte in Prozent).

Speicheldrüsenszintigrafie - Signifikante Veränderungen zwischen den Erhebungszeitpunkten „Beginn (B)“, „Ende (E)“ und nach „6 Monaten (6Mo)“

Bei manchen Parotiden konnten negative Exkretionsfraktionen (Washout) nach RT beobachtet werden (die Differenzen der Werte des Washoutes können dementsprechend > 100% liegen). Dieses Phänomen tritt auf, wenn die Parotis immer noch einen Uptake, jedoch keine Exkretion nach Stimulation zeigt.

ns = nicht signifikant ($p > 0,050$)

Vor Beginn der Therapie konnten Daten von 34 (97%) der 35 Patienten erhoben werden. Nach Abschluss der Therapie konnte die Untersuchung bei 28 (80%) Patienten, nach 6 Monaten bei 23 (66%) Patienten durchgeführt werden.

Weder hinsichtlich der Uptakes noch der Washoutraten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Seiten bezüglich der Parotiden und auch der Glandulae submandibulares ($p > 0,050$). Es wurde keine Unterscheidung in ipsi- und kontralaterale Seite hinsichtlich des Tumors getroffen, da entweder die Parotiden beider Seiten (in fünf Fällen) geschont werden konnten oder beide Seiten mehr als 26 Gy erhielten.

Der mittlere und mediane Uptake der beiden Parotiden unterlagen, weder von Beginn bis zum Ende der Therapie, noch von Therapieabschluss bis zur Nachsorge nach 6 Monaten einer signifikanten Veränderung ($p > 0,050$).

Die Mittelwerte für den Washout der beiden Parotiden vor der Bestrahlung lagen bei 40,36 (rechts) (Med 44,54, Min 3,65, Max 63,43) bzw. 47,50 (links). Nach Abschluss der Therapie sanken beide Werte deutlich ab. Der Mittelwert für den Washout der rechten Parotis betrug zu diesem Zeitpunkt 15,65 und der der linken Parotis 15,55 ($p < 0,001$).

Auch für die beiden submandibulären Speicheldrüsen ergab sich ein deutlicher Abfall (rechts $p < 0,010$ bzw. links $p < 0,001$) während der Strahlentherapie.

Nach 6 Monaten hatten sich die Mittelwerte für den Washout der Parotiden kaum verändert. Der Mittelwert der rechten Parotis lag nun bei 15,73, der für die linke Parotis bei 17,01 (p im Vergleich zum Therapieende jeweils $> 0,050$) (nur Erhöhung der Maximalwerte). Im Vergleich dazu sanken die Mittelwert für die Glandulae submandibulares wiederum deutlich ab auf Mittelwerte von 10,03 (rechts) bzw. 9,07 (links) ($p < 0,050$ bzw. $p < 0,010$).

Hinsichtlich einer eventuellen Auswirkung auf die Ergebnisse der Speicheldrüsen-szintigraphie wurden jeweils Grenzdosen von 26 Gy und 30 Gy untersucht. Bei beiden Vergleichsgruppen ergaben sich jeweils keine deutlichen Unterschiede ($p > 0,050$).

In einem zweiten Schritt wurden die Werte für den maximalen Uptake und Washout der Parotiden und auch aller vier Speicheldrüsen zusammengefasst. Auch unter diesen Bedingungen ergab sich kein statistischer Unterschied, weder zwischen Radiochemotherapie und alleiniger Radiotherapie noch bezüglich der Grenzdosen von 26 und 30 Gy. Wiederum sind diese Ergebnisse aufgrund der zu geringen Fallzahl (geschonte Parotiden) nicht verwertbar.

Auch für die Patienten, die simultan zur Bestrahlung chemotherapiert wurden ergaben sich im Vergleich zur Gruppe ohne Chemotherapie keine deutlichen Unterscheidungen ($p > 0,050$)

Bezüglich des Alters und Geschlechtes ergaben sich zu keinem Zeitpunkt und auch bezüglich der Veränderungen der Werte keine signifikanten Unterschiede.

Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zum Toxizitätsgrad der Xerostomie am Ende der Therapie und nach 6 Monaten.

4 Diskussion

4.1 Lebensqualität nach Radio- oder Radiochemotherapie

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, spielt die Lebensqualität nach der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren gerade bei Langzeitüberlebenden eine wichtige Rolle. Zunächst wird die Lebensqualität allgemein durch Erfassung mittels EORTC Lebensqualitätsfragebögen diskutiert.

Bezüglich der Betrachtung der Lebensqualität aller Patienten zeigte sich in vorliegender Arbeit eine tendenzielle Verschlechterung aller Parameter (ausgenommen der Gewichtszunahme) des Lebensqualitätsfragebogens nach Abschluss der Therapie im Vergleich zu den Ausgangswerten. Insbesondere verstärkten sich der Appetitmangel, Übelkeit und Erbrechen, orale Schmerzen, Schluckbeschwerden, Beschwerden mit einem trockenem Mund und klebrigem Speichel sowie Geruchs- und Geschmacksprobleme. Außerdem ergab sich hinsichtlich des globalen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität eine deutliche Verschlechterung im Verlauf der Therapie.

Nach 6 Monaten zeigte sich eine Tendenz der Verbesserung aller Parameter mit Ausnahme der funktionellen Rolle und der Gewichtszunahme. Der globale Gesundheitsstatus bzw. die Lebensqualität sowie einige andere Items kehrten annähernd auf Ausgangsniveau zurück.

Weiterhin deutlich stärkere Beschwerden als zu Beginn der Therapie beschrieben die Patienten nach bis zu einem Jahr bezüglich des Appetitmangel und des trockenen Mundes.

Auch Epstein et al. [44] verwendeten zur Einschätzung der Lebensqualität bei 65 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zwischen 21 und 79 Jahren vor der Radiotherapie, einen Monat nach Abschluss der Radiotherapie und 6 Monate nach Radiotherapie - mit oder ohne simultaner Chemotherapie - den EORTC-Lebensqualität-Fragebogen.

Die häufigsten Beschwerden zu Beginn der Therapie waren bei 75% der Patienten orofaziale Schmerzen, bei 73 % Schlafstörungen und bei 40% Schluckbeschwerden. Außerdem klagten 50% über Anspannung, Sorgen und Depression.

Weniger häufig zeigten sich Appetitmangel (27%) und Nausea (20%). Diese Ausgangswerte stimmen in etwa mit den Werten der vorliegende Studie überein.

Bis zu einem Monat nach Ende der Therapie zeigte sich eine deutliche Reduktion der allgemeinen physischen Funktion. In unserer Arbeit ergab sich bezüglich dieses Items ebenfalls eine Verschlechterung, die jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus lag. Dabei muss berücksichtigt werden, dass sich gerade dieses Item aus mehrere Einzelitems zusammensetzt und somit leichter Schwankungen ausgesetzt sein kann. Zu diesem Zeitpunkt gaben bei Epstein et al. 85% der Patienten Schmerzen an (20% schwer), 85% klagten über einen Appetitmangel (50% schwer), orofazialen Schmerz beschrieben 75% und Kaubeschwerden 60% der Patienten. Alle Patienten beschrieben Schluckbeschwerden. In 95% traten Stimmungsveränderungen auf wie Anspannung, Sorgen, Depression. Diese Werte liegen im allgemeinen ca. 10-20% über den Werten der vorliegenden Studie mit Ausnahme der orofazialen Schmerzen, die in unserer Arbeit am Ende der Therapie von 94% der Patienten angegeben wurden. Dieser Unterschied mag wohl daran liegen, dass sich in der Arbeit von Epstein et al. die Zeitpunkte der Befragung leicht von den unsrigen unterschieden. So wurde der Fragebogen erst vier Wochen nach Therapieende ausgefüllt. In dieser Zeit zeigte sich auch in vorliegender Arbeit ein deutlicher Rückgang der Mukositis und damit verbundenen Schmerzen im Mund.

Bei Epstein et al. zeigte der globale Gesundheitszustand und die Lebensqualität einen deutlichen Abfall im Laufe der Therapie. Nach 6 Monaten stiegen die Werte wieder an, erreichten jedoch nicht das Ausgangsniveau. Diese Beobachtung deckt sich mit vorliegenden Ergebnissen.

Zu vorliegender Studie ähnliche Ergebnisse zeigte Epstein nach 6 Monaten auf. Der Appetitmangel besserte sich (gesunken auf 55%), die Stimmungsveränderungen zeigten keinen Unterschied. 95% der Patienten klagten über Xerostomie (65% mäßig bis schwer), 90% über Geschmacksveränderungen, 65% über Probleme mit dem Sprechen, 70% über Beschwerden beim Essen und bis zu 55% über Schmerzen oder Brennen im Mund (35% mäßig bis schwer). Diese Werte lagen wiederum bis auf die Schmerzen im Mundbereich und die Beschwerden beim Essen deutlich über den Ergebnissen dieser Arbeit. Die allgemeine physische Funktion zeigte nur einen mäßigen Anstieg. Die Häufigkeit von oralen Nebenwirkungen war abhängig von Bestrahlungsfeld und -dosis.

Es wurden jedoch keine genaueren Daten bezüglich der Bestrahlungstechnik, Operation und Chemotherapie angeben, was somit die Vergleichbarkeit einschränkt. Es lässt sich somit nicht genau erklären, aus welchem Grund die in der Arbeit von Epstein angegebenen Werte nach 6 Monaten zu den unsrigen differieren.

Auch in einer anderen Arbeit von Epstein et al. [43] waren Xerostomie, Geschmacksveränderungen, Dysphagie, Sprechschwierigkeiten und oraler Schmerz häufig beschriebene Symptome.

Im Gegensatz zu oben genannten Studien - sowie auch vorliegender Arbeit - konnte in anderen Arbeiten gezeigt werden, dass der Einsatz der IMRT eine deutliche Reduktion der Beschwerden bezüglich einzelner Items erzielen kann, wie z.B. bei Parliament et al. [125]. Sie lieferten sehr gute Ergebnisse bezüglich der Lebensqualität bezogen auf orale Symptome. Diese orale „Health Related Quality of life“ (HRQoL) konnte in den ersten 12 Monaten nach IMRT erhalten werden. Weder die Beschwerden hinsichtlich der Schmerzen, des Essens bzw. Schluckens oder Sprechens unterschieden sich nach einem, drei und sechs Monaten signifikant zu den Ausgangswerten. Diese Studie beschränkte sich jedoch im Wesentlichen auf die Aspekte der Lebensqualität, die mit oralen Symptomen einhergehen und somit auch in Beziehung zu einer eventuell durch Schonung mittels IMRT geringeren Mukositis bzw. Xerostomie stehen. Auf andere Bereiche der Lebensqualität - wie auf die globale Lebensqualität und allgemeine Einschränkungen aufgrund der Tumorthherapie - wurde jedoch in dieser Studie nicht genauer eingegangen.

Alle diese Arbeiten zeigten eine Beeinflussung der Lebensqualität unter einer Radio(chemo)therapie. Einen wesentlichen Anteil spielen hierbei die häufig auftretenden akuten und chronischen Nebenwirkungen wie Mukositis, Xerostomie und Dysphagie.

4.2 Toxizitäten und deren Einfluss auf die Lebensqualität

Bereits bei der Betrachtung der Lebensqualität allgemein im ersten Abschnitt wurden die im Fragebogen aufgegriffenen Toxizitäten der Radio(chemo)therapie erwähnt. Im Folgenden sollen nun die wichtigsten Toxizitäten und deren Einfluss auf die Lebensqualität genauer betrachtet werden.

4.2.1 Mukositis

Praktisch alle Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bekommen oropharyngeale Komplikationen während oder nach der Bestrahlung. Von diesen Komplikationen ist die orale Mukositis die am meisten belastende, dosislimitierende und dosisaufschiebende akute Toxizität [43,160,168].

Die Schmerzen aufgrund der oralen Mukositis können sehr stark ausgeprägt sein und oft sind zur Therapie Opioide notwendig. Außerdem beeinflusst die orale Mukositis die oropharyngeale Funktion, die Nahrungsaufnahme und die orale Medikamenteneinnahme.

Um die kurativen Heilungsraten zu verbessern, wird bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren die simultane Chemotherapie als Standardverfahren eingesetzt [141,165]. Aggressive Protokolle zeigen jedoch ein Ansteigen der schweren Komplikationen mit über 60% der Patienten mit ulcerierter Mukositis [9,29].

Oft werden im Verlauf der Therapie keine Daten zu den Beschwerden bezüglich der Mukositis erhoben [37]. Wöchentliche Untersuchungen der Patienten bezüglich der Mukositis und die Auswirkungen auf das Wohlbefinden sind jedoch essentiell für eine adäquate Behandlung der Patienten. Aus diesem Grund eruierten Epstein et al. [42] in einer prospektiven multizentrischen Studie ein neues Instrument zur Evaluierung der oralen Mukositis – den Oral Mucositis Weekly Questionnaire-Head and Neck Cancer (OMWQ-HN). Dies ist ein Patientenfragebogen, der die Symptome der Mukositis inklusive deren Einfluss auf die Lebensqualität abfragt. Zusammenfassend erwies sich dieser Fragebogen als valides Instrument zur Evaluation der Mukositis. Da es in dieser Studie mehr um die Austestung dieses Fragebogens ging, wurden die Toxizitätsgrade zu den einzelnen Zeitpunkten jedoch nicht dargestellt.

In vorliegender Arbeit wurden die Patienten ebenfalls wöchentlich hinsichtlich der Mukositis untersucht. Die Beschwerden begannen in etwa nach einer Woche, in der fünften Woche wurde das Maximum erreicht, das bis zum Ende der Therapie bestehen blieb. Nach ungefähr 3 Monaten wurde das Ausgangsniveau wieder erreicht. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer starken Mukositis und einer starken Xerostomie bzw. Dysphagie nach Abschluss der Therapie.

97% der Patienten klagten nach Ende der Therapie über eine Mukositis (73% mäßig bis schwer). Nur bei einem Patient zeigten sich nach Abschluss der Therapie keine Hinweise auf eine Mukositis. Dies lag daran, dass bei dem Patienten in etwa nach 5 Wochen Bestrahlung eine längere Pause aufgrund der Laborparameter eingelegt werden musste und sich somit die Mundschleimhaut regenerieren konnte. Nach 3 Monaten beschrieb nur noch ein Patient (4%) eine Grad 2 Mukositis, nach 6 Monaten kamen diese Toxizitätsgrade nicht mehr vor, nach 12 Monaten zeigte sich bei keinem der Patienten mehr ein Hinweis für eine akute Mukositis.

Duncan et al. [37] führten bei 138 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region eine Messung der Toxizitäten und Lebensqualität vor, während und nach der Strahlentherapie durch. 89% entwickelten im Laufe der Behandlung eine signifikante Mukositis (50% mit Ulcera bzw. Pseudomembranen), 75% beschrieben mäßige bis schwere Schmerzen im Mund, 66% gaben Kau- und Schluckbeschwerden an und bei über 50% der Patienten konnten schwere Probleme bezüglich Ernährung beobachtet werden. Zudem zeigte die Auswertung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens einen signifikanten Einfluss der oralen Bestrahlung auf die funktionellen Domänen und die Symptom-Skalen. Diese Studie zeigt, dass die Mukositis einen klaren Nachteil für die Patienten bezüglich Schmerzen, Essbeschwerden, Schluckbeschwerden und Sprechproblemen sowie Schlafstörungen und Einfluss auf vermehrte Fatigue während der Behandlung hat. Sie kann zu Therapieunterbrechungen führen und ist der limitierende Faktor vor allem bei aggressiven Protokollen mit simultaner Chemotherapie [164,165].

Diese Ergebnisse stimmen also mit denen anderer Arbeiten in etwa überein. Jedoch bestimmt natürlich das jeweils individuelle Therapiekonzept und insbesondere auch die verabreichten Chemotherapeutika die Inzidenz und Schwere der Mukositis. Zudem spielt die konsequente Mundpflege und Spülungen eine entscheidende Rolle, da fast alle Patienten unter Mukositis leiden.

4.2.2 Xerostomie

Die Xerostomie ist eine der häufigsten Komplikationen der konventionellen Strahlentherapie, da die Parotiden zumeist ganz oder partiell im Bestrahlungsfeld liegen [33]. Es resultieren orale Schmerzen, Sprechprobleme, Kauprobleme, Schluckprobleme, Karies und orale Infektionen [53]. Da es bislang keine effektive Therapie der Xerostomie gibt, ist das Wichtigste die adäquate Prävention [123]. Wie bereits erwähnt, ermöglichen neue Techniken - wie die IMRT - eine komplette oder partielle Aussparung der Parotiden und können somit die Xerostomie reduzieren [17,101].

In dieser Arbeit klagten die Patienten bereits nach einer Woche über eine signifikante Mundtrockenheit, die sich im weiteren Verlauf - bis etwa zur vollendeten vierten Therapiewoche - steigerte und bis ca. 3 Monate nach Therapieabschluss bestehen blieb. Erst bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung zeigte sich eine Reduktion der Xerostomie, jedoch wurden die Ausgangswerte nicht erreicht. Insgesamt entwickelten 97% der Patienten in vorliegender Arbeit eine Xerostomie, 73% mäßig bis schwer (Grad 2 und 3). Nach 6 Monaten zeigte sich noch bei 42%, nach 12 Monaten 28% der Patienten eine Grad 2 oder 3 Toxizität, jedoch klagten nach 12 Monaten weiterhin 62% der Patienten über eine Xerostomie Grad 1.

Viele Studien beschreiben bei konventioneller Radiotherapie ein Auftreten einer mäßigen bis starken chronischen Xerostomie in 60-70% der Fälle [50] - so auch bei folgenden Arbeiten:

Dirix et al. [32] führten eine Studie bei Patienten durch, die aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors nicht mehr als 6 Monate zuvor eine Bestrahlung ohne Schonung der Parotiden erhalten hatten. 20% der Patienten wurden mit einer simultanen Chemotherapie behandelt. In dieser Arbeit klagten nach 6 Monaten 93% der Patienten über eine Mundtrockenheit (64% davon mäßig bis schwer).

In einer Arbeit von Epstein et al. [43] litten sogar 77,8% der Patienten, die 6 Monate überlebten, an einer moderaten-schweren Xerostomie, nur 9,2% beschrieben keine Xerostomie.

Wijers et al. [173] beschrieben bei 64% der Langzeitüberlebenden eine moderate bis schwere Xerostomie, wobei alle Überlebenden über Xerostomie klagten.

Dies zeigt, dass nach 6 Monaten einige Patienten, wie auch in vorliegender Arbeit unter einer Xerostomie litten, wobei sich das Auftreten der schweren Toxizitäten durchaus unterschied. Ein Grund hierfür mag an der Tatsache liegen, dass es möglich war - in unserer Studie - mittels der Anwendung der IMRT in manchen Fällen durchaus eine Schonung der Parotiden zu erreichen, während in genannten Arbeiten ausschließlich konventionell bestrahlt wurde. Zudem liefern die meisten dieser Arbeiten keine genauen Daten hinsichtlich einer simultanen Chemotherapie oder Tumorstadien, sodass eine genaue Vergleichbarkeit nur bedingt möglich ist. Durch den Einsatz der IMRT zeigte sich in verschiedenen Arbeiten eine deutliche Reduktion besonders der Xerostomie.

Eisbruch et al. [38] führten eine prospektive Studie zur Einschätzung der Langzeit-Xerostomie bei Patienten, die eine speicheldrüsenschonende Bestrahlungstechnik erhalten hatten (IMRT vs. Bilaterale Felder), durch. Die Xerostomie wurde mit einem validierten Fragebogen erhoben. Es zeigte sich, dass die parotisschonenden Techniken die Xerostomie und die Speichelproduktion im Laufe der Zeit verbesserten. Außerdem konnten sie nachweisen, dass die mittlere Bestrahlungsdosis, die auf die Mundhöhle appliziert wurde, signifikant korrelierte mit den Xerostomiescores. Somit ist es wichtig, wenn möglich Teile der Mundhöhle auszusparen, um die Xerostomie zu reduzieren.

In einer Arbeit von Sultanem et al. [158] wurden 35 Patienten mit Nasopharynxkarzinom (unterschiedliche Stadien) von 1995-1998 mit IMRT-Technik bestrahlt. Die meisten Patienten erhielten eine simultane Chemotherapie. Die häufigsten akuten Nebenwirkungen waren Mukositis und Pharyngitis. Eine wichtige Spätfolge war die Xerostomie. Nach 3 Monaten wurden in 65% Grad 2 CTC-Xerostomie und in 35% Fällen Grad 1 beobachtet, nach 24 Monaten 50% Grad 1, 50% 0. In dieser Arbeit beschrieben also die Langzeitüberlebenden (allerdings nach 24 Monaten) keine Grad 2 und 3 Toxizität hinsichtlich der Xerostomie mehr. Es zeigte sich eine gute lokoregionale Tumorkontrolle mit höheren Dosen im Tumorgebiet bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Gewebes.

Eine retrospektive Arbeit von Chao et al. [25] bezüglich akuter und chronischer Nebenwirkungen und Tumorkontrollrate bei der Behandlung von Patienten mit Oropharynxkarzinom, die eine konventionelle Bestrahlung oder eine IMRT erhalten hatten, erbrachte folgende Ergebnisse: Die IMRT zeigte vor allem einen deutlichen Vorteil bezüglich der chronischen Xerostomie bei gleichen Tumorkontrollraten und/

oder krankheitsfreiem Überleben. Während bei der IMRT-Technik 17% eine Grad 2 Spätxerostomie entwickelten, waren es bei konventioneller Bestrahlung 30%. Bei den meisten Patienten konnte bei beiden Techniken eine mäßige bis schwere Xerostomie während der Therapie beobachtet werden, jedoch zeigte sich bei der speicheldrüsenschonenden Technik eine deutlich bessere Erholung der Speichelproduktion.

Parliament et al. [125] stellten ihre Ergebnisse einer speicheldrüsenschonenden Bestrahlung mittels IMRT nach 1 Jahr dar. In dieser Arbeit wurden 23 Patienten mit Tumoren im Bereich der Kopf-Hals-Region bestrahlt, wobei mindestens eine der Parotiden eine mittlere Dosis von weniger als 20 Gy erhielt. Nach 3 Monaten wurden eine Toxizität Grad 2 und größer (RTOG) hinsichtlich der Haut in 11%, der Mukositis in 47% und der Xerostomie in 11% beschrieben. Nach 12 Monaten waren diese Toxizitäten bei der Haut und Mukositis nicht mehr vorhanden. 50% der Patienten beschrieben nach 12 Monaten keine Xerostomie, 38% Grad 1 und 13% Grad 2.

Diese Studien zeigen, dass die speicheldrüsenschonende Bestrahlungstechnik einen großen Effekt auf die Inzidenz und Schwere insbesondere der chronischen Xerostomie hat.

Im Weiteren soll nun der Einfluss der Xerostomie auf die Lebensqualität genauer betrachtet werden.

Wie oben beschreiben, ist die Xerostomie eine der am häufigsten auftretenden chronischen Toxizitäten nach einer Bestrahlung im Bereich des Kopfes oder Halses. Bei der Evaluation der Xerostomie ist es wichtig, vor allem die subjektive Beschwerdesymptomatik des Patienten und deren Einfluss auf die Lebensqualität mit einzubeziehen [105]. Frühere Studien zeigen ernsthafte Auswirkungen der Xerostomie auf die Lebensqualität bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region. [11,12,37,44,56,58,98,106,171,172]

Oft müssen Patienten zwischen verschiedenen Therapieoptionen, die zu gleichen Heilungsraten führen, eine Entscheidung treffen. In diesem Fall kommt der Beeinflussung der Lebensqualität eine bedeutende Rolle zu. Die generelle, krankheits- und regionspezifische Lebensqualität stellt eine wichtige Hilfe für die Entscheidungsfindung bezüglich der Therapie dar.

In unserer Arbeit zeigte sich, dass die Xerostomie nach Abschluss der Therapie signifikant die emotionale und kognitive Funktion beeinflusste, nicht aber den allgemeinen Gesundheitszustand und die globale Lebensqualität. Eine schwere Mundtrockenheit (Grad 3) wirkte sich auf die allgemeine physische Konstitution, die funktionelle Rolle, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen aus. Zusätzlich traten vermehrt Schluckbeschwerden, Geschmacks- und Geruchseinschränkungen, Sprechprobleme, Krankheitsgefühl und Schwierigkeiten beim sozialen Essen bei stärker ausgeprägter Xerostomie auf.

Nach 6 Monaten zeigten sich signifikante Effekte auf die allgemeine physische Funktion und finanzielle Einschränkungen durch die Therapie, jedoch keine Beeinträchtigung der globalen Lebensqualität.

Nach 12 Monaten lag keine schwere Xerostomie (Grad 3) mehr vor. Es ließ sich zu diesem Zeitpunkt jedoch eine Korrelation der Xerostomie mit vermehrten Schmerzen und erhöhtem Analgetikabedarf nachweisen.

Bis zur Nachsorge nach 6 Monaten zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen objektiven Zeichen einer Mundtrockenheit und subjektiven Beschwerden. Nach einem Jahr ließ sich dieser Zusammenhang nicht mehr nachweisen, was am ehesten auf einen Gewöhnungseffekt zurückzuführen ist. Die Patienten schätzten bei gleich schwerer objektiver Xerostomie die Beschwerden geringer ein.

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bezüglich des Einflusses der Xerostomie auf die Lebensqualität in einer Studie von Dirix et al. [32]. Auch in dieser Arbeit zeigten die Ergebnisse vor allem ein Einfluss auf die Gemütslage. Bei 45% der Patienten beeinträchtigte der trockene Mund jeden Bereich des Lebens (22% sehr stark), bei 39% verringerte ein trockener Mund den Willen zu leben (6% sehr stark). Des Weiteren fand sich eine Einschränkung des sozialen Lebens bei 44% (16% ziemlich oder sehr stark), Probleme bezüglich Essen vor anderen bei 54% (31% schwer), Probleme bezüglich Sprechen vor anderen bei 60% (27%), ferner in 20% Probleme mit intimen Beziehungen und in 80% orale Schmerzen (47% schwer). Diese Arbeit machte jedoch keine Aussage bezüglich des Einflusses der Xerostomie auf die globale Lebensqualität.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei einer Arbeit von Jellema et al. [68]. Sie führten bei 288 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (Stadium I-IV) ohne Nachweis von Fernmetastasen nach primärer konventioneller Strahlentherapie eine Messung der

Toxizität mittels RTOG-CTC-Kriterien und der Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zu Beginn und alle 6 Monate nach Bestrahlung bis zu 2 Jahren durch. Alle funktionellen Skalen, die Fatigue und die Schlaflosigkeit zeigten eine Abhängigkeit von der Mundtrockenheit. Die Xerostomie war generell assoziiert mit einem Anstieg der Rollenfunktion und der kognitiven Funktion im Laufe der Zeit. Nach 24 Monaten wurde ein deutlicher Effekt der Xerostomie auf die physische Rolle, die emotionale Funktion, die Fatigue und die Schlaflosigkeit beobachtet. Jedoch zeigte sich im Gegensatz zu vorliegender Arbeit eine signifikante Assoziation zwischen der RTOG-Xerostomie und der Lebensqualität zu allen Zeitpunkten ($p < 0,001$). Diese unterschiedlichen Ergebnisse weisen darauf hin, dass durchaus Effekte auf die Lebensqualität bestanden, die jedoch von den Patienten unterschiedlich eingeschätzt wurden. So ist für viele Patienten der Begriff der globalen Lebensqualität oft der schwer zu verstehen und nicht immer gut von dem Begriff des globalen Gesundheitszustandes zu unterscheiden.

Ringash et al. [137] untersuchten die Beziehung zwischen der globalen Lebensqualität und Xerostomie bei 130 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren in einer prospektiven Studie (McMaster Head and Neck Radiotherapy Questionnaire). In dieser Arbeit sank die globale Lebensqualität unter Strahlentherapie signifikant und kehrte nach 6 Monaten annähernd zum Ausgangsniveau zurück, was mit vorliegender Arbeit vergleichbar ist. Die Verbesserung der globalen Lebensqualität im Anschluss an die Therapie ging jedoch nicht einher mit einer verbesserten Xerostomie. Dies könnte damit erklärt werden, dass die Xerostomie eventuell in Abwesenheit von der Mukositis nur einen sehr geringen Einfluss auf die Lebensqualität hat. Das Phänomen der steigenden Lebensqualität - trotz gleich bleibender Xerostomie - zeigte sich auch in einer anderen Studien [47] und ebenso in unserer Arbeit. Weitere möglich Erklärungen könnten sein, dass die Ausgangsdaten der globalen Lebensqualität nicht die ideale Lebensqualität repräsentieren, da die Patienten aufgrund des Tumors schon vor Beginn der Therapie symptomatisch waren. Zudem können auch Verhaltensänderungen während und nach der Therapie - wie z.B. eine Rauchentwöhnung - zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Auch schätzten die Patienten die Xerostomie zu den einzelnen Zeitpunkten unterschiedlich gewichtend ein, was sich eventuell auf einen gewissen Gewöhnungseffekt zurückführen lässt bzw. dass die Patienten lernen, mit ihrer

Diagnose zu leben und nur im Vergleich zum Ende der Therapie (hohe Komplikationen) die 6- bzw. 12-Monatseinschätzung treffen. Oft wissen die Patienten zudem nicht mehr, welche Antwortmöglichkeit sie zu Beginn der Therapie gewählt haben. Außerdem liegt für den Patienten zwischen der Einschätzung einer geringen bzw. einer mäßigen Toxizität bei der Angabe im Fragebogen oft kein großer Unterschied, während es in der Auswertung eine gewichtende Rolle spielt.

Wie schon beschrieben, zeigten einige Studien, dass eine speicheldrüsen-schonende Radiotherapie ein wichtigen Bestandteil in der Reduktion der Xerostomie und somit in der Verbesserung der Lebensqualität darstellt [24,60,95,125]. Das Risiko der radiogenen Xerostomie ist abhängig vom Feld und von der applizierten Dosis. Aus diesem Grund ist der Gebrauch von Konformationsstrahlentherapie oder IMRT sinnvoll, um zumindest Teile der Parotiden zu schonen [38]. Eine Studie zeigte außerdem, eine Korrelation zwischen der mittleren Parotisdosis und dem Outcome der Lebensqualität 3 Monate nach RT [95].

Auch Pow et al. [132] untersuchten die Xerostomie und deren Einfluss auf die Lebensqualität im Vergleich von IMRT und konventioneller RT in einer kleinen randomisierten Studie mit 51 Patienten mit Nasopharynxkarzinom. Die Ergebnisse zeigten, dass die IMRT signifikant besser war als die konventionelle RT im Bezug auf die Möglichkeit, die Parotiden zu schonen und auf die Speichelflussrate nach der Bestrahlung. Bei beiden Gruppen konnte man einen deutlichen Abfall der Speichelflussrate unter der Therapie beobachten. Bei der IMRT-Gruppe zeigte sich ein starker Anstieg bis zu 12 Monate nach Therapieende, bei konventioneller Radiotherapie ein nur sehr geringer Anstieg. Die Behandlung mittels IMRT führte zu einer signifikant besseren physischen und funktionellen Rolle im EORTC QLQ C30, jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied der anderen Parameter der Lebensqualität in beiden Armen. Auch in dieser Arbeit zeigte sich, dass eine Reduktion der Inzidenz und Schwere der Xerostomie bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs nicht unbedingt mit einer verbesserten Lebensqualität einhergehen muss.

4.2.3 Dysphagie

Schluckstörungen nach Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren werden in 59% mit moderater bis schwerer Dysphagie in 25% berichtet [39,93,109,126].

Der Schluckakt ist ein komplexer Prozess, an dem viele kraniale Nerven und Muskeln beteiligt sind. Dieser Vorgang läuft solange automatisiert ab, bis es zu einer Schädigung, z.B. durch einen Tumor, eine Operation oder Radiotherapie kommt [109].

Schluckbeschwerden bedingen eine reduzierte Sensibilität und können somit zu Residuen im hinteren Pharynx und zur Dysfunktion des Larynx mit Aspirationsgefahr führen. Oft ist die Dysphagie verbunden mit einer Mukositis, Gewichtsverlust und der Notwendigkeit zur Hospitalisation. Dies kann zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen.

Die enterale Ernährung mit einer PEG- oder Nasogastralsonde kann verwendet werden, wenn die orale Ernährung nicht ausreichend gewährleistet ist.

Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten, verlieren ca. 10% des Körpergewichtes. Mehr als ein Drittel der Patienten verwenden Magensonden vor, während und auch nach der Behandlung [117].

Aus diesem Grund befürworten einige Autoren die prophylaktische Anlage einer PEG vor einer Radiochemotherapie [120]. Eine rechtzeitige Anlage ist assoziiert mit einem geringeren Gewichtsverlust und weniger Behandlungsunterbrechungen [130]. Die Ernährung über eine PEG-Anlage ist ein invasiver Vorgang und birgt eine Komplikationsrate von ca. 5-10% [102,120]. Beispielsweise kann es zu Aspiration, Leckage, Blutung oder einer Infektion kommen. Aus diesem Grund befürworten einige Autoren nur eine selektive Anlage bei Patienten mit höherem Risiko.

In unserer Arbeit nahmen die Beschwerden bezüglich der Dysphagie bereits in der ersten Woche der Behandlung zu. Am Ende der vierten Woche erreichten sie ihr Maximum, das bis zum Ende der Therapie bestehen blieb. Nach 6 Wochen zeigte sich bereits eine deutliche Reduktion, jedoch wurde erst nach 6 Monaten ungefähr das Ausgangsniveau erreicht.

Schluckbeschwerden berichteten nach Abschluss der Therapie insgesamt 88% der Patienten, 62% mäßig bis schwer (Grad 2 oder 3), wobei bereits vor Therapie 46% der Patienten an einer leichten bis mäßigen Dysphagie litten (Grad 1 oder 2). Nach

6 Monaten klagten noch 12% (3 Patienten), nach 12 Monaten 15% der Patienten (3 Patienten) über mäßige bis starke Schluckbeschwerden. Grad 1 Dysphagie zeigte sich jedoch bei weiteren 33% der Patienten noch nach 12 Monaten.

Nach Abschluss der Therapie waren fast alle Patienten auf die Verwendung einer Ernährungssonde angewiesen. Nach 6 Monaten konnten sich über 2/3 der Patienten weiterhin nicht suffizient oral ernähren.

Dies zeigt, dass in vorliegender Arbeit 2/3 der Patienten nach 6 Monaten weiterhin eine Ernährungssonde verwendeten, wobei nur knapp die Hälfte der Patienten zu diesem Zeitpunkt über Schluckbeschwerden und hiervon der größte Teil nur über eine geringe Dysphagie klagte. In diesem Punkt widersprechen sich also die Daten unserer Arbeit. Ein Grund hierfür könnten die sozialen Umstände der Patienten im untersuchten Kollektiv sein. Es scheint, dass gerade alleine lebende Patienten es zum Teil als Erleichterung empfanden, die Ernährungssonde - trotz nur geringer oder keiner Schluckbeschwerden - weiterhin zu verwenden.

In der Arbeit von Dirix et al. [32] litten in etwa 6 Monate nach Abschluss der Therapie 65% der Patienten an einer Dysphagie (48% mäßig bis schwer) und 63% beschrieben einen Geschmacksverlust (56% beträchtlich oder immer). Diese Werte lagen deutlich höher als die der vorliegenden Arbeit. Die Studie lieferte zum einen keine Angaben über die Ausgangswerte, zum anderen zeigte sich ein wesentlicher Unterschied bezüglich des eingeschlossenen Kollektives. So war der Primärtumor bei 40% im Bereich des Larynx lokalisiert. Die somit erhaltene hohe Dosis im Bereich der Larynxmuskulatur könnte einen Grund für die sehr hohen Toxizitätswerte der Dysphagie darstellen. Hinsichtlich des initialen Tumorstadiums zeigte sich kein relevanter Unterschied im Vergleich zu unserer Arbeit. Zudem hatten bei Dirix et al. nur 20% der Patienten eine Chemotherapie erhalten.

Logemann et al. [96] untersuchten die Beziehungen zwischen permanenten Veränderungen der Speichelfunktion und Messung der Schluckfunktion, Ernährungsveränderungen und Wohlbefinden des Patienten. Dabei wurden 30 Patienten mit fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen untersucht, die mit Radiochemotherapie behandelt wurden. Die Anzahl der Patienten, die weniger als 50% der Nahrung oral aufnehmen konnten, stieg von initial 3% auf 20% nach 3 Monaten und fiel auf 10% nach 6 und auf 7% nach 12 Monaten. Schluckbeschwerden wurden initial in 52% angegeben, nach 3 Monaten in 70%,

nach 6 in 57% und nach 12 Monaten in 70% der Fälle. Über einen trockenen Mund klagten vor der Therapie 34%, nach 3 Monaten 100 %, nach 6 Monaten 93% und nach 12 Monaten 90%. An Geschmacksveränderungen litten initial 10%, nach 3 Monaten 80%, nach 6 Monaten 89% und nach 12 Monaten 60%. Die Autoren konnten keine Korrelation zwischen einer pathologischer Schluckfunktion und der Speicheldrüsenfunktion aufzeigen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Beeinflussung der unterschiedlichen Parameter untereinander. So stehen Mukositis, Xerostomie und Dysphagie in einem engen Zusammenhang.

In einer weiteren Arbeit untersuchten Logemann et al. [97] die Effekte der Xerostomie auf die Schluckfunktion bei 36 Patienten zwischen 40-76 Jahren, die eine Bestrahlung mit mindestens 40 Gy auf die Mundhöhle und den Oropharynx mit oder ohne simultane Chemotherapie erhalten hatten. Nach Bestrahlung zeigten sich verstärkt Schluckbeschwerden bei gleichzeitiger ausgeprägter Xerostomie.

Allgemein variiert die Inzidenz der Schluckbeschwerden in verschiedenen Studien, liegt meist jedoch etwas höher als in dieser Studie [117,120,130]. Einen wichtigen Einfluss auf die Dysphagie spielen auch andere Faktoren, wie zum Beispiel eine simultan verabreichte Chemotherapie [97]. Jedoch werden bei den meisten Arbeiten keine genauen Daten bezüglich der verabreichten Chemotherapie angegeben, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Auf den genauen Einfluss der Chemotherapie hinsichtlich der Schluckbeschwerden wird im Folgenden Teil ausführlicher eingegangen.

Wie die Xerostomie spielt auch die Dysphagie für die Patienten hinsichtlich der Lebensqualität eine entscheidende Rolle. Im Folgenden soll diese Fragestellung nun genauer erörtert werden.

Die Xerostomie gilt meist als der wichtigste Faktor der Lebensqualität nach der Bestrahlung der Kopf-Hals-Region. So wurde bisher bei der Betrachtung der Lebensqualität nach der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich das Augenmerk vor allem auf die Schonung der Parotiden gelegt [41,67,138]. Viele Studien beschäftigen sich jedoch nicht nur mit dem Einfluss der Xerostomie auf die Lebensqualität, sondern konnten zeigen, dass auch die radiogene Dysphagie ein

wesentlicher Faktor in der Mitbestimmung der Lebensqualität nach der Bestrahlung ist. Seit die Inzidenz der strahleninduzierten Xerostomie durch den vermehrten Gebrauch der IMRT zurückgegangen ist, wird die Dysphagie zu einem der wichtigsten klinischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich [87], da gezeigt worden ist, dass der Grad der Dysphagie Auswirkungen auf die Lebensqualität, Angst und Depression haben kann [118].

In unserer Arbeit zeigten sich hinsichtlich der Dysphagie bereits vor Therapie bestehende, tumorbedingte Einschränkungen aller funktionellen Skalen des Basismoduls. Eine CTC Dysphagie Grad 2 zu diesem Zeitpunkt verschlechterte Appetit, Übelkeit und Erbrechen, den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Insgesamt trat nach Abschluss der Therapie eine schwere Dysphagie (> 2) selten und meist nur bei zuvor bestehender Dysphagie auf. Auch noch nach 6 Monaten verstärkte die Dysphagie weiterhin den Appetitmangel und den Einsatz von Ernährungssonden. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Einfluss auf die Lebensqualität schon bei geringer Dysphagie. Der Effekt einer höher gradigen Dysphagie konnte aufgrund geringer Fallzahlen nicht valide bestimmt werden. Auch nach einem Jahr bestanden noch Einschränkungen hinsichtlich mancher Bereiche der Lebensqualität.

Objektive und subjektive Schluckbeschwerden standen zu allen Zeitpunkten in Zusammenhang. Dies zeigt, dass sich die Patienten im Gegensatz zu den Beschwerden hinsichtlich der Xerostomie an die Behinderung der Nahrungsaufnahme und Schmerzen durch die Dysphagie weniger gewöhnen können und die Dysphagie aus diesem Grund einen deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität nehmen kann.

Hughes et al. [65] fanden nach der Strahlentherapie bei 50 Patienten (mittleres Alter 49 Jahre) mit Nasopharynxkarzinomen in 96% der Fälle eine Xerostomie, in 76% Dysphagie, in 78% keinen Würgereflex und beobachteten somit subjektive und objektive Schluckbeschwerden als sehr häufige Komplikationen der Strahlentherapie.

Eine Studie von Langendijk et al. [88] lieferte folgende Ergebnisse: Die von den Patienten angegebene Lebensqualität wurde vor allem von der Xerostomie ($p = 0,0003$) und den Schluckbeschwerden beeinflusst ($p = 0,001$). Obwohl die Inzidenz der Xerostomie höher war, wurde die Lebensqualität in den ersten 18 Monaten vor

allem von den Schluckbeschwerden beeinflusst, nach 24 Monaten wirkten sich die Xerostomie und die Dysphagie ungefähr in gleichem Maße auf die Lebensqualität aus.

In dieser Studie von Langendijk wurde jedoch nicht der Einfluss der Xerostomie und Dysphagie direkt im Anschluss an die Therapie, sondern nur nach 6 Monaten evaluiert. Bei der Xerostomie nach 6 Monaten zeigte sich ab Grad 2 Toxizität ein Einfluss auf alle der krankheitsspezifischen Skalen der Lebensqualität (allgemeine physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale und soziale Funktion, globale Lebensqualität und Fatigue), bei Grad 3 bestand ein mäßiger Einfluss auf die emotionale Funktion und Fatigue und ein großer Effekt auf die globale Lebensqualität und soziale Funktion. In vorliegende Arbeit konnten nach 6 Monaten diese Effekte nicht beobachtet werden, was wohl auf die kleine Patientenzahl zu diesem Zeitpunkt zurückzuführen ist. Es zeigte sich jedoch ein geringer Einfluss der Mundtrockenheit (Xerostomie Grad 1) nach dem Ende der Therapie.

Schon bei einer Grad 1 Dysphagie nach 6 Monaten zeigten sich in der Arbeit von Langendijk geringe Effekte auf die emotionale und sozialen Funktion, die globale Lebensqualität und Fatigue, was sich in unserer Arbeit bestätigen ließ. Bei Grad 2 ergaben sich mäßige Effekte auf alle funktionellen Items und starke auf die soziale Funktion. Bei Grad 3 und 4 Dysphagie konnten große Effekte auf alle funktionellen Items und die globale Lebensqualität - außer die allgemeine physische Rolle und die emotionale Funktion - beobachtet werden. Es war jedoch statistisch nicht möglich, die höheren Dysphagiegrade in unserer Arbeit - aufgrund zu kleiner Patientenzahl - in Bezug zur Lebensqualität zu setzen. Trotzdem zeigte sich auch in vorliegender Arbeit schon bei geringen Schluckbeschwerden ein wesentlicher Einfluss auf die Lebensqualität. Aus diesem Grund ist es wichtig, bei der Therapieplanung bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich nicht nur auf die Schonung der Parotiden, sondern auch auf die der am Schluckakt beteiligten Organe zu achten, da diese im besonderen Maße die krankheitsspezifische Lebensqualität beeinflussen. (auch schon Grad 1 Toxizität zeigte negative Effekte auf die Lebensqualität). Es wurden jedoch nur die zu dem Zeitpunkt nach 6 Monaten noch lebenden und rezidivfreien Patienten in diese Studie eingeschlossen. Das heißt, dass eventuell Patienten mit sehr fortgeschrittenen Tumoren, die auch häufiger ein Rezidiv entwickeln könnten und auch größere Bestrahlungsvolumina erhalten hätten, nicht berücksichtigt

wurden. Außerdem haben Patienten mit einem Rezidiv schon eine Vorbelastung an Nebenwirkungen.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei Jensen et al. [69]. Bei 116 rezidivfreien Kopf-Hals-Patienten nach Behandlung mittels Strahlentherapie war die Korrelation zwischen der Xerostomie und den Items der EORTC QLQ-C30 auch nicht so ausgeprägt wie zwischen den anderen Toxizitäten wie z.B. Dysphagie und Heiserkeit.

Diesen Einfluss der Dysphagie auf die Lebensqualität bestätigten auch andere Studien [69,99,121].

Die Wichtigkeit einer Schonung der am Schluckakt beteiligten Organe wird auch unterstützt durch die Ergebnisse einer Studie von Kulbersh et al. [86]. Sie zeigten auf, dass ein Schlucktraining vor Behandlungsbeginn das Schlucken nach Behandlung und auch die Lebensqualität verbessern kann.

Mit der Schonung der am Schluckakt beteiligten anatomischen Strukturen haben sich bereits einige Studien beschäftigt.

Eisbruch et al. [39] zeigten auf, dass der Hauptgrund für die Dysphagie nach der Behandlung mittels Strahlentherapie die Einengung der Pharynx- und Larynxkonstriktoren war. Mit IMRT-Technik war es im Vergleich zur 3D-Konformationsstrahlentherapie möglich diese Strukturen einigermaßen zu schonen, ohne Kompromisse bezüglich der Zielvolumendosis hinnehmen zu müssen.

Levendag et al. [93] berichtete die Ergebnisse einer Querschnittsstudie von 81 Patienten mit Oropharynxkarzinomen, die mit 3D-Konformationsstrahlentherapie oder IMRT behandelt wurden. Schluckbeschwerden waren signifikant assoziiert mit der mittleren totalen Dosis in den oberen und mittleren Pharynxkonstriktoren.

Auch Jensen et al. [70] konnte in einer kleinen prospektiven Studie zeigen, dass signifikante Korrelationen zwischen objektiven und subjektiven Schluckbeschwerden und Dosis-Volumen-Histogramm-Parametern der anatomischen Strukturen bestehen.

Die langfristige Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Xerostomie war im beobachteten Kollektiv deutlich geringer als jene aufgrund der Dysphagie: Zu allen Zeitpunkten blieb ein signifikanter Einfluss auf die globale Lebensqualität zu verzeichnen. Dieser anhaltenden Lebensqualitätseinschränkung durch die

Dysphagie sollte künftig in der Radioonkologie mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Zudem ist es wichtig, die pharyngeale Mukosa und Muskulatur zu schonen um so die Notwendigkeit einer enteralen Ernährung langfristig reduzieren zu können [131].

Die Lebensqualität nach einer Radio(chemo)therapie im Kopf-Hals-Bereich wird also durch mehrere Parameter beeinflusst. Wichtig ist es, hierbei auch die Wechselwirkungen der unterschiedlichen Faktoren insbesondere der Xerostomie, Mukositis und Dysphagie (wie vorne beschrieben) bei der Evaluation der Lebensqualität mit zu berücksichtigen.

4.3 Einfluss des Alters auf die Lebensqualität

Nicht nur die Nebenwirkungen einer Tumorthherapie im Kopf-Hals-Bereich spielen eine Rolle bei der Betrachtung der Lebensqualität. Der Einfluss des Alters auf die Lebensqualität nach Strahlentherapie steht bei zunehmendem Durchschnittsalter der Bevölkerung immer mehr im Zentrum des wissenschaftlichen Interesse. So analysierten verschiedene Studien die Rolle der vor Therapiebeginn bestehenden Faktoren - wie zum Beispiel das Alter - auf die Lebensqualität mit gemischten Ergebnissen.

In vorliegender Arbeit konnte zu allen Zeitpunkten bei jüngeren Patienten eine bessere allgemeine physische Funktion und ein höherer globaler Gesundheitszustand sowie Lebensqualität aufgezeigt werden, zudem traten bei älteren Patienten Dysphagie und Xerostomie in stärkerer Ausprägung auf. Jedoch zeigte sich bei den jüngeren Patienten am Ende der Therapie eine deutliche Beeinträchtigung der funktionellen Rolle, der sozialen, emotionalen und kognitiven Funktion, sowie Schluckbeschwerden durch die Xerostomie und bei den Patienten unter 55 Jahren auch des globalen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität. Bei älteren Patienten waren diese Auswirkungen nicht erkennbar und auch bei Patienten über 65 Jahren konnte kein Einfluss der Xerostomie auf den sozialen Kontakt gefunden werden, was damit zu erklären ist, dass dies eher für jüngere Patienten zu Problemfällen führt.

Bei den älteren Patienten zeigten sich Auswirkungen der Xerostomie auf den Appetitmangel und die allgemeine physische Funktion.

In anderen Arbeiten ergaben sich meist kontroverse Ergebnisse:

Movsas et al. [111] bestimmten den Einfluss auf die Lebensqualität via Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Version 2. Gemessen wurde die vor Beginn der Therapie bestehende Lebensqualität bei Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen Tumorentitäten, unter anderem bei 1139 nicht metastasierten Kopf-Hals-Tumoren. Sie konnten zeigen, dass sowohl das Alter, der Karnofsky-Index als auch die Tatsache, ob Patienten allein oder in einer Partnerschaft leben, Einfluss auf die Lebensqualität vor und nach einer Behandlung haben. So ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten bis 50 Jahren und Patienten

über 65 Jahren ($p = 0,0005$). Ältere Patienten gaben eine bessere Lebensqualität und emotionale Funktion an als jüngere Patienten.

Des Weiteren konnten sie zeigen, dass die Lebensqualität linear mit dem Karnofsky-Index ansteigt, was sich auch mit den Ergebnissen unserer Arbeit deckt. Verheiratete oder in einer Partnerschaft lebende Patienten wiesen eine bessere Lebensqualität auf als Patienten, die allein leben. Auf diesen Aspekt wurde jedoch in vorliegender Arbeit nicht genauer eingegangen. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bezüglich des Geschlechtes oder der primären Tumorlokalisation.

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei Jordhoy et al. [72], die bei 396 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren die Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens bestimmten. Es zeigte sich eine verbesserte emotionale Funktion mit ansteigendem Alter. Der Karnofsky-Index war assoziiert mit den meisten funktionellen Skalen und es ergaben sich auch in dieser Arbeit nur wenige Unterschiede bezüglich des Geschlechtes. Im Gegensatz zu Movsas et al. ergab sich kein klarer Einfluss auf die Lebensqualität, wenn die Patienten in einer Partnerschaft lebten.

Warum weisen in vielen Studien ältere Patienten eine bessere Lebensqualität auf als jüngere Patienten? Populationsbasierte Studien konnten zeigen, dass höheres Alter mit einer verbesserten emotionalen Funktion einhergeht [83,108]. Bei jüngeren Patienten löst die Diagnose einer Tumorerkrankung wesentlich größere Effekte auf die emotionale Funktion und das Sozialleben aus, wenn man die Lebensqualität als die Lücke zwischen individuellen Erwartungen und aktueller Erfahrung versteht [18]. Mor et al. [110] konnten ebenfalls bestätigen, dass ältere Patienten mit Tumoren weniger psychosoziale Probleme haben als jüngere.

In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Zusammenhang bezüglich des Alters nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zeigten, dass die jüngeren Patienten zu allen Zeitpunkten eine bessere allgemeine physische Funktion bzw. einen höheren Karnofsky-Index und einen höheren globalen Gesundheitszustand bzw. Lebensqualität aufwiesen. Ein Grund für diese Unterschiede könnte z.B. im Patientenkollektiv liegen. Während in oben genannten Studien verschiedene Tumorentitäten eingeschlossen wurde, bezieht sich unsere Arbeit allein auf Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die oft andere Erwartungshaltungen sowohl an die Therapie als auch an einen eventuellen Wiedereinstieg ins Berufsleben stellen. Des Weiteren spielen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren auch soziale Probleme

aufgrund des meist zugrunde liegenden Noxenkonsums eine wichtige Rolle. Außerdem wurden in oben genannten Studien meist sehr junge Patienten (< 50) mit Patienten > 65 Jahren verglichen.

Zum Einfluss des Alters spezifisch bei der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren liegen nur wenige Daten vor.

Jellema et al. [68] untersuchten den Effekt der Xerostomie in verschiedenen Altersgruppen mithilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens. Bei jüngeren Patienten (< 65) zeigten sich größere Effekte auf die physische und soziale Funktion als bei älteren Patienten. Bei den jüngeren Patienten trat eine Verschlechterung der mittleren Scores der globalen Lebensqualität und aller funktionellen Skalen außer der emotionalen Funktion bei einer Steigerung der Xerostomie auf.

Diese Beobachtungen für die funktionelle Skalen können durch vorliegende Studie bestätigt werden, jedoch zeigte sich keine Auswirkung auf die globale Lebensqualität.

Bei Jellema et al. hatte bei den Patienten über 65 Jahre die Xerostomie vor allem Auswirkungen auf die Rollenfunktion. Die Verschlechterung der physischen Funktion und Rollenfunktion, Schlaflosigkeit sowie Lebensqualität bei steigender Xerostomie waren weniger ausgeprägt als bei den jüngeren Patienten. Diese Ergebnisse können durch unsere Arbeit nicht bestätigt werden. Es zeigte sich in der Gruppe der über 65jährigen ausschließlich Auswirkungen auf den Appetitmangel.

Bei der Betrachtung der Xerostomie spielen jedoch - wie in der Einleitung beschrieben - auch andere physiologische Prozesse des Alters auf die Speicheldrüsen und Speichelproduktion eine entscheidende Rolle. Ältere Patienten haben einen negativen Effekt auf die Speichelproduktion und nach Bestrahlung kommt es oft zu einer länger andauernden Xerostomie als bei jüngeren Patienten, wahrscheinlich aufgrund der im Alter physiologischen sinkenden Regenerationsfähigkeit der bestrahlten Parotiden. Des Weiteren beeinflusst die im Alter meist häufigere Medikamenteneinnahme - wie oben beschrieben - ebenfalls die Xerostomie.

4.4 Einfluss einer simultanen Chemotherapie auf die Lebensqualität

Wie schon beschrieben, spielt eine zusätzlich verabreichte Chemotherapie eine entscheidende Rolle bei der Betrachtung der Lebensqualität. So zeigte sich in einigen Studien - insbesondere bei einer simultan verabreichten Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie - eine höhere Inzidenz und Schwere der akuten - insbesondere Mukositis - und chronischen Nebenwirkungen [59,97,146]. Gerade aggressivere Chemotherapieschemata bedingen meist eine Verstärkung der Nebenwirkungen.

In vorliegender Arbeit ergaben sich bei den Patienten, die eine simultane Chemotherapie erhalten hatten, zu allen Zeitpunkten deutlich stärkere Beschwerden hinsichtlich der Dysphagie und somit auch der Ernährung. Zudem wies am Ende der Therapie das Kollektiv ohne Chemotherapie einen deutlich höheren Karnofsky-Index auf. Jedoch zeigte sich in dieser Arbeit kein Unterschied hinsichtlich der Mukositis und Xerostomie zwischen den beiden Gruppen weder akut noch in Bezug auf chronische Nebenwirkungen.

Diese Ergebnisse zeigten sich auch in einer anderen Studie, in der die Dysphagie ebenfalls mit einer simultanen Chemotherapie korrelierte und die Chemotherapie assoziiert war mit der Menge und Art des Essens, einem unguten Gefühl im Mund und Problemen beim Essen vor anderen Personen [32]. Aggressive Chemotherapieprotokolle als diejenigen, die in dieser Studie verwendet wurden, zeigten jedoch einen Anstieg der schweren Komplikationen von >60% der Patienten mit ulcerierter Mukositis [9,29]. Sie kann zu Therapieunterbrechungen führen und ist der limitierende Faktor - vor allem bei aggressiven Protokollen - mit simultaner Chemotherapie [164,165]. So litten in einer Studie von Christiansen et al. [28] zwar nur 18% der Patienten unter Toxizität Grad 3 der Mukositis und 1% unter Grad 4, jedoch musste bei 17% der Patienten die Behandlung aufgrund der Schwere der akuten Nebenwirkungen - insbesondere der Mukositis - unterbrochen werden.

Bernier et al. [9] beschrieben ernstere Nebenwirkungen (Grad 3 und höher) öfter unter Radiochemotherapie (41%) als unter alleiniger Radiatio (21%). Die schwere Mukositis trat allerdings in beiden Gruppen gleich häufig auf. Bezüglich der chronischen Nebenwirkungen bestand auch hier kein Unterschied. Schlechtere

Werte hinsichtlich der Grad 3 Toxizitäten lieferte eine Studie von Cooper et al. [29] für eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin. Hier lagen die Toxizitäten Grad 3 und höher bei alleiniger Radiatio bei 34% und bei gleichzeitiger Behandlung mit Chemotherapie bei 77%. Auch hier bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei der Betrachtung der chronischen Nebenwirkungen, was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit deckt.

Andere Ergebnisse lieferten Nguyen et al. [122]. Sie konnten in einer retrospektiven Studie mit 101 Patienten, die bei lokal fortgeschrittenen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt wurden, keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität zwischen Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten hatten (50% der Patienten) und denjenigen, die postoperativ alleinig bestrahlt wurden, feststellen. Eine Problematik könnte aber sein, dass der follow up in der Gruppe der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, relativ kurz war.

Bei Lee et al. [90] zeigten sich in einer retrospektiven Studie zur Behandlung von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen mit simultaner platinbasierter Chemotherapie und IMRT bei 31 Patienten bei der Messung der akuten und späten Nebenwirkungen mittels CTC-Kriterien (medianer follow up 26 Monate) folgende Ergebnisse: Akute Toxizität Grad 2 und höher wurde bei der Hautreaktion in 22% der Fällen, bei der Mukositis in 48% der Untersuchungen beobachtet. Nach 1 Jahr klagte nur ein Patient (4%) über ein weiterbestehende Xerostomie Grad 2. Des Weiteren fand sich nach 1 Jahr bei 23% der Patienten eine Dysphagie Grad 3 und ebenso viele waren auch nach 1 Jahr noch abhängig von der PEG-Sonde. Die Xerostomie, die auch durch subjektive Einschätzung determiniert wurde, sank mit der Zeit nach der Radiotherapie kontinuierlich. In dieser Studie wurde bei keinem Patienten Grad 3 der Xerostomie beobachtet.

Die Inzidenz und Schwere der durch eine Chemotherapie verstärkten Nebenwirkungen hängt stark von den verabreichten Substanzen und Therapieschemata ab. Es ist jedoch möglich, die Mukositis abhängig ihres Schweregrades oft mit aggressiver Mundhygiene und Spülungen etwas zu verbessern, während es hinsichtlich der Dysphagie keine Therapiemethoden gibt. Zudem klingt die Mukositis nach Abschluss der Radiochemotherapie relativ schnell ab und beeinflusst nach 6 Monaten die Patienten weniger negativ als die oft weiterhin bestehende Dysphagie.

4.5 Dosimetrie und Speicheldrüsenszintigrafie

Bezüglich der Toleranzdosis, die auf die Parotiden appliziert werden können, ohne dass sich ein dauerhafter Schaden manifestiert, sind sich verschiedene Autoren noch nicht ganz einer Meinung.

Eisbruch et al. [41] schlug eine mittlere Dosisgrenze bei 26 Gy vor, unterhalb der sich eine normale Funktion der Speicheldrüsen wieder einstellen kann. Sie zeigten, dass die Speicheldrüsen, die ≤ 26 Gy erhalten hatten, sich im Laufe der Zeit erholten.

Chao et al. [24] setzte die Dosisgrenze bei 32 Gy. Diese Unterschiede lassen sich wahrscheinlich am ehesten auf die unterschiedlichen Techniken der Messung des Speichelflusses zurückführen.

In einer 2004 publizierten Studie von Münter et al. [112] wurde ein Zusammenhang zwischen der durch Radiotherapie induzierten Speicheldrüsendysfunktion und den Ergebnissen der quantitativen Pertechetat-Speicheldrüsenszintigraphie vor und nach der Radiotherapie mittels IMRT-Technik aufgezeigt. Die Veränderung der relativen Exkretionsrate war signifikant größer, wenn die Parotiden mehr als 26 bzw. 30 Gy erhielten. Für die Veränderung im maximalen Uptake wurde ein signifikanter Unterschied nur bei den Parotiden und einer Grenze von 30 Gy beobachtet, da sich die Submandibulardrüsen nicht schonen ließen und jeweils eine höhere mittlere Dosis als 30 Gy erhalten hatten. Die Veränderungen in der Exkretionsrate zeigten eine signifikante Dosisabhängigkeit für die Parotiden und die Kombination aus Parotiden und submandibularen Drüsen. Dosen unterhalb von 26-30Gy scheinen also die Funktion der Parotiden zu schützen.

Viele Studien beschäftigen sich mit der Beziehung zwischen den auf die Parotiden applizierten Dosen und der RT-induzierten Xerostomie [24,41,138].

Jellema et al. [67] untersuchten 157 Patienten, die eine beidseitige RT bei Kopf-Hals-Tumoren erhalten hatten, und zeigte eine signifikante Assoziation der mittleren Parotisdosis mit der Xerostomie (bestimmt mit den EORTC QLQ und H&N35 Fragebögen) auf. Jedoch ist diese Vorhersagbarkeit nicht nur von den auf die Parotis applizierten Dosen, sondern auch von denen auf die Submandibulardrüsen und z.T. auf die Mundhöhle abhängig.

Auch andere Studien untersuchten bisher die radiogene Xerostomie vor allem in Hinblick auf die physiologische Speicheldrüsenfunktion durch Messung der Speichelflussrate [24,41,138] und durch Speicheldrüsenzintigrafie [17,101,139].

Nach Einführung der CT-basierten Planung war es möglich, präzise Dosis-Volumen-Informationen zu erhalten.

Maes et al. [101] untersuchten den Erhalt der Parotiskfunktion bei 39 Kopf-Hals-Patienten (v.a. Stadium III und IVa) nach „einfacher“ Konformationsstrahlentherapie. Die kontralaterale Parotis (in Bezug auf den Tumorsitz) wurde geschont und erhielt im Mittel 21 Gy (in $87\% \leq 26$ Gy). Sie beobachteten bei einer mittleren Parotisdosis ≤ 20 Gy eine gute Möglichkeit ($>70\%$) die Parotiskfunktion schützen zu können (gemessen mittels Szintigrafie). Es konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Exkretionsfunktion der Parotiden und der subjektiven Xerostomie (gemessen mittels Visuell Analog Skala und LENT/SOMA) nachgewiesen werden. Jedoch ließ sich zeigen, dass eine einfache Konformationsstrahlentherapie moderate oder schwere Xerostomie in 78% der Fällen verhindern kann. Die geschonten Parotiden erholten sich fast alle nach 6 bis 12 Monaten.

Roesink et al. [138,139] untersuchten die Verbindung zwischen der Dosis-Volumenbeziehung der Speicheldrüsen und dem Speicheldrüsenoutput bzw. der Szintigrafie. Die mittlere Dosis auf 50% des Parotiskvolumens (MD50) für die Entwicklung einer Xerostomie nach 12 Monaten lag in dieser Studie bei 39 Gy (75% Reduktion der Speichelflussrate). Hinsichtlich der Speichelflussrate und der Szintigrafie scheint ein gutes Maß für die objektive Toxizität der Speicheldrüsen eine Reduktion der stimulierten Parotiskflussrate $\leq 25\%$ der Flussrate vor Therapie zu sein. Im EORTC H&N 35 zeigte nur der Einzelitem „trockener Mund“ 6 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie eine signifikante Veränderung. Die beste Korrelation mit der mittleren Parotisdosis zeigte sich hinsichtlich der stimulierten Flussrate. Die Vorhersagbarkeit war am besten für den Zeitpunkt ein Jahr nach Strahlentherapie. Des Weiteren konnten Roesink et al. keine Korrelation zwischen subjektiven Ergebnissen der Xerostomie und der mittleren Parotisdosis zeigen. Bei dieser Betrachtung besteht jedoch immer das Problem, dass die Bildung einer Korrelation zwischen Xerostomie und Dosis nur bis zur Grenzdosis möglich ist.

Dagegen beobachtete Eisbruch et al. [41] eine MD50 für die Entwicklung einer Xerostomie nach 12 Monaten von 26 Gy ($> 75\%$ Reduktion der Speichelflussrate).

Chao et al. [24] führten eine prospektive klinische Studie durch und untersuchten die Auswirkungen der speicheldrüsenschonenden Technik auf die Xerostomie, wobei der stimulierte Speichelfluss nach 6 Monaten exponentiell reduziert war (4% pro Gy der mittleren Dosis auf die Parotis). Auch die Lebensqualität korrelierte mit dem Speichelfluss (vor allem Essen und Sprechen) nach 6 Monaten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen aufgrund der sehr geringen Fallzahl an geschonten Parotiden keine statistische Auswertung und keine verwertbaren Zahlen zu weder im Hinblick auf die Dosimetrie noch auf den Bezug zur Speicheldrüsenszintigrafie. Es müsste ein insgesamt größeres Kollektiv mit einer deutlich höheren Anzahl an IMRT-Bestrahlungen untersucht werden, um hinsichtlich dieser Fragestellungen Aussagen treffen zu können.

Es konnte ausschließlich ein signifikanter Abfall der Washoutwerte für alle vier Speicheldrüsen gefunden werden. Es zeigte sich in der Speicheldrüsenszintigrafie, die 6 Monate nach der Bestrahlung durchgeführt wurde, keine Verbesserung der Washoutwerte aller 4 Speicheldrüsen und sogar eine weitere Verschlechterung der Werte der Submandibulardrüsen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Submandibulardrüsen aufgrund der Tumorlokalisation meist beidseits komplett im Zielvolumen eingeschlossen waren und somit meist gänzlich zerstört worden sind. Die weitere Verschlechterung der Werte für die Submandibulardrüsen könnte - wie in der Einleitung beschrieben - an dem mehrstufig ablaufendem Schädigungsprozess liegen.

Zudem ergab vorliegende Arbeit keinen Einfluss einer simultanen Chemotherapie auf die Washoutraten wie bei Kosuda et al. [85]. In dieser Arbeit zeigte sich, dass die Washoutraten der Drüsen der Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten, signifikant geringer waren als die bei alleiniger Radiotherapie.

Viele Studien verwendeten ebenfalls Fragebögen, um die radiogene Xerostomie in Abhängigkeit applizierter Dosen oder Szintigrafieparameter zu untersuchen [1,38,67,125,173].

In verschiedene Studien konnte keine Korrelation der Szintigrafieparameter und dem RTOG-Score ermittelt werden. Die Mittelwerte für die Veränderung des Uptakes und der Exkretionsrate (kalkuliert über alle Speicheldrüsen jedes Patienten) zeigten keine signifikante Korrelation zu RTOG-Scores [38,48,94,101]. Auch in

dieser Arbeit konnte keine statistisch relevante Korrelation zu den Toxizitätsgraden bezüglich der Xerostomie hergestellt werden. Ein Grund für diese fehlende Korrelation könnte sein, dass es nicht klar ist, welcher Grad des Funktionsverlustes in der Szintigrafie zu klinischen Zeichen der Xerostomie führt. Außerdem beziehen sich die Szintigrafieparameter auf eine individuelle Speicheldrüse, während die RTOG-Kriterien oder andere Toxizitätsskalen mit den subjektiven klinischen Symptomen des Patienten in Zusammenhang stehen. Bislang ist es noch nicht geklärt, wie man diese Parameter kombinieren könnte.

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Vorliegende Arbeit zeigte eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Bestrahlung bzw. die simultan verabreichte Chemotherapie. Besonders starke Beschwerden beschrieben die Patienten bezüglich des Appetitmangels, Übelkeit und Erbrechen, oralen Schmerzen, Schluckbeschwerden, Beschwerden mit einem trockenen Mund und Geruchs- bzw. Geschmacksproblemen. Auch die globale Lebensqualität verschlechterte sich deutlich unter der Therapie. Im Laufe der Zeit verbesserten sich die meisten Beschwerden, so auch der allgemeine Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Jedoch litten die Patienten auch ein Jahr nach Ende der Strahlen(chemo)therapie noch unter einem ausgeprägten Appetitmangel und trockenem Mund.

Schon nach der ersten Bestrahlungswoche traten Toxizitäten wie Mukositis, Dysphagie und auch Xerostomie auf. Die maximale Ausprägung der Mukositis wurde etwa in der fünften Woche erreicht und war nach 3 Monaten abgeklungen. Die Dysphagie war maximal am Ende der vierten Wochen, zeigte bereits nach 6 Wochen einen deutlichen Rückgang, wobei erst nach 6 Monaten Ausgangswerte erreicht wurden. Ein ähnlicher Verlauf ergab sich hinsichtlich der Xerostomie mit der Ausnahme, dass die Werte das Ausgangsniveau nicht mehr erreichten.

Am spätesten (nach ca. 3 Wochen) trat die Strahlendermatitis auf, die schon 6 Wochen nach Therapieabschluss die ursprünglichen Werte erreichte.

Eine Xerostomie trat bei 97% der Patienten auf (73% mäßig bis schwer), nach 12 Monaten klagten noch immer 90% der Patienten über eine Mundtrockenheit (28% mäßig). Es wurde jedoch zu diesem Zeitpunkt keine Toxizität Grad 3 mehr angegeben.

Eine mäßige bis schwere Mukositis beschrieben 73%, nach 12 Monaten 0% der Patienten.

Schluckbeschwerden wurden am Therapieende von 88% der Patienten angegeben (62% mäßig bis schwer), nach 12 Monaten waren es noch 48% (15% mäßig bis schwer).

Bei 36% wurde eine Grad 2 oder 3 akute Strahlendermatitis beobachtet.

Die Mundtrockenheit zeigte einen starken Einfluss auf einzelne Parameter der Lebensqualität. So ergab sich nach Abschluss der Therapie ein deutlicher Effekt auf die emotionale und kognitive Funktion, jedoch nicht auf den allgemeinen Gesundheitszustand und die globale Lebensqualität. Eine starke Toxizität der Xerostomie verschlechterte die allgemeine physische Konstitution, die funktionelle Rolle, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Schluckbeschwerden, Geschmacks- und Geruchseinschränkungen, Sprechprobleme, Krankheitsgefühl und Schwierigkeiten beim sozialen Essen. Auch im weiteren Verlauf hatte die Xerostomie Einfluss auf die allgemeine physische Funktion, auf finanzielle Einschränkungen durch die Therapie und noch nach ein Jahr Auswirkungen auf den Schmerzmittelverbrauch, wiederum aber nicht auf die globale Lebensqualität.

Nach Abschluss der Therapie und nach 6 Monaten standen objektive Xerostomie und subjektive Beschwerden in einem statistischen Zusammenhang, der sich nach 12 Monaten eventuell aufgrund eines Gewöhnungseffektes nicht mehr ergab.

Hinsichtlich der Schluckbeschwerden und den damit verbundenen Ernährungsproblemen zeigte diese Arbeit, dass nach Ende der Therapie fast alle Patienten und nach 6 Monaten weiterhin 2/3 der Patienten auf eine zusätzliche Ernährung durch eine Magensonde angewiesen waren.

Schon vor Beginn der Radiotherapie ließ sich eine deutliche Beeinflussung besonders der funktionellen Skalen der Lebensqualität, eine Verschlechterung des Appetits, der Übelkeit und des Erbrechens sowie eine häufigere Verwendung von Ernährungssonden, nachweisen. Zudem zeigte sich im Gegensatz zur Xerostomie auch eine Auswirkung auf die Beurteilung des globalen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowohl nach Abschluss der Therapie als auch nach 6 Monaten. Die Daten lieferten jedoch aufgrund der allgemein niedrigen Toxizität der Dysphagie nach 12 Monaten keine verwertbaren Ergebnisse.

Im Gegensatz zur Betrachtung der Xerostomie konnte hinsichtlich der Dysphagie zu allen Zeitpunkten ein Zusammenhang zwischen objektiver Dysphagie und subjektiven Beschwerden beobachtet werden. Es scheint also hier kein Gewöhnungseffekt vorzuliegen.

Jüngere Patienten beschrieben zu allen Zeitpunkten eine bessere allgemeine physische Funktion und einen höheren globalen Gesundheitszustand und eine bessere Lebensqualität. Bei älteren Patienten zeigte sich eine höhere Inzidenz der Dysphagie und Xerostomie.

Trotzdem führte die Xerostomie eher bei jüngeren Patienten zu einer Beeinträchtigung der funktionellen Rolle, der sozialen, emotionalen und kognitiven Funktion, sowie Schluckbeschwerden und auch - unter 55 Jahren - auf den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Bei älteren Patienten wirkte sich die Xerostomie auf den Appetitmangel und die allgemeine physische Funktion aus.

Die Gaben einer simultanen Chemotherapie beeinflusste im Wesentlichen die Inzidenz und Stärke der auftretenden Dysphagie und führt somit zu verstärkten Ernährungsproblemen. Eine Auswirkung auf die Mukositis und die Xerostomie lies sich nicht nachweisen.

In der durchgeführten Speicheldrüsenszintigrafie ergab sich ein deutlicher Abfall der Exkretion aller vier Speicheldrüsen, die sich nach 6 Monaten nicht verbesserte und hinsichtlich der Submandibulardrüsen sogar weiter verschlechterte.

5 Literaturverzeichnis

1. Amosson CM, Teh BS, Van TJ: *Dosimetric predictors of xerostomia for head-and-neck cancer patients treated with the SMART (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost technique*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56(1):136-144
2. Ang KK, Stephens LC, Shultheiss TE: *Oral cavity and salivary glands* (Kapitel 10), In: Alberti W, Ang KK, Calvo W et al (Hrsg.): *Radiopathology of organs and tissues*. Springer Verlag, Berlin 1991;1.Auflage:283-311
3. Baker DG: *The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic x-irradiation: A review*. Arch Otolaryngol 1982;108(1):21-24
4. Bardow A, Moe D, Nyvad B et al: *The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO₂*. Arch Oral Biol 2000;45(1):1-12
5. Bardow A, Pedersen AM, Nauntofte B: *Saliva* (Chapter 1). In: Miles TS, Nauntofte B, Svensson P (Hrsg.): *Clinical oral physiology*. Verlag Quintessence Publishing Co Ltd., Copenhagen 2004;1stedition:17-51
6. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S et al: *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends*. Robert-Koch-Institut, Berlin, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Humboldt University Berlin 2008;6.Auflage
7. Bergdahl M, Bergdahl J: *Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: Association with medication, anxiety, depression and stress*. J Dent Res 2000;79(9):1652-1658
8. Berger AM, Kilroy TJ: *Oral complications of cancer therapy*. In: Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH (Hrsg.): *Principles and practice of palliative care and supportive oncology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998;1st edition:223-236
9. Bernier J, Domette C, Ozsahin M et al: *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med 2004;350(19):1945-1952

10. Berthrong M: *Pathologic changes secondary to radiation*. World J Surg 1986;10(2):155-170

11. Bjordal K, Freng A, Thorvik J et al: *Patient self-reported and clinical-rated quality of life in head and neck cancer patients: A cross-sectional study*. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995;31(4):235-241

12. Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A: *Quality of life in patients treated for head and neck cancer: A follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28(4):847-856

13. Blanco AI, Chao KS, El Naqa I et al: *Dose-volume modelling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62(4):1055-1069

14. Bratengeier K: *Applications of two-step intensity modulated arc therapy*. Strahlenther Onkol 2001;394-403

15. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ et al: *Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regime for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis*. Head Neck 2001;23(7):579-589

16. Burlage FR, Roesink JM, Kampinga HH et al: *Protection of salivary function by concomitant pilocarpine during radiotherapy: A double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(1):14-22

17. Bussels B, Maes A, Flamen P et al: *Dose-response relationships with the parotid gland after radiotherapy for head and neck cancer*. Radiother Oncol 2004;73(3):297-306

18. Calman KC: *Quality of life in cancer patients - A hypothesis*. J Med Ethics 1984;10(3):124-127

19. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA et al: *Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database*. Int J Cancer 2005;114(5):806-816

20. Chambers MS, Garden AS, Kies MS et al: *Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: Pathogenesis, impact on quality of life, and management*. Head Neck 2004; 26(9):796-806
21. Chambers MS, Garden AS, Rosenthal D et al: *Intensity-modulated radiotherapy: Is xerostomia still prevalent?* Curr Oncol Rep 2005;7(2):131-136
22. Chambers MS, Keene HJ, Toth BB et al: *Mustard Streptococci in xerostomic cancer patients after pilocarpine therapy: A pilot study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;99(2):180-184
23. Chambers MS, Toth BB, Martin JW et al: *Oral and dental management of the cancer patient: Prevention and treatment of complications*. Support Care Cancer 1995;3(3):168-175
24. Chao KS, Deasy JO, Markman J et al: *A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49(4):907-916
25. Chao KS, Majhail N, Huang CJ et al: *Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: A comparison with conventional techniques*. Radiother Oncol 2001;61(3):275-280
26. Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI et al: *Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: Impact of tumor volume*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;59(1):917-930
27. Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI et al: *Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: Impact of tumor volume*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(1):43-50
28. Christiansen H, Hermann RM, Hille A et al: *Concomitant Radiochemotherapy in primary inoperable advanced head and neck cancer with 5FU and Mitomycin C*. Head Neck 2004;26(10):845-853
29. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al: *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Eng J Med 2004; 350(19):1937-1944

30. Davies AN, Broadley K, Beighton D: *Xerostomia in patients with advanced cancer*. J Pain Symptom Manage 2001;22(4):820-825
31. De Almeida del V, Grégio AM, Brancher JA et al: *Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;106(1):58-65
32. Dirix P, Nuts S, Poorten VV et al: *The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: Results of a questionnaire in head and neck cancer*. Support Care Cancer 2008;16(2):171-179
33. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W: *Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A literature review*. Cancer 2006;107(11):2525-2534
34. Dörr W: *Strahlenpathologie* (Kapitel 4). In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin 2006;2.Auflage:81-91
35. Dornhoff W: *Nebenwirkungen* (Kapitel D 10). In: Preiß J, Dornhoff W, Hagman FG et al (Hrsg.): *Onkologie 2008/2009*. Ribosepharm, W. Zuckschwerdt Verlag, München 2008;14.Auflage:362-369
36. Double EB, Richmond RC: *A review of platinum complex biochemistry suggests a rationale for combined platinum-radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5(8):1335-1339
37. Duncan GG, Epstein JB, Tu D et al: *Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: A report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis*. Head Neck 2005;27(5):421-428
38. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE et al: *Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50(3):695-704
39. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C et al: *Dysphagia and aspiration after chemotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT?* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(5):1425-1439

40. Eisbruch A, Ship JA, Dawson LA et al: *Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer*. World J Surg 2003; 27(7):832-837
41. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM et al: *Dose, volume, and function relationship in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45(3):577-587
42. Epstein JB, Beaumont JL, Gwese CK et al: *Longitudinal evaluation of the oral mucositis weekly questionnaire-head and neck cancer, a patient-reported outcomes questionnaire*. Cancer 2007;109(9):1914-1922
43. Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA et al: *Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer*. Head Neck 1999;21(1):1-11
44. Epstein JB, Robertson M, Emerton S et al: *Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer*. Head Neck 2001;23(5):389-398
45. Eveson JW: *Xerostomia*. Periodontol 2000 2008;48:85-91
46. Fajardo LF, Berthrong M: *Radiation injury in surgical pathology. Part III. Salivary glands, pancreas and skin*. Am J Surg Pathol 1981;5(3):279-296
47. Fisher J, Scott C, Scarantino CW et al: *Phase III quality-of-life study results: Impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck-cancer - RTOG 97-09*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56(3):832-836
48. Franzen L, Funegard U, Ericson T et al: *Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patients discomfort*. Eur J Cancer 1992;28(2-3):457-462
49. Friedman M, Hall JW: *Radiation-induced squamous cell metaplasia and hyperplasia of the normal mucous glands of the oral cavity*. Radiology 1950;55(6):848-851
50. Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al: *A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(1):7-16

51. Gellrich NC, Zizelmann C: *Mund-, kiefer- und gesichtschirurgische Aspekte des Mundhöhlenkarzinoms* (Kapitel 1). In: Kielbassa AM (Hrsg.): *Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich*. Schlütersche Verlag, Hannover 2004;1.Auflage:11-26
52. Gonsalves WC, Wrightson AS, Henry RG: *Common oral conditions in older persons*. Am Fam Physican 2008;78(7):845-852
53. Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH: *Radiation-induced xerostomia: Pathophysiology, clinical course and supportive treatment*. Support Care Cancer 1997;5(4):281-288
54. Guggenheimer J, Moore PA: *Xerostomia: Etiology, recognition and treatment*. J Am Dent Assoc 2003;134(1):61-69
55. Gupta A, Epstein JB, Sroussi H: *Hyposalivation in elderly patients*. J Can Dent Assoc 2006;72(9):841-846
56. Harrison LB, Zelefski MJ, Pfitzer DG et al: *Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for cancer of the base of tongue*. Head Neck 1997;19(3):169-175
57. Harwood TR, Staley CJ, Yokoo H: *Histopathology of irradiated and obstructed submandibular salivary glands*. Arch Pathol 1973;96(3):189-191
58. Hassan SJ, Weymuller EA Jr: *Assessment of quality of life in head and neck cancer patients*. Head Neck 1993;15(6):485-496
59. Henk JM: *Controlled trials of synchronous chemotherapy with radiotherapy in head and neck cancer: Overview of radiation morbidity*. Clin Oncol 1997;9(5):308-312
60. Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A et al: *Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy*. Oral Oncol 2001;37(1):84-93
61. Höcht S, Hinkelbein W: *Klinik der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich* (Kapitel 3). In: Kielbassa AM (Hrsg.): *Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich*. Schlütersche Verlag, Hannover 2004;1.Auflage:35-46

62. Hofheinz RD, Hochhaus H: *Kombination von Zytostatika mit Strahlentherapie: Radio-Chemo-Therapie* (Kapitel 11). In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin 2006;2.Auflage:197-214

63. Hoffmann HT, Porter K, Karnell LH et al: *Laryngeal cancer in the United States: Change in demographics, pattern of care, and survival*. *Laryngoscope* 2006;116(9):1-13

64. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al: *Single dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: Multicentre randomised trial*. *Lancet* 2004;364 (9444):1497-504

65. Hughes PJ, Scott PM, Kew J et al: *Dysphagia in treated nasopharyngeal cancer*. *Head Neck* 2000;22(4):393-397

66. Jabbari S, Kim HM, Feng M et al: *Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: Initial report*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):725-731

67. Jellema AP, Doornaert P, Slotman BJ et al: *Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict patient-rated xerostomia and sticky saliva in head and neck cancer patients treated with curative radiotherapy?* *Radiother Oncol* 2005;77(2):164-171

68. Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P: *Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):751-760

69. Jensen K, Bonde Jensen A, Grau C: *The relationship between observer-based toxicity scoring and patients assessed symptom severity after treatment for head and neck cancer. A correlative cross sectional study of the DAHANCA toxicity scoring system and the EORTC quality of life questionnaires*. *Radiother Oncol* 2006;78(3):298-305

70. Jensen K, Lambertsen K, Grau C: *Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: Frequency, intensity and correlation with dose and volume parameters*. *Radiother Oncol* 2007;85(1):74-82

71. Jha N, Seikaly H, Harris J et al: *Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space*. *Radiother Oncol* 2003;66(3):283-289

72. Jordhoy MS, Fayers P, Loge JH et al: *Quality of life in advanced cancer patients: The impact of sociodemographic and medical characteristics*. Br J Cancer 2001;85(10):1478-1485
73. Kam MK, Chau RM, Suen J et al: *Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: Dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56(1):145-157
74. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF et al: *Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world*. J Clin Oncol 2006;24(14):2137-2150
75. Kao CH, Tsai SC, Sun SS: *Scintigraphic evidence of poor salivary function in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2001;24(5):952-953
76. Kao J, Lavaf A, Teng MS: *Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: An analysis by primary site and nodal stage*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(2):362-370
77. Karstens JH, Bremer M, Meyer A et al: *Dosisbegriffe, Dosimetrie und Strahlentherapiegeräte* (Kapitel 5). In: *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*. Lehmanns Media 2005;4.Auflage:S.15-27
78. Karstens JH, Bremer M, Meyer A et al: *Kopf-Hals-Karzinome* (Kapitel 12.2). In: *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*. Lehmanns Media 2005;4.Auflage:236-258
79. Karstens JH, Bremer M, Meyer A et al: *Strahlenbiologie* (Kapitel 6). In: *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*. Lehmanns Media 2005;4.Auflage:27-36
80. Karstens JH, Bremer M, Meyer A et al: *Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie* (Kapitel 8). In: *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*. Lehmanns Media 2005;4.Auflage:41-44
81. Kielbassa AM: *Die Radiatio im Kopf-/Halsbereich, Auswirkungen auf die Kariesentstehung* (Kapitel 5). In: Kielbassa AM (Hrsg.): *Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich*. Schlütersche Verlag, Hannover 2004;1.Auflage:59-70

82. Kies MS, Haraf DJ, Rosen F et al: *Concomitant infusional paclitaxel and fluorouracil, oral hydroxyurea, and hyperfractionated radiation for locally advanced squamous head and neck cancer*. Head Neck 2001;19(7):1961-1969
83. Klee M, Groenvold M, Machin D: *Quality of life of Danish women: Population-based norms for the EORTC QLQ-C30*. Qual Life Res 1997;6(1):27-34
84. Konrad C, Kleinböhl D, Van Ackern K et al: *Supportive Therapie* (Kapitel 37). In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin 2006;2.Auflage:867-879
85. Kosuda S, Satoh M, Yamamoto F et al: *Assessment of salivary gland dysfunction following chemoradiotherapy using quantitative salivary gland scintigraphy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45(2):379-384
86. Kulbersh BD, Rosenthal EL, McGrew BM et al: *Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life*. Laryngoscope 2006;116(6):883-886
87. Langendijk JA: *New developments in radiotherapy of head and neck cancer: Higher precision with less patients discomfort?* Radiother Oncol 2007;85(1):1-6
88. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM et al: *Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy*. J Clin Oncol 2008;26(22):3770-3776
89. Lawrence TS, Blackstock AW, McGinn C et al: *The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents*. Semin Radiat Oncol 2003;13(1):13-21
90. Lee NY, O'Meara W, Chan K et al: *Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(2):459-468
91. Leek H, Albertsson M: *Pilocarpine treatment of xerostomia in head and neck patients*. Micron 2002;33(2):153-155
92. Lenander-Lumikari M, Loimaranta V: *Saliva and dental caries*. Adv Dent Res 2000;14:40-47

93. Levendag PC, Teguh DN, Voet P et al: *Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: A dose-effect relationship*. Radiother Oncol 2007;85(1):64-73
94. Liem IH, Olmos RA, Balm AJ et al: *Evidence for early and persistent impairment of salivary gland excretion after irradiation of head and neck tumors*. Eur J Nucl Med 1996;23(11):1485-1490
95. Lin A, Kim HM, Terrell et al: *Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck-cancer: A prospective longitudinal study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57(1):61-70
96. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW et al: *Xerostomia: 12-month changes in saliva production and its relationship to perception and performance of swallow function, oral intake, and diet after chemoradiation*. Head Neck 2003;177(8):432-437
97. Logemann JA, Smith CH, Pauloski BR et al: *Effects of xerostomia on perception and performance of swallow function*. Head Neck 2001;23(4):317-321
98. Long SA, D'Antonio LL, Robinson EB et al: *Factors related to quality of life and functional status in 50 patients with head and neck cancer*. Laryngoscope 1996;106(9):1084-1088
99. Lovell SJ, Wong HB, Loh KS et al: *Impact of dysphagia on quality-of-life in nasopharyngeal carcinoma*. Head Neck 2005;27(10):864-872
100. Mackenzie RG, Franssen E, Balogh JM et al: *Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: A comparison limited to patients eligible for surgery*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(1):65-71
101. Maes A, Welten C, Flamen P et al: *Preservation of parotid function with uncomplicated conformal radiotherapy*. Radiother Oncol 2002;63(2):203-211
102. Mangar S, Slevin N, Mais K et al: *Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: A retrospective review*. Radiother Oncol 2006;78(2):152-158

103. Marcu L, Bezak E, Olver I et al: *Scheduling cisplatin and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck: A modelling approach*. Phys Med Biol 2006;51(15):3625-3637
104. McMillan AS, Pow EH, Kwong DL et al: *Preservation of quality of life after intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Results of a prospective longitudinal study*. Head Neck 2006;28(8):712-722
105. Meirovitz A, Murdoch-Kinch CA, Schipper M et al: *Grading xerostomia by physicans or by patients after intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66(2):445-453
106. Meyer TK, Kuhn JC, Campbell BH et al: *Speech intelligibility and quality of life in head and neck survivors*. Laryngoscope 2004;114(11):1977-1981
107. Meyer-Lückel H, Kielbassa AM: *Prophylaxe der Xerostomie (Kapitel 4)*. In: Kielbassa AM (Hrsg.): *Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich*. Schlütersche Verlag, Hannover 2004;1.Auflage:47-58
108. Michelson H, Bolund C, Nilsson B et al: *Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30-reference values from a large sample of Swedish population*. Acta Oncol 2000;39(4):477-484
109. Mittal BB, Pauloski BR, Haraf DJ et al: *Swallowing dysfunction-preventive and rehabilitation strategies in patients with head-and-neck cancers treated wirth surgery, radiotherapy, and chemotherapy: A critical review*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57(5):1219-1230
110. Mor V, Allen S, Malin M: *The psychosocial impact of cancer on older versus younger patients and their families*. Cancer 1994;74(7):2118-2127
111. Movsas B, Scott C, Watkins-Bruner D et al: *Pretreatment factors significantly influence quality of life in cancer patients: A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(3):830-835
112. Münter MW, Karger CP, Hoffner SG et al: *Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58(1):175-184

113. Murata Y, Zhang L, Ishida R et al: *Maintained salivary function after brachytherapy in patients with head and neck carcinomas - evaluation using quantitative salivary gland scintigraphy*. Acta Oncol 2002;41(7-8):684-688
114. Nagler RM, Hershkovich O: *Relationships between age, drugs, oral sensorial complaints and salivary profile*. Arch of Oral Biol 2005;50(1):7-16
115. Närhi TO: *Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly*. J Dent Res 1994;73(1):20-25
116. Nauntofte B: *Regulation of electrolyte and fluid secretion in salivary acinar cells*. Am J Physiol 1992;263(6):823-837
117. Newman LA, Vieira F, Schwiezer V et al: *Eating and weight changes following chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124(5):589-592
118. Nguyen NP, Frank C, Moltz CC et al: *Impact of dysphagia of quality of life after treatment of head and neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(3):772-778
119. Nguyen NP, Moltz CC, Frank C et al: *Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer*. Ann Oncol 2004;15(3):383-388
120. Nguyen NP, North D, Smith HJ et al: *Safety and effectiveness of prophylactic gastrostomy tubes for head and neck cancer patients undergoing chemoradiation*. Surg Oncol 2006;15(4):199-203
121. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U et al: *Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: Quality of life issues*. Cancer 2002;94(4):1131-1141
122. Nguyen NP, Vos P, Karlsson U et al: *Quality of life following chemoradiation and postoperative radiation for locally advanced head and neck cancer*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2007;69(5):271-276
123. Nieuw Amerongen AV, Veerman EC: *Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies*. Support Care Cancer 2003;11(4):226-231

124. Nokta M: *Oral manifestations associated with HIV infection*. Curr HIV/AIDS Rep 2008;5(1):5-12
125. Parliament MB, Scrimger RA, Anderson SG et al: *Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58(3):663-673
126. Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA et al: *Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer*. Head Neck 2000;22(5):474-482
127. Peterson DE: *Oral problems in supportive care: No longer an orphan topic?* Support Care Cancer 2000;8(5):347-348
128. Peterson DE: *Xerostomia-any progress?* Support Care Cancer 2003;11(4):199-200
129. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al: *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. Lancet 2006;355(9208):949-955
130. Portaluri M, Fucilli FI, Castagna R et al: *Early percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion maintains nutritional state in patients with aerodigestive tract cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;66(4):29-34
131. Poulsen MG, Riddle B, Keller J et al: *Predictors of acute grade 4 swallowing toxicity in patients with stages III und IV squamous carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy alone*. Radiother Oncol 2008;87(2):253-259
132. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS et al: *Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66(4):981-991
133. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P et al: *Impact of nutrition on outcome: A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy*. Head Neck 2005;27(8):659-668

134. Reddy SP, Leman CR, Marks JE et al: *Parotid-sparing irradiation for cancer of the oral cavity: Maintenance of oral nutrition and body weight by sparing parotid function*. Am J Clin Oncol 2001;24(4):341-346
135. Richter E, Feyerabend T: *Grundlagen der Strahlenwirkung* (Kapitel 4). In: *Grundlagen Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin 2002;2.Auflage:61-103
136. Richter E, Feyerabend T: *Spezielle Strahlentherapie maligner Tumoren: Tumoren des Kopf-Halsbereiches* (Kapitel 8.2). In: *Grundlagen Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin 2002;2.Auflage:182-216
137. Ringash J, Warde P, Lockwood G: *Postradiotherapy quality of life for head-and-neck cancer patients is independent of xerostomia*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5):1403-1407
138. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ et al: *Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(4):938-946
139. Roesink JM, Moerland MA, Hoekstra A et al: *Scintigraphic assessment of early and late parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: A prospective study of dose-volume response relationships*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58(5):1451-1460
140. Roh JL, Kim AY, Cho MJ: *Xerostomia following radiotherapy of the head and neck affects vocal function*. J Clin Oncol 2005;23(13):3016-3023
141. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al: *Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis*. Cancer 2004;100(9):2026-2046
142. Rubin P, Casarett G, Grise JW: *The vascular pathophysiology of an irradiated graft*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1960;83:1097-1104
143. Schäfer M, Münter MW, Thilmann C et al: *Influence of intra-fractional breathing movement in step-and-shoot IMRT*. Phys Med Biol 2004;49(12):175-179

144. Scherübl H, Steinberg J, Schwertner C: *"Field cancerization" im oberen Aerodigestivtrakt - Überwachungsempfehlungen für Risikopersonen*. HNO 2008;56(6):603-608
145. Schiodt M: *HIV-associated salivary gland disease: A review*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73(2):164-167
146. Schönfeld GO, Amdur RJ, Morris CG et al: *Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(2):377-385
147. Schwachöfer JH, Crooijmans RP, Hoogenhout J et al: *Effectiveness in inhibition of recovery of cell survival by cisplatin and carboplatin: Influence of treatment sequence*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20(6):1235-1241
148. Seegenschmiedt MH: *Nebenwirkungen* (Kapitel 13). In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin 2006;2.Auflage:229-283
149. Seikaly H, Jha N, McGaw T et al: *Submandibular gland transfer: A new method of preventing radiation-induced xerostomia*. Laryngoscope 2001;111(2):347-352
150. Sjögren R, Nordström G: *Oral health status of psychiatric patients*. J Clin Nurs 2000;9(4):632-638
151. Slavkin HC, Baum BJ: *Relationship of dental and oral pathology to systemic illness*. JAMA 2000;284(10):1215-1217
152. Spielman AI: *Interaction of saliva and taste*. J Dent Res 1990;69(3):838-843
153. Spielman AI, Ship JA: *Taste and smell* (Chapter 2). In: Miles TS, Nauntofte B, Svensson P (Hrsg.): *Clinical oral physiology*. Verlag Quintessence Publishing Co Ltd., Copenhagen 2004;1stedition: 53-70
154. Spijkervet FK, van Saene HK, van Saene JJ et al: *Mucositis prevention by selective elimination of oral flora in irradiated head and neck cancer patients*. J Oral Pathol Med 1990;19(10):486-489

155. Spijkervet FK, van Saene HK, van Saene JJ et al: *Effect of the selective elimination of the oral flora on mucositis in irradiated head and neck cancer patients*. J Surg Oncol 1991;46(3):167-173
156. Sreebny LM, Valdini A, Yu A: *Xerostomia. Part II: Relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989;68(4):419-427
157. Stasche N, Schmieder A.: *Kopf-Hals-Karzinome* (Kapitel B 12). In: Preiß J, Dornoff W, Hagman FG et al (Hrsg.): *Onkologie 2008/2009*. Ribosepharm, W. Zuckschwerdt Verlag, München 2008;14.Auflage:128-134
158. Sultanem K, Shu HK, Xia P et al: *Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: The University of California-San Francisco experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(3):711-722
159. Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J et al: *The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: A placebo-controlled double-blind trial*. Br J Cancer 1996;74(2):312-317
160. Talmi YP: *Quality of life issues in cancer of the oral cavity*. J Laryngol Otol 2002;116(10):785-790
161. Thilmann C, Oelfke U: *Intensitätsmodulierte Strahlentherapie* (Kapitel 14). In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin 2006;2.Auflage:285-298
162. Thönnessen D, Hof H, Krempien R et al: *Kopf-Hals-Tumoren* (Kapitel 17). In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin 2006;2.Auflage:374-450
163. Trott KR, Kummermehr J: *Radiation effects in skin* (Kapitel 2). In: Alberti W, Ang KK, Calvo W et al (Hrsg.): *Radiopathology of organs and tissues*. Springer Verlag, Berlin 1991;1.Auflage:33-65
164. Trotti A: *Toxicity in head and neck cancer: A review of trend and issues*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(1):1-12

165. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB et al: *Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review*. Radiother Oncol 2003;66(3):253-262

166. Tu HF, Chen HW, Kao SY et al: *MDM2 SNP 309 and p53 codon 72 polymorphisms are associated with the outcome of oral carcinoma patients receiving postoperative irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;87(2):243-252

167. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK et al: *Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy*. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(3):213-225

168. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK et al: *Oral sequelae of head and neck radiotherapy*. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(3):199-212

169. Wannenmacher M, Debus J, Wenz F: *Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy-results of a multicentric randomized german trial in advanced head-and-neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50(5):1161-1171

170. Weber KJ, Wenz F: *Strahlenbiologische Grundlagen* (Kapitel 2). In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin 2006;2. Auflage:11-48

171. Weymuller EA Jr, Yueh B, Deleyiannis FW et al: *Quality of life in head and neck cancer*. Laryngoscope 2000;110(3):4-7

172. Weymuller EA Jr, Yueh B, Deleyiannis FW et al: *Quality of life in head and neck cancer: lessons learned from 549 prospectively evaluated patients*. Arch Otolaryngeal Head Neck Surg 2000;126(3):329-336

173. Wijers OB, Levendag PC, Braaksmma MM et al: *Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: A survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors*. Head Neck 2002;24(8):737-747

174. Wu Q, Mohan R, Morris M et al: *Simultaneous integrated Boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. Dosimetric results*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56(2):573-585

175. Yoshikawa A, Saura R, Matsubata T et al: *A mechanism of cisplatin action: Antineoplastic effect through inhibition of neovascularization*. Kobe J Med Sci 1997;43(3-4):109-120
176. Zollinger HU: *Radio-Histologie und Radio-Histopathologie*. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*. Springer Verlag, Berlin 1960;1.Auflage:127-287

6 Anhang

6.1 EORTC QLQ-C30 (version 3.0) und EORTC QLQ-H&N35

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre erste Initial ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

Identifizierungsnummer (trägt Prüfarzt ein):

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4

Bitte tragen Sie Ihre erste Initial ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

Identifizierungsnummer (trägt Prüfarzt ein):

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7
sehr schlecht ausgezeichnet

EORTC QLQ – H&N35

Bitte tragen Sie Ihre erste Initial ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

Identifizierungsnummer (trägt Prüfarzt ein):

Patienten berichten manchmal über die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatten Sie Schmerzen im Mund?	1	2	3	4
32. Hatten Sie Schmerzen im Kiefer?	1	2	3	4
33. Hatten Sie wund Stellen im Mund?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Halsschmerzen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Probleme, Flüssiges zu schlucken?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Probleme, weiche (pürierte) Kost zu schlucken?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Probleme, feste Kost zu schlucken?	1	2	3	4
38. Hatten Sie sich verschluckt?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Probleme mit den Zähnen?	1	2	3	4
40. Hatten Sie Probleme, den Mund weit zu öffnen?	1	2	3	4
41. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
42. Hatten Sie klebrigen Speichel?	1	2	3	4
43. Hatten Sie Probleme mit dem Geruchssinn?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Probleme mit dem Geschmackssinn?	1	2	3	4
45. Mussten Sie husten?	1	2	3	4
46. Waren Sie heiser?	1	2	3	4
47. Fühlten Sie sich krank?	1	2	3	4
48. Hat Sie Ihr Aussehen gestört?	1	2	3	4

Bitte tragen Sie Ihre erste Initial ein: |__|

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr): |__||__||__||__||

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr): |__||__||__||__||

Identifizierungsnummer (trägt Prüfarzt ein): |__||__||__||__||

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
49. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen?	1	2	3	4
50. Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein Ihrer Familie zu essen?	1	2	3	4
51. Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein anderer Leute zu essen?	1	2	3	4
52. Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu genießen?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Schwierigkeiten, mit anderen Leuten zu sprechen?	1	2	3	4
54. Hatten Sie Schwierigkeiten, am Telefon zu sprechen?	1	2	3	4
55. Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit ihrer Familie?	1	2	3	4
56. Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit ihren Freunden?	1	2	3	4
57. Hatten Sie Schwierigkeiten, unter die Leute zu gehen?	1	2	3	4
58. Hatten Sie Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt in der Familie oder mit Freunden?	1	2	3	4
59. Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität?	1	2	3	4
60. Konnten Sie Sexualität weniger genießen?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Nein	Ja
61. Haben Sie Schmerzmittel eingenommen?	1	2
62. Haben Sie Ihre Nahrung durch Zusatzstoffe ergänzt (außer Vitamine)?	1	2
63. Haben Sie eine Ernährungssonde verwendet?	1	2
64. Haben Sie an Gewicht abgenommen?	1	2
65. Haben Sie an Gewicht zugenommen?	1	2

6.2 Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1:</u> Ergebnis einer Speicheldrüsenszintigrafie – Kurvenverlauf einer unauffälligen Speicheldrüsenszintigrafie.....	53
<u>Abbildung 2:</u> Ergebnis einer Speicheldrüsenszintigrafie – Kurvenverlauf einer pathologischen Speicheldrüsenszintigrafie. Kein Abfall des Uptakes aller vier Speicheldrüsen.....	54
<u>Abbildung 3:</u> EORTC – Basismodul: Appetitmangel, Müdigkeit/Schwäche, Übelkeit/Erbrechen, Obstipation	69
<u>Abbildung 4:</u> EORTC – Basismodul: globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität.	70
<u>Abbildung 5:</u> EORTC – Kopf-Hals-Modul: Schmerz, Schluckbeschwerden, trockener Mund, klebriger Speichel, Geruchs- und Geschmacksprobleme, Husten, Sprechprobleme.....	73
<u>Abbildung 6:</u> EORTC – Kopf-Hals-Modul: Krankheitsgefühl und Probleme bezüglich sozialem Essen.....	75
<u>Abbildung 7:</u> EORTC – Kopf-Hals-Modul: Schmerzmittelverbrauch, Verwendung von Zusatzstoffen in der Nahrung, Verwendung einer Ernährungssonde und Gewichtszunahme.....	76
<u>Abbildung 8:</u> CTC – Kriterien: Xerostomie im Verlauf (Median).....	80
<u>Abbildung 9:</u> CTC – Kriterien: Mukositis im Verlauf (Median).....	83
<u>Abbildung 10:</u> CTC – Kriterien: Dysphagie im Verlauf (Median).....	84
<u>Abbildung 11:</u> CTC – Kriterien: Hauterythem im Verlauf (Median).....	86
<u>Abbildung 12:</u> Overall Xerostomia Index 1 im Verlauf (Median).....	89
<u>Abbildung 13:</u> Overall Xerostomia Index 2 im Verlauf (Median).....	91
<u>Abbildung 14:</u> Overall Xerostomia Index 3 im Verlauf (Median).....	92
<u>Abbildung 15:</u> Dysphagiescore im Verlauf (Median).....	93
<u>Abbildung 16:</u> Ernährung im Verlauf.....	95
<u>Abbildung 17:</u> EORTC – Basismodul: Globaler Gesundheitszustand und Lebensqualität abhängig vom Alter.....	106
<u>Abbildung 18:</u> EORTC – Kopf-Hals-Modul: Xerostomie abhängig vom Alter.....	107
<u>Abbildung 19:</u> EORTC – Kopf-Hals-Modul: Ernährungssonde abhängig simultane Chemotherapie.....	111

6.3 Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u> Histologie der Tumorentitäten.....	46
<u>Tabelle 2:</u> TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung.....	46
<u>Tabelle 3:</u> CTC-Kriterien (Version 2.0).....	59
<u>Tabelle 4:</u> Karnofsky-Index und ECOG-Graduierung.....	61
<u>Tabelle 5:</u> Schema der Datenerhebung.....	62
<u>Tabelle 6:</u> EORTC – Basismodul: Auswertung mittels spezifischer Maske	66
<u>Tabelle 7:</u> EORTC – Basismodul: Häufigkeiten der Antworten bezüglich der einzelnen Items und Schweregrade.....	67
<u>Tabelle 8:</u> EORTC – Basismodul: Häufigkeiten der Antworten bezüglich des Items Lebensqualität und globaler Gesundheitsstatus	68
<u>Tabelle 9:</u> EORTC – Kopf-Hals-Modul: Auswertung mittels spezifischer Maske	71
<u>Tabelle 10:</u> EORTC – Kopf-Hals-Modul: Häufigkeiten der Antworten bezüglich der einzelnen Items und Schweregrade.....	72
<u>Tabelle 11:</u> EORTC – Kopf-Hals-Modul: Häufigkeiten der Antworten bezüglich einzelner Items und Schweregrade	73
<u>Tabelle 12:</u> CTC – Kriterien: Häufigkeiten und Schweregrade der Xerostomie, Mukositis, Dysphagie und des Hauterythems	78
<u>Tabelle 13:</u> CTC – Kriterien: Signifikante Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten.....	79
<u>Tabelle 14:</u> Overall Xerostomia Index und Dysphagiescore: Häufigkeiten und Schwere der einzelnen Fragen des Overall Xerostomia Index und Dysphagiescores.....	87
<u>Tabelle 15:</u> Overall Xerostomia Index und Dysphagiescore: Signifikante Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten.....	88
<u>Tabelle 16:</u> Karnofsky-Index im Verlauf	94
<u>Tabelle 17:</u> Ernährung im Verlauf	95
<u>Tabelle 18:</u> Einfluss der verschiedenen Schweregrade der Xerostomie auf die Lebensqualität	98
<u>Tabelle 19:</u> Einfluss der verschiedenen Schweregrade der Dysphagie auf die Lebensqualität	102
<u>Tabelle 20:</u> Speicheldrüsenszintigrafie: Auswertung (Uptake: Werte in Promille, Washout: Werte in Prozent).....	115

6.4 Fragebogenverzeichnis

<u>Fragebogen 1:</u> Overall Xerostomia Index.....	60
<u>Fragebogen 2:</u> Dysphagiescore.....	60

6.5 Abkürzungsverzeichnis

BMI:	Body-Mass-Index
Ca:	Karzinom
CTC:	Common Toxicity Criteria
DNA:	Desoxyribonucleinsäure
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G ₀ -Phase:	Ruhephase des Zellzyklus
Gy:	Gray
HNSCC:	Head neck squamous cell carcinoma
IMAT:	Intensity modulated arc therapy
IMRT:	Intensity modulated radiation therapy
KF:	Korrelationsfaktor
Mbq:	Megabecquerel
Med:	Median
MeV:	Megaelektronenvolt
M-Phase:	Mitosephase des Zellzyklus
MW:	Mittelwert
Ns:	Nicht signifikant
OXI:	Overall Xerostomia Index
PEC:	Plattenepithelkarzinom
PEG:	Perkutane endoskopische Gastrostomie
P.i:	Post injectionem
RT:	Radiotherapie
Tc:	Technetium
TNM-Klassifikation:	Klassifikation maligner Tumoren; T = Tumor, N = Nodes, M = Metastasen
UICC:	Union internationale contre le cancer
WHO:	World Health Organization

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. O. Kölbl für die ausgezeichnete Betreuung und die Möglichkeit diese Dissertation in seinem Institut anfertigen zu können.

Auch gilt mein Dank Herrn PD Dr. Ch. Schäfer und Herrn Dr. M. Hipp für die hervorragende Betreuung und Unterstützung insbesondere bei der Rekrutierung und Evaluation der zugrunde liegenden Patientendaten.

Herrn Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert danke ich ebenfalls für die Begutachtung meiner Dissertation.

Zudem bedanke ich mich bei Herrn E. Fuchs für die Einführung in die technischen Grundlagen und die Unterstützung hinsichtlich der Datenerhebung der Speicheldrüsenszintigrafie.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken, die mich in meiner Ausbildung mit viel Geduld und Liebe unterstützt hat.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Maurer (geb. Kutz)
Vorname: Julia Karolin
Geburtsdatum: 18. April 1984
Geburtsort: Bamberg
Familienstand: verheiratet
Konfession: römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

09/1990-08/1994: Grundschule Obertraubling, Landkreis Regensburg
09/1994-06/2003: Gymnasium Neutraubling, Landkreis Regensburg
06/2003: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

10/2003-12/2009: Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
09/2005: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2010: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktika/Famulaturen:

02/2006: Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg,
Famulatur
Fachbereich: Gynäkologie und Geburtshilfe

03-04/2006: Klinikum der Universität Regensburg
Famulatur
Fachbereich: Strahlentherapie

08-09/2006: Leeds Infirmary NHS – Leeds, England
Famulatur
Fachbereich: Kinderchirurgie

- 02-03/2007: Gemeinschaftspraxis Dr. med. Günther Gerl -Regensburg
Famulatur
Fachbereich: Gynäkologie und Geburtshilfe
- 03/2007: Die Allgemeinärzte – Kelheim
Famulatur
Fachbereich: Allgemeinmedizin
- 03-04/2007: Kreiskrankenhaus Kelheim
Famulatur
Fachbereich: Innere Medizin (Schwerpunkte Kardiologie,
Pulmonologie)

Praktisches Jahr:

- 08-12/2008: Klinikum der Universität Regensburg
Erstes Tertial des Praktischen Jahres
Fachbereich: Strahlentherapie
- 01-04/2009: Klinikum der Universität Regensburg und
Ospidal D'Engiadina Bassa – Scuol, Schweiz
Zweites Tertial des Praktischen Jahres
Fachbereich: Chirurgie
- 04-07/2009: Krankenhaus der Barmherzigen Brüder - Regensburg
Drittes Tertial des Praktischen Jahres
Fachbereich: Innere Medizin (Schwerpunkte Gastroentero-
Hepato- und Rheumatologie, Onkologie)

Beruf:

- Seit 07/2010: Tätigkeit als Assistenzärztin
Klinikum der Universität Regensburg, Strahlentherapie